

c-Met és EGFR kinázt célzó multikináz gátló vegyületek előállítása és biokémiai vizsgálata

Doktori (Ph.D.) értekezés

Szokol Bálint

Semmelweis Egyetem

Gyógyszertudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Kéri György, egyetemi tanár, D.Sc.

Hivatalos bírálók: Dr. Hosztafi Sándor, C.Sc.

Dr. Majer Zsuzsa, Ph. D.

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Tekes Kornélia, Ph. D.

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Huszthy Péter, D.Sc.

Dr. Klebovics Imre, D.Sc.

Budapest

2014

Tartalomjegyzék

1. Rövidítések jegyzéke	4
2. Bevezetés (irodalmi háttér)	5
2.1. A HGF receptor működése és szerepe	6
2.2. Az EGF receptor működése és szerepe	11
2.3. c-Met és EGFR szerepe a szerzett rezisztenciában	16
2.3.1. Az elsődleges rezisztencia kialakulása	16
2.3.2. A szerzett rezisztencia kialakulása	17
2.4. Sejt és szerv specifikus biokonjugátumok	19
3. Célkitűzések	20
4. Módszerek	21
4.1. Általános kémiai és analitikai módszerek	21
4.2. Általános biológiai módszerek	22
4.2.1. <i>In vitro</i> biokémiai vizsgálatok	22
4.2.2. Sejtviabilitás vizsgálat (MTT sejtes vizsgálat)	23
4.2.3. Western blot vizsgálat	23
4.2.4. Apoptózis vizsgálat (FACS)	24
4.2.5. HGF-indukált szóródási vizsgálat	24
4.3. <i>In silico</i> dokkolási módszerek	24
4.4. A SU11274 referencia vegyület és fókuszált vegyülettár előállítása	24
4.4.1. 2-Oxoindolin-5-szulfonamid származékok előállítása	29
4.4.2. 2-Oxoindolin-5-karboxamid származékok előállítása	37
4.4.3. Platina-hordozóhoz köthető származékok előállítása	59
4.5. A foretinib (XL-880) köré fókuszált vegyülettár előállítása	62
4.5.1. A foretinib antipirin-savamid származékainak előállítása	66
4.5.2. Kinolinvázis-benzolszulfonamid származékok előállítása	80
4.6. 2-Aminopirimidin vázas vegyületek előállítása	94
4.7. 1,5- és 1,6-Naftiridin-vázis vegyületek előállítása	106
5. Eredmények	117
5.1. A SU11274 és származékainak előállítása és vizsgálata	117
5.2. A foretinib és származékainak előállítása és vizsgálata	119
5.3. Kinolin-vázis szulfonamid származékok vizsgálata	120
5.4. 2-Aminopirimidin származékok előállítása és vizsgálata	126
5.5. Naftiridin-vázis analógok előállítása	128

5.6 Platina hordozóhoz köthető származékok előállítása és vizsgálata	128
6. Megbeszélés	130
6.1. 4-fenoxikinolin vázas vegyületek	131
6.2. 4-fenoxipiridin-2-amin származékok	133
6.3. 1,5-naftiridin és 1,6-naftiridin származékok előállítása	133
6.4. Platinához köthető származékok	133
7. Következtetések	134
8. Összefoglalása	135
9. Summary	136
10. Irodalomjegyzék	137
11. A disszertációval kapcsolatos közlemények jegyzéke	148
12. Köszönetnyilvánítás	150

1. Rövidítések jegyzéke

ACN	acetonitril
ADME	Abszorpció, disztribúció, metabolizmus és exkréció
ATP	Adenozin-trifoszfát
c-Kit	Sejt növekedés-faktor receptor
c-Met	c-Mesenchymal-epithelial transition factor
DIPE	Diizopropil-éter
DKE	1,2-diklóretán
DMAP	<i>N,N</i> -dimetilpiridin-4-amin
DME	1,2-dimetoxietán
DMF	Dimetil-formamid
DKE	1,2-Diklóretán
DMSO	Dimetil-szulfoxid
EGF	Epidermális növekedési faktor
EGFR	Epidermális növekedési faktor receptor
ERK 1-2	Extracellular-Signal-Regulated Kinase (sejten kívüli jel-vezérelte kináz)
EtOH	Etil-alkohol
EtOAc	Etil-acetát
FACS	Fluorescence-activated cell sorting
HATU	(1-[Bisz(dimetilamino)metilén]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazolo[4,5- <i>b</i>]piridinium-3-oxid-hexafluorfoszfát)
HGFR	Hepatocyte-growth factor receptor
HPLC	High-performance liquid chromatography
IL8	Interleukin 8 (az érfal sejtjeiben, makrofágok által termelt citokin)
IMAP	Immobilized metal ion affinity-based fluorescence polarization
InsR	Inzulin receptor
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
LC-MS	Liquid chromatography-mass spectrometry
MAPK	Mitogén-aktivált protein kináz
NMR	Mágneses magrezonancia spektroszkópia
NSCLC	Non-small cell lung carcinoma (nem kissejtes tüdőkarcinóma)
Op	olvadáspont
PDB	Protein Data Bank
PDGF	Platelet-derived growth faktor (Vérlemezke eredetű növekedési faktor)
PI3K	Phosphoinositide-3-kinase
PLC- γ	Phospholipase C-gamma
R _t	Retenció idő
SAR	Structure-activity relationship (szerkezet-hatás összefüggés)
STAT	Signal Transducer and Activator of Transcription
¹ BuOK	kálium- <i>tert</i> -butoxid
TGF	Transforming growth factor (átalakító növekedési faktor)
THF	Tetrahidrofurán
uPA	Urokinase-type plasminogen activator
ULS	Universal Linkage System
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VRK	Vékonyréteg-kromatográfia
Z	Benziloxi-karbonil

2. Bevezetés (irodalmi háttér)

A tumoros betegségek felismerése és gyógyítása régóta komoly kihívás az orvostudomány számára, 1,6 millió új beteget regisztrálnak évente csak az Egyesült Államokban és nagyjából 70 000 beteget Magyarországon. [1-2] A rákos megbetegedések jelentős részét férfiak esetén a hámeredetű tüdőrákok teszik ki, míg nők esetén a tüdőrák a mellrák után második helyen áll. [3] A rákkutatásban az utóbbi évtized egyik legnagyobb felismerése az volt, hogy a tumorsejtek a fontos jeltovábbítási mechanizmusokban részt vevő, foszforilációt végző kináz enzimeket használják a "hibás" jelek létrehozásához, melyekkel képesek kikapcsolni a sejtek védekező mechanizmusait és képesek saját sejtosztódási és áttétképzési programjukat végrehajtani. A 2005-ben indult Cancer Genome Atlas kutatási program részeként több száz tumorsejtvonal genetikai mutációit tárták fel, ami fontos mérföldkövet jelent számos új, rák elleni gyógyszer fejlesztéséhez. Az eddig összegyűlt ismeretanyag alapján 138 tumorképződésért felelős gént, ún. „driver” gént (64 onkogént és 74 tumor szupresszor gént) tartanak nyilván, amelyek 12 jeltovábbítási útvonalat fednek le. [4] A tumorsejtek túlélési jeleket (ún. *survival factor*) használnak, melyek gátlásával a tumorsejtek szaporodása megállítható, kedvezőbb esetben pedig tumorsejtek el is pusztíthatóak. A kinázok ezért a leggyakoribb terápiás célpontokká nőttek ki magukat, amelynek eredményeként több mint húsz kinázgátláson alapuló szintetikus gyógyszer került forgalomba és számos vegyület áll klinikai vizsgálatok alatt.

A tumorsejtek által használt jelátviteli enzimfehérjék egyik fontos csoportját képezik a kinázok, melyek funkciójukat tekintve foszforilációt végző enzimek és sokféle szempont szerint csoportosíthatóak. A csoportosítást végezhetjük aszerint, hogy a kináz a foszfát csoportot milyen típusú szubsztrátra viszi (protein kináz, lipid kináz vagy szénhidrát kináz). [5] A tumorkutatás homlokterében a protein kinázok szerepelnek, így ezek működését vizsgálták a legbehatóbban, e csoporton belül is a leggyakoribbak a tirozin kinázok, melyek a szubsztrát tirozinjára ATP jelenlétében viszik a foszfát-csoportot, míg a szerin/treonin vagy hisztidin kinázok jelenlegi ismereteink szerint az onkogének között kevesebb szerepet játszanak. A kinázok csoportosíthatók működésük helye (receptor kinázok, sejtmag kinázok) szerint is. A tudomány állása szerint az emberi genom körülbelül 530 kinázt kódol, melyek a sejtekben különböző jelutakba rendeződve biztosítják a sejtársadalom kommunikációját. [6]

2.1 A HGF receptor működése és szerepe

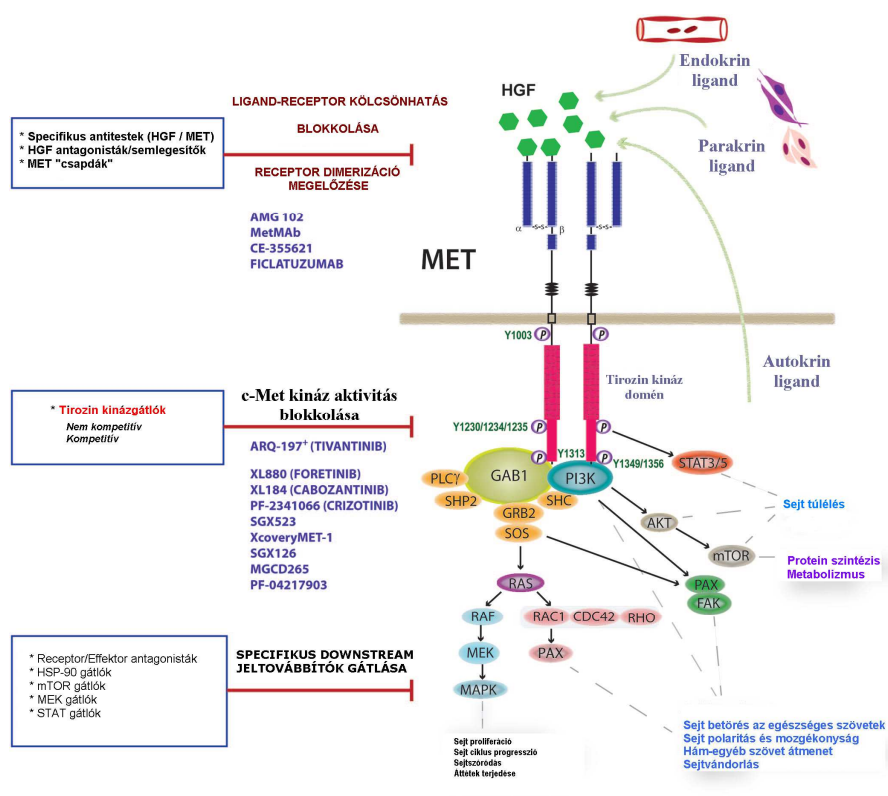
A növekedési faktor receptor tirozin kinázok egyik igen fontos tagja a c-Met, (HGFR vagy más néven SF - scattering factor) mely az egyik legismertebb onkogenikus kináz, amit 1984-ben fedeztek fel Cooper és munkatársai. [7-8]

Maga a *c-MET* gén a 7. kromoszómán a 7q31 lokuszon helyezkedik el, hossza 125.982 bázispár. Ligandja a HGF egy 90 kDa tömegű, több doménnel rendelkező (multidomén) glikoprotein, amely plazmin szerin proteázokkal szoros rokonságot mutat. A HGF endogén ligand és két részből, egy 60 kDa méretű α láncból és egy 30 kDa méretű β láncból áll.

A c-Met egy heterodimer transzmembrán receptor, mely két részből áll: egy 50 kDa molekulatömegű extracelluláris α alegységből és egy 145 kDa molekulatömegű katalitikus β alegységből, melyeket egy diszulfid híd köt össze. A c-Met endogén ligandjához (a HGF-hez) kötődve dimerizálódik. Az aktiválódáskor az intracelluláris C-terminális kötő domén számos, a jeltovábbításban résztvevő downstream (jelút kiindulópontja alatti) molekulát „szervez össze”, majd aktivál, hozzájárulva ezzel az alapvető folyamatok szabályozásához. A c-Met aktiválódása eredményezi például az olyan adaptor fehérjék aktiválását, mint a Gab-1, Grb2, Shc vagy a c-Cbl és az azt követő aktiválódását a PI3K, PLC- γ , STAT fehérjék, ERK 1-2, valamint a FAK jeltovábbító fehérjéknek. A c-Met/HGF számos, a sejtek szempontjából létfontosságú folyamatban vesz részt, mint például sejtburjánzás, sejt vándorlás, érzékelés és szövet-regenerálódás [9].

A c-Met számos emberi szövetben és szervben (vese, máj, hasnyálmirigy, prosztata, csontvelő) megtalálható, mind embrionális, mind felnőtt korban, bár expressziója általában az epitél és mesenchimális eredetű sejtekre jellemző. [10] Míg embrionális korban a sejt szerveződésben, szervek morfogenezisében vesz részt, addig felnőtt korban a szövet regenerálódásban játszik kulcsszerepet. [11-12] A c-Met kinázt, mint lehetséges onkogén kinázt oszteosarkómában (csonttrák) mutatták ki először, később a molekuláris diagnosztika eszközeivel számos ún. szolid tumorban (fej-nyak rák, gyomor-, vastagbél, nem kissejtes tüdő karcinóma, prosztata, pajzsmirigy tumor, melanóma) mutattak ki c-Met amplifikációt vagy overexpressziót, így ígéretes célpontja lett gyógyszerkutatásnak. [13-14] Kimutatták, hogy a HGF aktiváció nemcsak a különböző tumorfunkciók irányításában, hanem a szolid tumorok beereződésében is fontos szerepet játszik, egyéb érzékeléshez szükséges növekedési faktorokat (VEGF, IL8, uPA vagy a tromboposfin 1.) aktiválva. [15]

A c-Met több különböző, fontos jelutat (PI3K-Akt-mTOR, Ras-Raf-Mek-MAPK) aktivál (1. ábra)



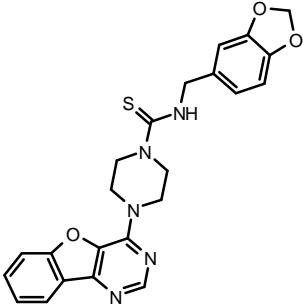
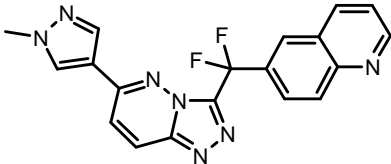
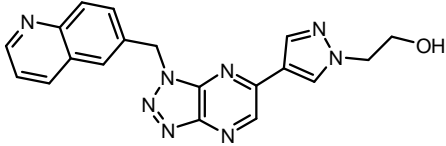
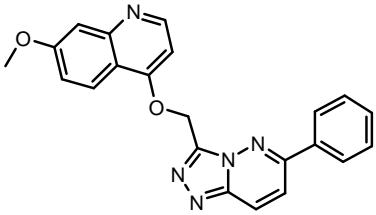
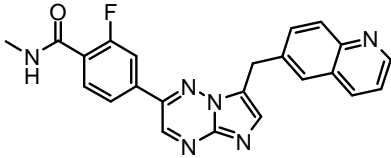
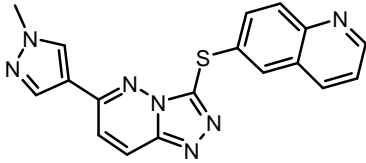
1. ábra A c-Met receptor kölcsönhatása ligandjaival és jelátviteli útvonalhálózata [16]

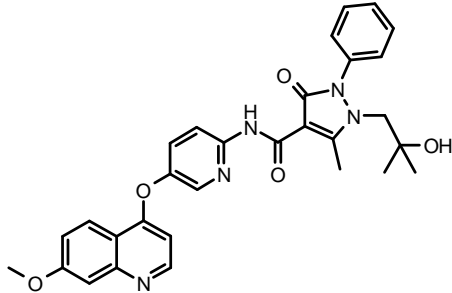
Kimutatták, hogy azokban a sejtekben, amelyekben a c-Met túlélési faktor, a HGF közvetlen hatással van a sejtek mozgékonyására és a vándorlására, ami az áttétek kialakulásában játszik kulcsszerepet. [17-18] A c-Met kináz felfedezése és onkogén szerepének tisztázása után számos c-Met gátló vegyület került fejlesztésre, melyek közül cabozantinib és a crizotinib már gyógyszerként bevezetésre került. [19]

1. Táblázat Klinikai fejlesztés alatt álló c-Met gátló gyógyszerjelöltek és antitestek

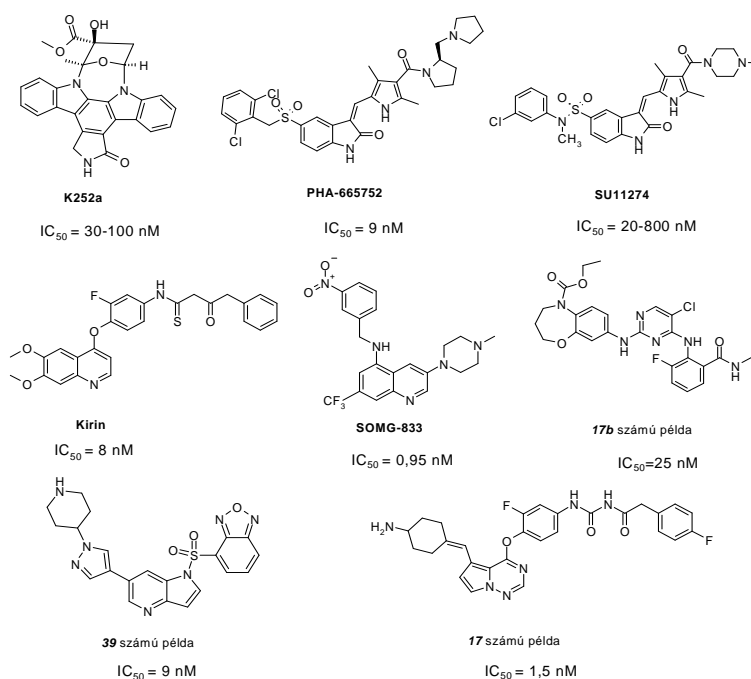
Szerkezet	Kód (név)	Hatás	Klinikai fázis
	<p>XL-880 (foretinib)</p> <p><i>GlaxoSmithKline</i></p>	<p>c-Met enzim ($IC_{50}=0,4$ nM)</p>	<p>Fázis II.</p>

Szerkezet	Kód (név)	Hatás	Klinikai fázis
	XL-184 (cabozantinib) Cometriq® <i>Exelixis</i>	c-Met enzim (IC ₅₀ = 2 nM)	Bevezetett gyógyszer
	E7050 (golvatinib) <i>Esai Pharmaceuticals</i>	c-Met enzim (IC ₅₀ = 14nM)	Fázis II.
	PF-2341066 (crizotinib) Xalkori® <i>Pfizer</i>	c-Met enzim (IC ₅₀ =4 nM)	Bevezetett gyógyszer
	MGCD-265 <i>MetilGene</i>	c-Met enzim (IC ₅₀ =24 nM)	Fázis II.
	ARQ-197 (tivantinib) <i>ArQule/Daichii</i>	c-Met enzim (IC ₅₀ =350 nM)	Fázis III
	BMS-777607 <i>Bristol-Meyers-Squibb</i>	c-Met enzim (IC ₅₀ =4 nM)	Fázis I
	MK-2461 <i>Merck</i>	c-Met enzim (IC ₅₀ =2 nM)	Fázis II

Szerkezet	Kód (név)	Hatás	Klinikai fázis
	MP470 (amuvatinib) <i>Astex Pharmaceuticals</i>	c-Met enzim (IC ₅₀ = 5 μM) Multikináz inhibitor	Fázis I
	JNJ-38877605 <i>Johnson & Johnson</i>	c-Met enzim (IC ₅₀ = 4 nM)	Fázis I
	PF-04217903 <i>Pfizer</i>	c-Met enzim (IC ₅₀ = 4,8 nM)	Fázis I
	AMG-208 <i>Amgen</i>	c-Met enzim (IC ₅₀ = 9 nM)	Fázis I
	INCB28060 <i>Incyte</i>	c-Met enzim (IC ₅₀ = 130 nM)	Fázis I
	SGX-523 <i>SGX-Pharmaceuticals</i>	c-Met enzim (IC ₅₀ = 30 nM)	Fázis I

Szerkezet	Kód (név)	Hatás	Klinikai fázis
	AMG-458 <i>Amgen</i>	c-Met enzim (IC₅₀=1,2 nM)	Preklinika
Monoklonális antitest	AMG-102 (rilotumumab) <i>Amgen</i>	c-Met	Fázis II.
Monoklonális antitest	AV-99 (ficlatuzumab) <i>Amgen</i>	c-Met	Fázis II.
Monoklonális antitest	MetMab (onartuzumab) <i>Genentech</i>	c-Met	Fázis II.

A klinikai fejlesztések alatt levő molekulák bemutatásán túl még számos c-Met gátló szerkezetet publikáltak, melyek IC₅₀ értéke *in vitro* vizsgálatokban µM-tól a néhány nM-ig terjed. (2. ábra)



2. ábra Egyéb ismert c-Met gátló szerkezetek

A K252a, staurosporin származék az egyik legrégebbi széles spektrumú gátlószer, mely $IC_{50} = 30-100$ nM értékkel gátolja a c-Met kinázt és gátolja a sejt szóródást. [20] Az indol-2-on vázas SU11274 és PHA-665752 szintén szubmikromoláris IC_{50} rendelkezik, a SU11274 kódjelű vegyületről kimutatták, hogy gátolja a humán melanómasejtek növekedését és gátolja az áttétképzését. [21-22] A SOMG-833 kódjelű vegyület, ellentétben a fentebb bemutatott származékokkal rendkívül alacsony IC_{50} értékkel rendelkezik ($IC_{50} = 0,93$ nM) és a c-Met családba tartozó rokon kinázokat (RON, Axl, Tyro-3) sem gátolja, így szelektivitása az [1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin vázas származékokhoz mérhető. [23] Az eddigiektől teljesen eltérő szerkezettel rendelkezik a Zificsak és munkatársai által közölt vegyületcsalád, mely alacsony IC_{50} értékkel ($IC_{50} = 25$ nM) rendelkezik, $IC_{50} = 16$ nM-os gátló hatása volt GTL-16 gyomor karcinóma sejteken és hatékony volt egér xenograft modell kísérletben. [24] A hatékony gátlószer között megjelennek a pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin és a 4-azaindol vázat tartalmazó vegyületek is, bár ez utóbbiakban a már ismert és hatékony molekuláris részek beépítésével érik el a kívánt hatást. A pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin származékok közül a leghatékonyabb vegyület $IC_{50} = 1,5$ nM gátlóértéket mutatott, míg a 4-azaindol vázas vegyületek is erős gátló hatással bírnak ($IC_{50} = 9$ nM), továbbá az MKN-45 ($IC_{50} = 200$ nM) és A549 ($IC_{50} = 130$ nM) tumorsejteken is 200 nM és az alatti gátlást mutattak. [25-26]

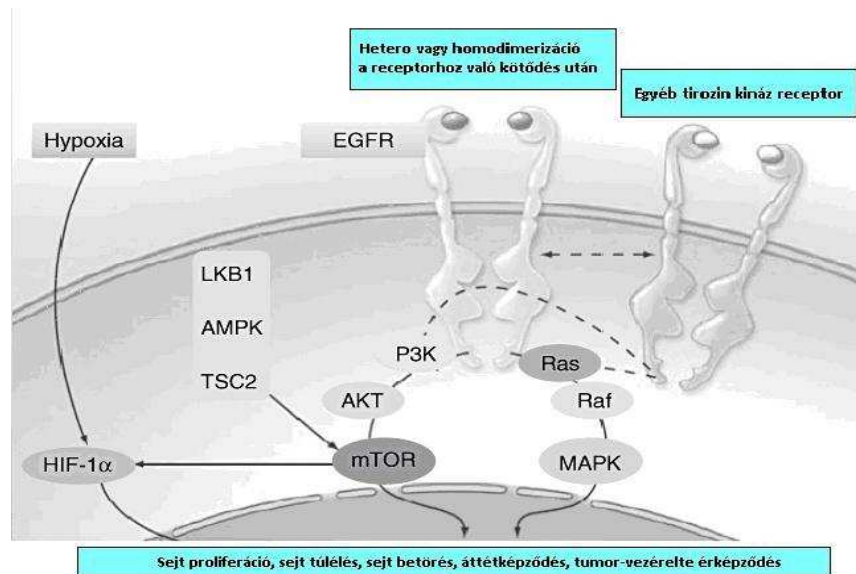
Az irodalomban megtalálható c-Met gátló vegyületekről elmondható, hogy gyakran nagyon hasonló szerkezeti elemmel (dikarboxamid motívum, illetve heterociklusos biciklus és kinolin gyűrű kombinációja) rendelkeznek, amely alól a crizotinib, ARQ-197 és az MK-2461 kódjelű vegyületek jelentenek kivételt. Jellemző módon az újabb vegyületek fejlesztése úgy történik, hogy a hatékony vegyületek izosztér/bioizosztér csoportjait variálják az alapvető szerkezeti egységek esszenciális farmakofór pontjait változtatlanul hagyva.

2.2 Az EGF receptor működése és szerepe

Az *EGFR* gén (másnéven ErbB1, illetve Her1) a 7. kromoszómán, a 7p12 locuszon helyezkedik el, 4 izoformája (Her2/ErbB2, Her3/ErbB3 és Her4/ErbB4) ismeretes. [27] Több ligandja ismert, melyek közül az EGF (epidermal growth factor), a $TGF\alpha$, HB-EGF, amfíregulin (AR), betacellulin (BTC), epiregulin és a neuregulin család (neuregulin1-4) a legismertebbek. Maga az EGF ligand egy 6053 Da súlyú, 53 aminosavból álló fehérje, melyet a 110 kb hosszúságú, 4q25 locuszon elhelyezkedő gén kódol. [28-29]

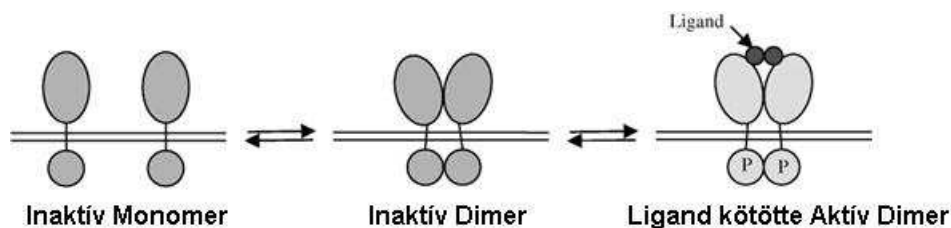
Az EGFR felépítését tekintve körülbelül egy 170 kDa tömegű és 200 kb hosszú szénhidrát oldalláncokat tartalmazó sejt felszíni receptor, melynek sejtön kívüli (extracelluláris) része

négy nagyobb (DI-IV) egységből áll. Az EGF-hez a DIII kötődik a legnagyobb affinitással (400 nM) [30] A receptor tartalmaz egy 621 aminosavból álló sejten kívüli domént, amit egy 23 aminosav hosszú transzmembrán egység köt össze az 542 aminosav hosszúságú citoplazmikus doménnel. Az említett extracelluláris domén felelős az EGF és az egyéb ligandok kötődéséhez. [31] Az EGFR alapvetően két fontos jelútban (PI3K/Akt/mTOR illetve a Ras/Raf/MEK/ERK) játszik szerepet, mely jelutak egyes tagjai is ígéretes célpontok (Raf, Akt, mTOR) a rákterápiában. (3. ábra)



3. ábra A PI3K/Akt/mTOR és a Ras/Raf/MAPK jelutak a sejten belüli térben

A receptor működését számos modellben (élő sejtben, sértetlen sejtmembránban és detergens által roncsolt sejtmembránban) vizsgálták. Azt találták, hogy az EGFR kötődési affinitása a már jelenlevő ligandhoz való kötődésétől függően változik, hogy a receptor már dimerizált formában van-e, vagy sem. Ez a kölcsönhatásbeli különbség okozza, hogy a monomer EGF kötődik a receptorhoz, majd dimert képez egy másik EGF-EGFR komplexszel. A folyamatban egy aszimmetrikus mechanizmust is javasoltak, mely szerint az EGF-EGFR komplex kapcsolódik egy ligand nélküli EGFR-hez, mielőtt a második EGF is kötődik. [32] (4. ábra)



4. ábra Az EGFR receptor ligandkötődése és dimerizációja [32]

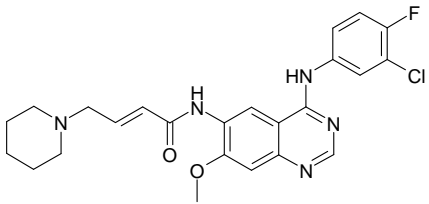
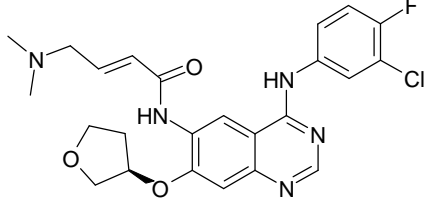
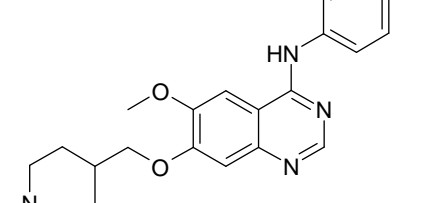
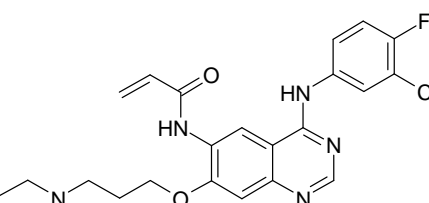
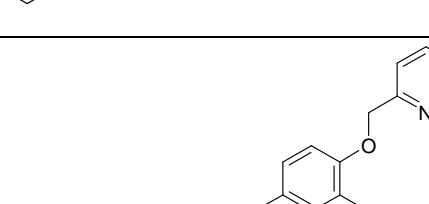
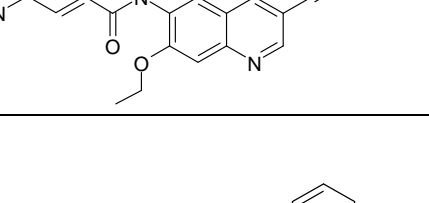
Feltételezések szerint a gyors homodimerizációhoz hozzájárul, hogy a ligand kötődése konformációs változást hoz létre az EGFR extracelluláris doménjében. [33-34] Az EGFR

kóros működése a hámeredetű tumorokban kap szerepet, leggyakrabban a tüdő, bél (vastagbél), fej-nyaki tumorokban mutatható ki. Számos tumor esetén mutatták ki az EGFR mutációját, mely a klinikai gyakorlatban használt EGFR gátlók hatását teljes mértékben megszüntetheti vagy éppen fokozhatja. A leggyakoribb aktiváló mutáció az L858R, míg a T790M, illetve az L858R-T790M kettős mutáció csökkenti a tumorsejtek EGFR gátlókkal szembeni érzékenységét.

Az EGFR az egyik legrégebben ismert és validált célpontja a hámeredetű tumorok elleni kismolekulás kinázgátló gyógyszerek fejlesztésének. Az EGFR jelút gátlására több hatásmechanizmuson (immunotoxin konjugátumok, antiszenz nukleotidok, monoklonális antitestek, kismolekulás kinázgátlók) alapuló gátlószer is ismert, amelyek közül a monoklonális antitestek és a kináz inhibitorok bizonyultak a legígéretesebbnek. Számos EGFR-gátló kismolekulás gyógyszert és antitestet fejlesztettek ki az elmúlt 15 évben, melyeket a 2. táblázat mutat be.

2. táblázat Klinikai EGFR gátlók és antitestek [35-37]

Szerkezet	Kód (név)	Hatás	Klinikai fázis
	OSI-774 (erlotinib, Tarceva®) <i>OSI</i> <i>Pharmaceuticals</i>	EGFR enzim (IC ₅₀ =1-7 nM) reverzibilis gátlószer	Gyógyszerként elfogadott
	ZD1839 (gefitinib, Iressa®) <i>AstraZeneca</i>	EGFR enzim (IC ₅₀ =2-10 nM) reverzibilis gátlószer	Gyógyszerként elfogadott
	GW572016 (lapatinib, Tykerb®) <i>GlaxoSmithKline</i>	EGFR/Her2 (IC ₅₀ =10-30 nM) reverzibilis gátlószer	Gyógyszerként elfogadott

Szerkezet	Kód (név)	Hatás	Klinikai fázis
	PF299804 (Dacomitinib) <i>Pfizer</i>	EGFR enzim (IC₅₀=2-10 nM) irreverzibilis gátlószer	Fázis III.
	BIBW2992 (afatinib) Giotrif® <i>Boehringer</i> <i>Ingelheim</i>	EGFR enzim (IC₅₀=0,4-10 nM) irreverzibilis gátlószer	Gyógyszerként elfogadott
	ZD6474 (vandetanib) Caprelsa® <i>AstraZeneca</i>	EGFR enzim (IC₅₀=0,4-10 nM) reverzibilis gátlószer	Gyógyszerként elfogadott
	CI-1033 (Canertinib) <i>Pfizer</i>	EGFR enzim (IC₅₀=2-10 nM) irreverzibilis gátlószer	Fázis III.
	HKI-272 (neratinib) <i>Dana-Farber</i> <i>Cancer Institute</i>	EGFR enzim (IC₅₀=50-90 nM) irreverzibilis gátlószer	Fázis III.
	BPI-2009H (icotinib) Conmana® <i>Beta Pharma</i>	EGFR enzim (IC₅₀=2-10 nM) reverzibilis gátlószer	Fázis III.

Szerkezet	Kód (név)	Hatás	Klinikai fázis
	ARRY334543 (varlitinib) <i>Array BioPharma</i>	EGFR enzim (IC ₅₀ =2-10 nM) reverzibilis gátlószer	Fázis II.
	TAK-285 <i>Millennium Pharmaceuticals</i>	EGFR enzim (IC ₅₀ =17-23 nM) reverzibilis gátlószer	Fázis I.
Monoklonális antitest	cetuximab (Erbix®) <i>Bristol-Meyers Squibb</i>	EGFR	Gyógyszerként elfogadott
Monoklonális antitest	Tratuzumab (Herceptin®) <i>Roche</i>	Her2 gátló	Gyógyszerként elfogadott
Monoklonális antitest	Panitumumab (Vectibix®) <i>Amgen</i>	EGFR	Gyógyszerként elfogadott
Monoklonális antitest	Nimotuzumab (Theraloc®) <i>Oncoscience</i>	EGFR	Gyógyszerként elfogadott

2.3 A c-Met és az EGFR szerepe a szerzett rezisztenciában

Az EGFR-gátlók piacra kerülése után kiderült, hogy bár bizonyos betegcsoportban hatásosnak bizonyultak, mégsem váltották be a hozzájuk fűzött reményeket. [38] Kimutatták, hogy azok a betegek, akiknél a tumorsejtekben az EGFR vad típusú, vagy aktiváló mutációkat (pl. L858R, G719S mutációt) tartalmaz, jól reagálnak az EGFR gátlókra, míg ha az EGFR érzéketlenítő mutációkat tartalmaz, (főképpen T790M) illetve a tumorsejtben KRAS mutáció van, az erlotinib és gefitinib kezelés hatástalan. A molekuláris diagnosztika kulcsfontosságú eszközzé vált a mutációk felderítéséhez és a gyógyszer alkalmazhatóságának eldöntéséhez. A tumorsejtekben az *EGFR* gén leggyakrabban előforduló mutációja az 19. exonban 2-15 nukleotid hiánya, illetve a 21. exonban bekövetkező pont mutáció, mely az EGFR fehérjében az L858R aminosav cseréhez vezet, ugyanakkor például a 21. exon pontmutációja, mely G719S mutáns EGFR expressziójához vezet, kevésbé gyakori. [39] KRAS vagy kettős mutációt (L858R-T790M) tartalmazó sejtek esetén az EGFR gátlók (Iressa, Tarceva) hatástalanok. A rezisztenciának két alapvető típusa az elsődleges rezisztencia, illetve a szerzett rezisztencia.

2.3.1 Az elsődleges rezisztencia kialakulása

Az elsődleges rezisztencia kialakulásának fő okozója az *EGFR* és a *Her2* gén 20. exonjában létrejött inzerációs mutáció, mely az eddig ismert EGFR mutációk kevesebb, mint 5 %-át teszi ki. [40] *In vitro* vizsgálatokkal bizonyították, hogy e mutációk az EGFR gátlókat hatástalanná teszik, így az 5-15 nM/L helyett az erlotinib és a gefitinib 10 µM/L koncentrációban is hatástalan. [41] Az elsődleges rezisztencia leküzdésére irreverzibilis EGFR gátlókat (afatinib) vagy HSP90 inhibitorokat használnak, mely gátlószerek igen ígéretesnek tűnnek, mert nanomólos tartományban képesek a mutáns EGFR-t tartalmazó tumorsejteket pusztítani. Felderítették, hogy működésük során az EGFR degradációt segítik elő és gyorsabban degradálják a mutáns EGFR-t mint a vad típusú enzimet. [42]

Az elsődleges rezisztencia másik fő okozója a legtöbbet vizsgált KRAS fehérjét kódoló gén mutációja, mely a tüdőrákok 20-30 %-ában fordul elő, de számos más tumorsejtben is megtalálható. A KRAS mutációt először Smit és munkatársai írták le hasnyálmirigy adenokarcinómában. [43] E mutáció komoly problémát jelent, mert a dohányzók esetén jóval gyakrabban fordul elő és az EGFR-gátlókra a betegek kevesebb, mint 3 %-a reagál.

2.3.2 A szerzett rezisztencia kialakulása

Megfigyelték, hogy a betegek egy csoportja, bár reagál a kezelésre, hónapokkal később a tumor kiújul és ekkor már az EGFR gátlók teljesen elvesztik a hatásukat. A másodlagos (vagy szerzett) rezisztencia a kezelés folyamán *de novo* jön létre és a tumorsejt olyan mutációkat választ ki, amellyel a kezeléssel szemben biztosítja a túlélést. Az egyik leggyakoribb ok a T790M mutáció (tirozin/metionin csere) az EGFR kináz domén 20.-ik exonjában, ami a másodlagosan rezisztens sejtek 50 %-ban megtalálható. [44-47] A T790M mutáció hatásának egyik jellegzetessége, hogy közel 10-szeresére növeli az ATP kötődési affinitását az EGFR-hez, így az inhibitorokat (erlotinib és gefitinib) az ATP teljesen kiszorítja. [48] E felismerésnek köszönhetően az irreverzibilis EGFR-gátlók (HKI-272, BIBW2992) mivel ATP-vel nem leszoríthatóak, sikeresen gátolják azoknak a tumorsejteknek a növekedését, melyekben T790M mutáció van. A vegyületek hatásmechanizmusa arra épül, hogy kovalensen, tiolra történő Michael-addícióval kötődnek az EGFR 797-ik helyzetben elhelyezkedő cisztein részéhez. [49-50] A T790M mutáció mellett még más mutációk (D761Y, L747S, T854A) is felelősek, de az összes mutáció 5%-át teszik ki, ezért jelentőségük is kisebb.

A szerzett rezisztencia nemcsak mutáns EGFR révén, hanem kerülő útvonalak használatával („onkogén kapcsoló”) is történhet, ezáltal a tumorsejt EGFR függetlenné válik. Az egyik leggyakoribb mechanizmus, amellyel a tumorsejt EGFR függetlenné válik, a c-Met amplifikáció, melyet HCC827 sejtvonalon 6 hónapon át történő gefitinib kezeléssel modelleztek először sikeresen. [51]

A c-Met amplifikáció az erlotinib/gefitinib-rezisztens NSCLC tumorokban a PI3K jelút aktiválásához vezet, miközben a jelút az EGFR-rel rokon Her3-tól is függővé válik.

A c-Met, az EGFR és a Her3 kapcsolatát számos kutatás bizonyította és nyilvánvalóvá vált, hogy ezekben a tumorokban nem elég az egyes onkogének gátlása, hanem a c-Met és EGFR együttes gátlása révén érhetjük el a tumorsejtek elpusztítását.[52-54]

Mivel klinikai alkalmazásban jelenleg az EGFR és a c-Met kinázt is egyszerre gátló molekula nem ismert, ezért ismert c-Met és az EGFR-gátlók kombinációban történő alkalmazásával igazolták, hogy a c-Met és EGFR együttes gátlása hatékonyan pusztítja a c-Metet amplifikáló tumorsejteket. Tüdő adenokarcinóma (NCI-H820 sejtvonal) esetén írták le hogy az XL-880 (foretinib) gátolta a tumor növekedését, miközben az erlotinib, a gefitinib és a CL-387785 irreverzibilis EGFR gátló hatástalan volt. [55-56] Hasonló sikereket értek el a c-Met/VEGFR2 gátló E7050 (golvatinib) és gefitinib kombinációs kezeléssel, a PC-9 sejtek alkotta tumor mérete jelentősen csökkent, míg a vegyületek külön-külön jóval gyengébb hatást mutattak.

Western blot vizsgálattal is kimutatták, hogy a gátlószerek hatására a sejtekben már alacsony koncentrációban is jelentősen lecsökken mindkét fehérje foszforiláltságának mértéke. [57] A kettős mutációt (L858M/T790M) hordozó H1975 sejtvonalon és xenograft kísérlettel is igazolták, hogy a c-Met és az EGFR együttes gátlásával SU11274 és erlotinib alkalmazásával a tumorsejtek elpusztíthatóak, illetve a tumor mérete jelentősen csökkenthető. [58-59] A szerzett rezisztencia c-Met gátlók hatására is kialakul, melyet a c-Met gátló crizotinibbel kezelt nem-kissejtes tüdőkarzinóma (EBC-1) sejtvonalon demonstráltak. Amennyiben a sejtet crizotinibbel kezelték, ellenálló klónok alakultak ki, melyekre a crizotinib már nem hatott, ellenben ha ezzel párhuzamosan erlotinibbel is kezelték a sejteket, az ellenálló klónok nem alakultak ki. [60] Ezek a kutatási eredmények azt mutatják, hogy a c-Met amplifikált sejteket tartalmazó tüdőtumorok esetén nem az egymást követő, hanem a kombinált terápia a leghatékonyabb.

A c-Met és az EGFR közötti szinergizmust egérmodellekben is vizsgálták, a xenograft kísérletben nemcsak tüdő-, hanem olyan vastagbél-, vesetumor, mell- és hasnyálmirigy-rák, valamint melanóma sejtvonalatokat is tanulmányoztak, melyekben az EGFR és a c-Met túlélési faktor. [61-62] E sejtekben az onkogének kapcsolata miatt a szinergizmus és a többcélpontú gátlás hatásossága teljes körűen bizonyítottá vált.

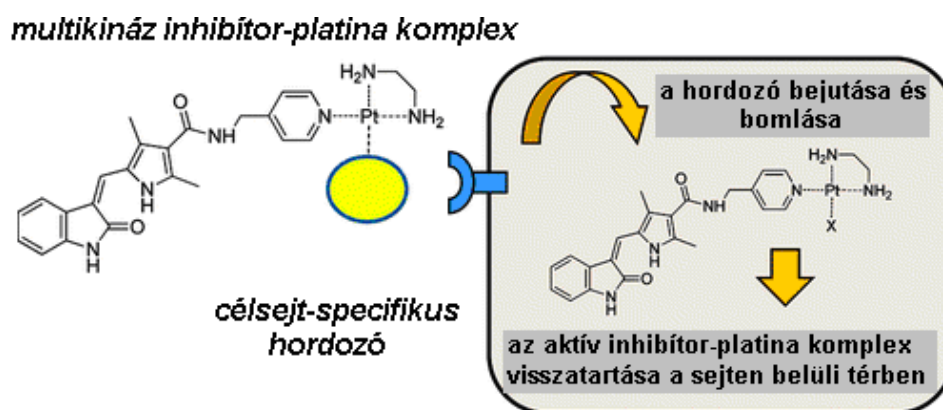
2013-ban Chen és munkatársai írták le az első kinazolon származékot, mely mind az EGFR mind a c-Met foszforilációt csökkentette HT-29 sejtvonalon és meggátolta az áttétek képződését. Bár sejtes vizsgálatokban Western blot segítségével kimutatták az egyidejű c-Met és EGFR foszforiláció gátlást, a vegyület sajnos csak viszonylag magas koncentrációban (15 μ M) mutatott hatást és a c-Met/EGFR *in vitro* enzimgátlást nem vizsgálták. [63]

A c-Met és az EGFR nemcsak kis molekulákkal, hanem antitestekkel is gátolható. Castoldi és munkatársai 2013-ban írták le olyan „kétfogú” antitestet (MetHer1), mely hatékonyan célozza a c-Metet és az EGFR-t, valamint A549 (tüdő karcinóma) xenograft modellben vizsgálva kimutatták, hogy ez a bispecifikus antitest gátolja a HGF indukálta sejtburjánzást, illetve sejtburjánzást. [64] Újabb kutatások szerint a c-Met számos más fehérjével (mTOR, c-Src) is szinergizmust mutat, illetve erlotinib-rezisztenciához vezet, ezt mTOR esetén a különböző gátlószerekkel történő kombinációs kezeléssel, c-Src esetén pedig domináns-aktivált sejtvonalon modellben mutatták ki. [65-66]

2.4. Sejt- és szervspecifikus biokonjugátumok

Amint a bevezetőben említésre került, a humán kinomban több mint 530 gén kódol kinázt, de e kinázok jelentős részének szerepe, működése még felderítetlen. [67] Egyrészt a kinázoknak több izoformája létezik, másrészt az egy családon belüli kinázok katalitikus doménje is hasonló lehet, ami jelentősen megnehezíti a szelektív gátlók fejlesztését. A klinikai fejlesztés alatt álló kinázgátlók jelentős része széles spektrumú inhibitor, ami a gyógyszer elleni rezisztencia miatt előnyös, viszont hátrány a valószínűsíthető mellékhatások miatt. Az egyik legsúlyosabb mellékhatás a szívsejteket károsító kardiotoxikus hatás, illetve a hámeredetű sejteket sújtó toxicitás, amely nemcsak a bőr, hanem a tüdő és a béltraktus sejteire is hat. [68] E mellékhatások jelentősen korlátozzák a klinikai alkalmazást, azonban sejt és szervspecifikus hordozókkal a mellékhatások jelentősen csökkenthetők. A hordozók között a leggyakoribbak a liposzómák, és a makromolekuláris konjugátumok, melyekkel a megfelelő szerveket célozva képesek a liposzómába csomagolt, vagy a hordozóhoz kötött gyógyszert célba juttatni. Új megközelítést jelent a nem toxikus platina-hordozóhoz köthető gyógyszer-molekulák fejlesztése. [69]

Az ULSTM [kloro-nitrato-(etán-1,2-diamin- κ^2N,N')-platina(II)] komplex segítségével olyan biokonjugátumok készíthetők, melyekre egyszerre gyógyszer-molekula, antitest, vagy a hatóanyag felszabadulásáért felelős vagy sejtspecifikus makromolekula is köthető, így a biokonjugátum szerv és sejtszelektívvé tehető. [70] (5. ábra)



5. ábra Platina-hordozót tartalmazó biokonjugátum működésének sematikus ábrája [70]

3. Célkitűzések

Tudományos munkám fő célja új, EGFR és c-Met kinázt egyaránt gátló vegyületek előállítása volt. Első közelítésként a klinikailag releváns c-Met gátlókat is előállítottam, amely vegyületeket az enzimes és a sejtes vizsgálatokhoz, illetve a számítógépes illesztéshez is kiinduló vegyületeként használtunk. Az ismert vegyületek szerkezete köré fókuszált vegyülettárakat szintetizáltam, több ponton módosítva az alapmolekulát.

A vegyületek hatásának becsléséhez *in silico* számítógépes dokkolást is használtunk, majd a biokémiai és sejtes vizsgálatok eredményeit felhasználva végeztem el a hatékonyan talált vegyületekből álló fókuszált vegyülettárak és újabb származékok előállítását.

Terveim között szerepelt, hogy a hatékony, ismert szerkezeteket alapul véve újszerű vegyületeket is előállítsak oly módon, hogy a vegyületcsalád biológiai hatásáért felelős szerkezeti alegységét egy másik izosztér vagy bioizosztér alegységre cseréltem.

A vegyületek biológiai aktivitását kutatócsoportunk először az enzimeken *in vitro* vizsgálta, majd a hatékonyan talált vegyületekkel végezték el a különböző sejtes vizsgálatokat. A leghatékonyabbnak talált származékokat további sejtes vizsgálatok eredményeit figyelembe véve további sejtes és biokémiai vizsgálatoknak vetettük alá.

Munkám előrehaladtával világossá vált, hogy a vegyületek némelyike alkalmas platina hordozóhoz kötésre, ezért bekapcsolódva egy ezzel foglalkozó pályázati munkába és ezt a kutatási irányvonalat is szem előtt tartva, hordozóhoz köthető származékokat is előállítottam. Célom volt, hogy olyan vegyületeket állítsak elő, melyek alkalmasak sejtszelektív biokonjugátumok előállítására.

4. Módszerek:

4.1 Általános kémiai és analitikai módszerek

A reagenseket és az oldószereket a Sigma-Aldrich Kft.-től, Apollo Scientific Ltd.-től az AlfaAesar Ltd.-től, TCI Europe-től vásároltuk és további tisztítás vagy kezelés nélkül használtuk fel. A gázokat (argon, ammónia, sósav) palackból nyertük. (Linde) A vegyületek olvadáspontjait BUCHI B-540 készüléken határoztuk meg. Az oszlopkromatográfiás tisztítást, Silica gel 60 (63-200 μm) tölteten (Sigma Aldrich Kft) hajtottam végre. A kereskedelemben nem elérhető vagy drága reagenseket magam állítottam elő. A kémiai reakcióhoz és a kromatográfiás tisztításhoz az ammóniával telített metanolt magam készítettem.

A vegyületek elnevezését IUPAC szabályok szerint az ACD/Name® V9.06 (Advanced Chemistry Development Inc.) program segítségével végeztem el.

A munkámat segítő irodalomkutató feladatokat a SciFinder Scholar™ (Chemical Abstracts Service, American Chemical Society), Reaxys (Elsevier Information Systems GmbH) és a MEDLINE® (U.S. National Library of Medicine) adatbázisokat alkalmazva gyűjtöttem össze, míg a szabadalmak keresésére és letöltésére ezeken kívül az Espacenet (European Patent Office), a WIPO (World Intellectual Property Organization), és a DEPATISnet (Deutschen Patent- und Markenamt) adatbázisokat, valamint a PatSee nevű kereső és szabadalmi dokumentum letöltő szoftvert (Image Applications Ltd.) használtuk.

A reakciók követésére vékonyréteg-kromatográfiát (VRK) használtunk, 0,2 mm SiO_2 rétegvastagságú, 254 nm-es hullámhosszú UV fényre aktivált VRK lapon, a kromatogram kifejlesztésére eluensnek megfelelő elegyét alkalmaztuk. A detektálást 254 nm és 366 nm hullámhosszú UV fényvel, illetve kémiai módszerekkel (jódgőz, foszformolibdénsav) végeztem.

Analitikai módszerek:

Az LC-MS analízist Waters Alliance 2795 típusú fordított fázisú, Waters 996 DAD UV detektorral felszerelt nagyhatékonyságú folyadékkromatográfjal összekapcsolt Waters Acqity SQD tömegspektrométerrel végeztük. Waters XBridge C18 (50 mm x 4,6 mm, 3,5 μm) típusú kolonnát használtunk gradiens módban 2 ml/perc áramlás sebességgel.

Gradiens:

t(min)	A%	B%
0,00	95	5

0,50	95	5
5,50	5	95
6,00	5	95
6,50	95	5
7,00	95	5

Injektálás: 5 µg. (I.) oldószer: víz + 0,05 % HCOOH (II.) oldószer: 100% acetonitril

Futási idő: 7 perc

Az oldószereket a Sigma-Aldrich Kft-től szereztük be (Acetonitrile G Chromasolv (34998), illetve formic acid (hangyasav) extra pure (27001)). A desztillált vizet Mili-Q Academic Equipmenttel állítottuk elő. Ahol külön nem jelöljük, ott a savas („A”) eljárást használtuk.

A tömegspektrométer adatai:

ionizáció: ES+/ES-, forrás hőmérséklet: 110 °C, deszolvatációs hőmérséklet: 250 °C, deszolvatálási gáz: 500 l/perc, kúp gáz: 80 l/perc, kapilláris: 3000 V, kúp feszültség: 30 V, extraktor: 6 V Rf, lencsék: 0,1 V, felvétel tartomány: 80-tól 1000 m/z-ig 1 másodpercenként, inter-scan késés: 0,1 másodperc.

Az LC-MS mérések esetén az $[M + H]^+$ molekulaiont tüntettem fel, amennyiben a minta molekulaiont nem adott, az $[M + H]^-$ molekulaiont írtam le.

A $^1\text{H-NMR}$ és a $^{13}\text{C-NMR}$ méréseket Bruker AC-300 (300 MHz, illetve 75 MHz) típusú készülékkel végeztük, 25 °C-on. Oldószerként a DMSO- d_6 -ot használtunk, a kémiai eltolódásokat (δ) ppm-ben adtuk meg.

Az olvadáspontokat Büchi Melting Point B-540 készülékkel határoztam meg, 1 °C pontossággal, a megadott olvadáspont értékek nem korrigáltak.

A következő vegyületek nem ismertek a szakirodalomban:

2a-b, 3a, 4a, 5a, 8c, 8d, 9b, 9e-h, 9k-l, 13b-c, 13d-13h, 14a-h, 15a-15d

16-19b, 20a-20k, 21a-21j, 22a-22f, 26a-c, 27a-b, 34a-d, 38, 39a, 40a-b, 41, 43b, 45a-d, 46a-d, 47a, 48b-e, 50a-d, 51a-51f, 52a-b, 53a-c, 54a-c, 55a-d, 56a-f, 57a-b, 58, 62, 64a-g, 65a-c, 66a-g, 67a-d, 71a-c, 72a-d, 74-85.

4.2 Biológiai módszerek

4.2.1 Biokémiai vizsgálatok

Az enzimes vizsgálatokat (c-Met, EGFR és InsR) ADPGlo™ módszerrel végeztük a gyártó (Promega) utasításai szerint. Az enzim reakciókat minden esetben 10 µl végtérfogatban, 384 lyukú lemezekben futtattuk 1 órán át, szobahőmérsékleten. A kinázokat olyan koncentrációban

adtuk a reakciópufferhez, hogy működésük 60-80 millipolarizációs egység eltolódást idézzen elő a kontrollhoz képest. A rekombináns c-Met kinázt a vizsgálni kívánt vegyületekkel egy óráig preinkubáltuk, mielőtt elindítottuk volna az enzimreakciót. Az elsődleges szűrést egységesen 10 μ M [ATP] mellett végeztük, majd az IC₅₀ meghatározáshoz az ATP koncentrációkat a korábban meghatározott K_M[ATP] értékre állítottuk.

A képződött ADP kimutatására az EGFR kináz esetében Transcreener® ADP2 (BellBrook Labs) rendszert, míg az InsR mérés esetében a foszforilált szubsztrátot IMAP rendszerrel mutattuk ki (Molecular Devices) a gyártó előírásai szerint.

4.2.2. Sejtviabilitás vizsgálat (MTT vizsgálat)

A vizsgálatokhoz klinikailag releváns, EGFR fehérje mutációt/overexpressziót vagy c-Met génamplifikációt hordozó tüdőkarinóma sejtvonalakat használtunk.

Minden humán NSCLC sejtvonalat az ATCC-től szereztünk be (American Type Culture Collection, Rockville, MD, USA): A549 (vad típusú EGFR, KRAS mutáns), H1975 (L858R és T790M kettős mutáns EGFR), HCC827 (deléciós mutáns EGFR) és H1993 (c-Met gén amplifikált). Minden IC₅₀ meghatározást az Excel (Microsoft) és XLfit (IDBS) szoftverek segítségével végeztük el, és három párhuzamos kísérletet végeztünk, amelyekből számtani közepet számítottunk. Kezelést 96 lyukú lemezekben végeztük, lyukanként kb. 8000 sejttel. Huszonnégy óra elteltével kezeltük a sejteket a hatóanyagokkal és 48 óra múlva a tenyésztő médiumot eltávolítottuk és minden lyukba 50 μ l 2 mg/ml MTT-t (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólium bromid) tartalmazó PBS oldatot mértünk. A tenyésztőlemezeket ezután másfél órán át 37°C-on inkubáltuk, majd az MTT oldatot óvatosan eltávolítottuk és a keletkezett formazán kristályokat 200 μ l szolubilizáló oldatban (2-propanol, 1 mM HCl, 10% (v/v) Triton X-100) oldottuk fel. Abszorbanciát 570 és 635 nm-en mértünk Synergy 2 plate reader (Merck, Darmstadt, Germany) készülékkel.

4.2.3. Western blot vizsgálat

A sejtenyészeteket 24 óráig éhezettük FBS-mentes tenyészoldatban, ezután 1 órán keresztül kezeltük a feltüntetett hatóanyag koncentrációkkal és citokinekkal indukáltuk. A megjelölt fehérjesávok előhívását Western Lightning Plus-ECL kemolumineszcens reagenssel (PerkinElmer) végeztük szobahőmérsékleten 0,5-5 percig CL-XPosure filmekre (Thermo Scientific, MA). Minden ellenanyagot a CellSignaling Technologies-től (Danvers, MA) vásároltunk: anti-c-Met (L41G3), anti-foszfo-c-Met (Y1234, 130H2), anti-EGFR (C74B9),

anti-foszfo-EGFR (Y1068, 1H12), anti-p44/42 MAPK (3A7), anti-foszfo-p44/42 MAPK (T202/Y204), anti-AKT (40D4), anti-foszfo-AKT (S473) and anti- β -aktin.

4.2.4 Apoptózis vizsgálat

A sejtenyészetekből 24 lyukú lemezen 10-40 ezer sejtet helyzetünk ki és a jelzett hatóanyag-koncentrációkkal kezeltük 1% FBS-t tartalmazó médiumban. 24 óra múlva a felülúszókat, a felszedett sejteket centrifugáltuk (150 g, 10 perc, 4°C) majd etanollal fixáltuk (70%, -20°C). Legalább újabb 24 óra múlva a sejtelleket apoptózis pufferben vettük fel (200 mM Na₂HPO₄, 200 mM citromsav pH 7,8, 100 μ g/ml RNáz A (Sigma)) fél óráig szobahőmérsékleten inkubáltuk és 10 μ g/ml propidium-jodiddal megfestettük. Az apoptotizált sejtek arányát áramlási citométerrel mértük meg FACSCalibur készüléken, CellQuest Pro szoftver (BD Biosciences) segítségével.

4.2.5. HGF-indukálta sejtszóródási vizsgálat

A DU145 sejtenyészetet 6 lyukú lemezen (30000 sejt/lyuk) szérum-éheztes után 100ng/ml HGF-fel kezeltük, ezután 24 óra elteltével a szóródott sejteket kezeltük a megfelelő koncentrációjú gátlószerral. A konroll DMSO volt, illetve csak sejtet és HGF-et tartalmazó rendszer. A szóródási fotókat 24 óra elteltével készítettük, az IC₅₀ meghatározása a kolonizált sejtek és a szóródott sejtek megszámlálásával történt.

4.3. *In silico* dokkolási módszerek

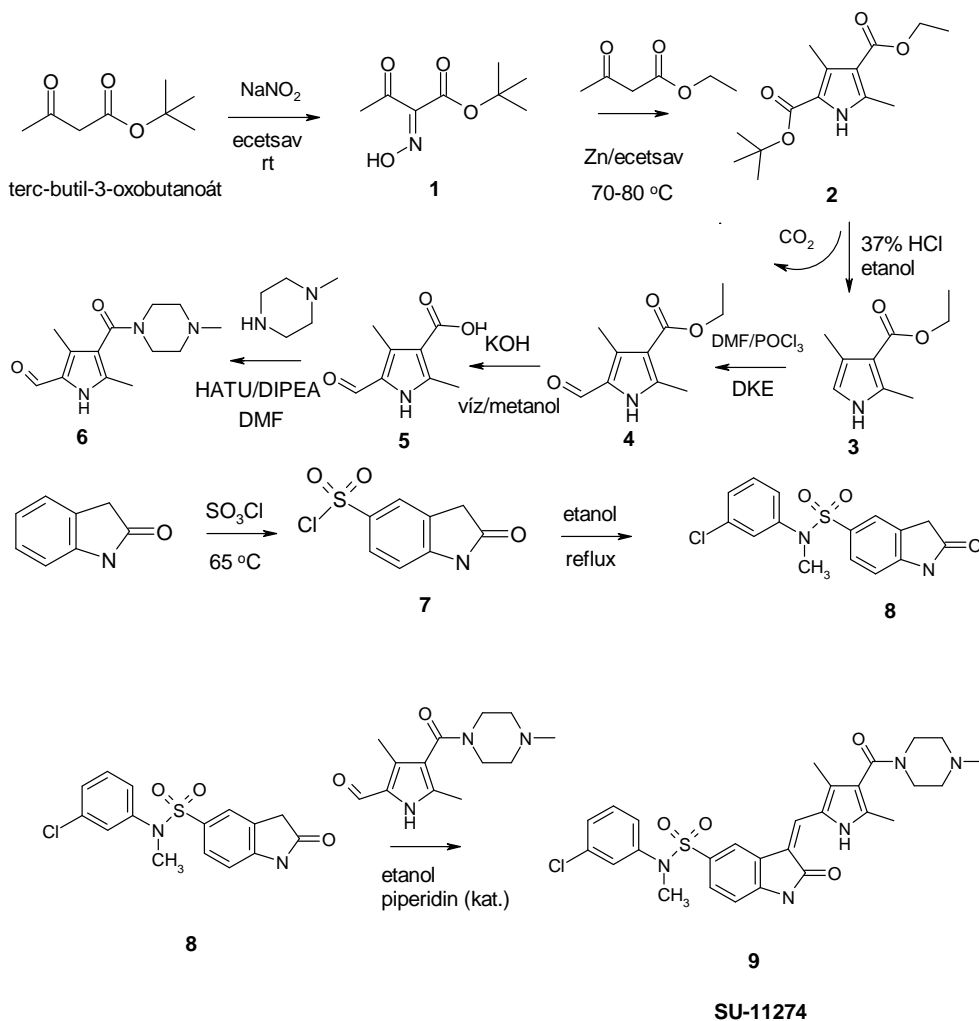
A molekula-modellezésekhez és az *in silico* kötődési modellek elkészítéséhez a Schrödinger programcsomag 2009-es verziójának következő moduljait használtuk: Maestro, LigPrep, Glide, Protein Preparation Wizard, SiteMap (Schrödinger Ltd., USA).

Az EGFR (*IXKK*) és a c-Met (*3LQ8* és *3U6I*) fehérjék szerkezetét a Protein Data Bank adatbázisból töltöttük le.

4.4. A SU11274 referencia vegyület és fókuszált vegyülettár előállítása

A biokémia és a sejtes vizsgálatok eredményeinek összehasonlításához szükségünk volt c-Met gátló vegyületekre, melyeket egyrészt referenciaanyagként használtam, másrészt a vegyületek egyes szerkezeti elemeit változtatva állítottam elő új származékokat. A referencia vegyület köré fókuszált vegyülettárat terveztem, három helyen módosítva az eredeti molekulát. Az összehasonlításához a SU11274 c-Met gátló vegyületet (2. ábra) szintetizáltam, mely a doktori munkám kezdetén még nem volt kapható a kereskedelemben. A vegyület szintézise az

irodalomban megadott eljárás szerint történt. [71-72] A vegyületek szintézisét a 6. ábra mutatja be.



6. ábra SU11274 előállításának szintézis ábrája

A SU11274 referencia vegyület előállítása

Az első lépésben a terc-butil-3-oxobutanoátot nátrium-nitrittel nitrozáltam, majd a kapott **1** nitrozo származékot aktivált cink jelenlétében etil-3-oxobutanoáttal gyűrűbe zártam. A kapott **2** terc-butil észtert vizes sósavval szelektíven hasítottam és dekarboxileztem (**3**), ezt követően Vilsmeier-reagenssel diklóretánban formilezve nyertem a **4** aldehidet. Az észter csoportot vizes kálium-hidroxiddal hidrolizáltam és az **5** karbonsavat HATU-val kapcsoltam 1-metilpiperazinnal, tisztítás után nyerve a **6** aldehidet. Ezzel párhuzamosan az indol-2-ont klórszulfonáltam, majd a kapott **7** szulfonsav kloridot száraz etanolban reagáltattam a 3-klór-N-metilanilinnel. A kapott **8** terméket etanolban, piperidin katalizátor jelenlétében kondenzáltam a **6** pirrol-aldehiddel.

Terc-butil (2E/Z)-2-(hidroxiimino)-3-oxobutanoát (1)

76,88 g (80,00 ml, 0,48 mol) terc-butil-3-oxobutanoátot 730 ml jégecetben oldottam, majd az elegy hőmérsékletét 16-20 °C között tartva kis részletekben 37,00 g (0,53 mol) nátrium-nitritet adtam hozzá. Két óra kevertetés után a reakcióelegyet 3,00 liter jeges vízre öntöttem, és 3x200 ml diklórmétánnal kiráztam. Az egyesített szerves fázisokat MgSO₄ felett szárítottam, majd a szárítószert kiszűrve és az anyalúgot bepárolva kaptam a végterméket.

R_t: 3,08 perc Tisztaság: 95,71% (ESI) m/z = nem ionizál [M + H]⁺ (ESI) m/z = 186 [M + H]⁻

Termelés: 70,22 g (85 %) Megjelenés: sárgás olaj

A terméket NMR spektroszlopiával nem vizsgáltuk, hanem tisztítás nélkül felhasználtam a következő lépésben.

2-Terc-butil-4-etil-3,5-dimetil-1H-pirrol-2,4-dikarboxilát (2)

74,30 g (0,39 mol) **1** nitrozó származékot és 53 ml (0,39 mol) etil-3-oxobutanoátot 1300 ml jégecetben oldottam, majd 70 °C-on 74 g (1,13 mol) előzőleg aktivált cinket adagoltam az elegyhez. A reakcióelegyet 2 órát kevertettem, majd 4 liter jeges vízbe szűrtem és a kivált csapadékot állni hagytam egy éjszakán át. A terméket szűrtem, és vízzel savmentesre mostam.

R_t: 4,37 perc Tisztaság: 100,00% (ESI) m/z = 268 [M + H]⁺

¹H NMR δ 11,58 (s, 1H); 4,16 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H); 2,43 (s, 3H); 2,40 (s, 3H); 1,52 (s, 9H); 1,26 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H)

Termelés: 50,11 g (47 %) Megjelenés: fehér por.

Etil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-karboxilát (3)

51,30 g (0,20 mol) **2** pirrol-származékot 240 ml etanolban oldottam, majd 93 ml 37 % sósavat adtam az elegyhez, majd 70 °C-on kevertettem 5 órát. A reakció befejeződése után az etanolt lepároltam majd a viszkózus terméket jeges vízre öntöttem és állni hagytam 4 órán át. A vizes szuszpenziót 3x150 ml etil-acetáttal extraháltam és az oldatot MgSO₄ felett szárítottam, a szárítószert kiszűrtem és az anyalúgot bepároltam. A terméket 100 ml DIPE-ben szuszpendáltam és szűrőre vittem.

R_t: 4,37 perc (ESI) m/z = 168 [M + H]⁺

^1H NMR δ 10,84 (s, 1H); 6,37 (s, 1H); 4,13 (m, 2H); 2,35 (s, 3H); 2,11 (s, 3H); 1,24 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H)

Termelés: 27,65 g (86 %) Megjelenés: barna amorf por.

Etil-5-formil-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-karboxilát (4)

70 ml száraz DKE-ben 6,64 g DMF-et (7 ml, 0,091 mol) és 13,80 g (8,40 ml, 0,091 mol) foszfor-oxikloridot mértem össze (Vilsmeier-reagens készítése) és kevertetem 30 percen át. 13,85 g (0,08 mol) **3** pirrol-származékot feloldottam 100 ml száraz diklóretánban és **3** oldatát az előzőleg elkészített Vilsmeier-reagens oldatához csepegtettem. A reakcióelegyet 3 órán át 50 °C-on, majd 1 órán át reflux hőmérsékleten kevertetem. Miután a kiinduló anyag vékonyréteg-kromatográfia szerint teljes egészében elreagált, a reakcióelegyhez hűtés közben 40 ml jeges vizet és 34 ml 37 %-os sósavat adagoltam. A vizes fázist elválasztottam és az elegy pH-ját jeges hűtés mellett 40 %-os NaOH oldattal pH = 11-re állítottam, a kivált terméket szűrtem, hideg vízzel alaposan mostam. A következő lépésben tisztítás nélkül használtam fel.

R_t : 3,02 perc (ESI) $m/z = 196$ $[\text{M} + \text{H}]^+$

^1H NMR δ 12,14 (s, 1H); 9,62 (s, 1H); 4,19 (m, 2H); 2,46 (s, 3H); 2,42 (s, 3H); 1,27 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H)

Termelés: 8,67 g (87 %) Megjelenés: világosbarna kristályok. Op.: 165-167 °C

5-Formil-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-karbonsav (5)

25,50 g (0,13 mol) **4** észtert 90 ml víz és 10 ml metanol elegyében szuszpendáltam majd 12,00 g (0,21 mol) kálium-hidroxidot adtam hozzá és refluxáltattam, amíg a kiindulási anyag VRK szerint el nem fogyott. (3-4 óra). Miután a reakcióelegy szobahőmérsékletre hűlt, 2x30 ml diklómetánnal kiráztam és a vizes fázis pH-ját 10 N sósavval pH = 1-re állítottam, a kivált terméket szűrtem és 20-30 ml vízzel mostam.

Tisztaság: 98,50 % R_t : 1,92 perc (ESI) $m/z = 168$ $[\text{M} + \text{H}]^+$

^1H NMR δ 12,07 (s, 1H); 9,60 (s, 1H); 2,45 (s, 3H); 2,42 (s, 3H)

Megjelenés: világosbarna kristályok. Termelés: 16,60 g (76 %) Op.: 300-302 °C

3,5-Dimetil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)karbonil]-1H-pirrol-2-karbaldehid (6)

3,00 g (0,017 mol) **5** karbonsavat, 1,80 g (0,017 mol) 1-metilpiperazint, 7,85 g (0,019 mol) HATU-t és 2,89 g (0,022 mol 3,90 ml) DIPEA-t 25 ml száraz DMF-ben kevertetem 1 éjszakán át.

Az oldószert vákuumban lepároltam, a maradékot 150 ml telített kálium-karbonát és etil-acetatát között megosztottam. A vizes fázist 2x50 ml etil-acetáttal kiráztam, az egyesített szerves fázist MgSO₄ felett szárítottam. A szárítószert kiszűrve és az oldatot bepárolva kaptam a nyersteméket, melyet kromatográfiával tisztítottam. (etil-acetát-metanol 2:1- 0,5% TEA)

R_t: 0,45 perc Tisztaság: 100,00 % (ESI) m/z = 250 [M + H]⁺

¹H NMR δ 11,90 (bs, 1H); 9,51 (s, 1H); 5,75 (m, 2H); 3,32 (m, 2H); 3,00-2,94 (m, 4H); 2,20-2,15 (m, 6H); 1,47 (m, 2H)

Termelés: 3,68 g (82 %) Megjelenés: világosbarna olaj.

2-Oxoindolin-5-szulfonil-klorid (7) [73]

47,33 g, (0,28 mol 27 ml) klórszulfonsavat 10-15 °C-ra hűtöttem majd kis részletekben 13,30 g (0,10 mol) indol-2-ont adagoltam bele. A reakciót erős habzás kísérte. A beadagolás után 1,5 órát kevertetem szobahőmérsékleten és 1 órán keresztül 60-66 °C-on. Az erősen viszkózus elegyet jégre öntöttem és a kivált terméket szűrtem és foszfor-pentoxid felett szárítottam.

LC-MS: a szulfonsav-klorid reaktív, ezért LC-MS analízis során a szulfonsav tömege látható.

R_t: 0,42 perc. (ESI) m/z = nem ionizál [M + H]⁺ (ESI) m/z = 212 [M + H]⁻

¹H NMR δ 10,48 (s, 1H); 7,45 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 6,78 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 3,26 (s, 2H)

Termelés: 17,30 g (82%) Megjelenés: piszkos-fehér amorf por.

N-(3-klórphenil)-N-metil-2-oxoindolin-5-szulfonamid (8)

1,82 g (0,013 mol) 3-klór-N-metilanilint feloldottam 30 ml száraz piridinben és 3,00 g (0,014 mol) **7** szulfonsav-kloridot adtam hozzá, majd 6 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetem. A reakció befejeződésével az oldószert vákuumban lepároltam, majd a nyersteméket telített NaHCO₃ oldat és 50 ml kloroform között megosztottam. A szerves fázist elválasztottam, majd szárítás és bepárlás után kaptam a kívánt terméket.

R_t: 0,45 perc Tisztaság: 100,00 % (ESI) m/z = 337 [M + H]⁺

$^1\text{H NMR } \delta$ 10,82 (s, 1H); 7,38-7,31 (m, 4H); 7,22 (s, 1H); 7,10 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H); 6,93 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H); 3,55 (s, 2H); 3,11 (s, 3H)

Termelés: 2,19 g (76 %) Megjelenés: tört-fehér kristályok.

(3Z)-3-({3,5-dimetil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)karbonil]-1H-pirrol-2-il}metilidén)-N-(3-klórfenil)-N-metil-2-oxoindolin-5-szulfonamid SU11274 (9)

1,10 g (3,3 mmol) **8** 2-oxoindolin származékot és 0,81 g (3,3 mmol) **6** pirrol-aldehydet feloldottam 80 ml száraz EtOH-ban és 5-10 μl pirrolidint adtam az elegyhez. Az elegyet 16 órán keresztül forraltam, ezt követően kivált terméket a forró reakcióelegyből kiszűrtem. A nyersterméket 30-40 ml acetonban szuszpendáltam, forraltam, kiszűrtem és alaposan leszivattam.

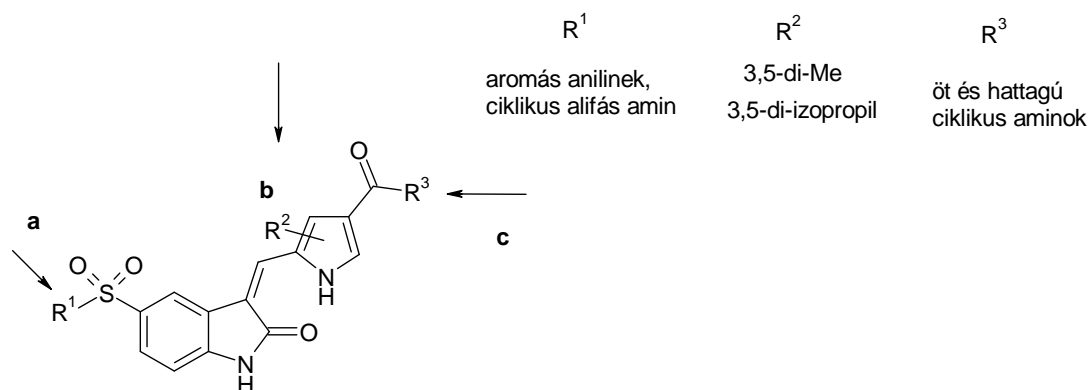
R_f : 3,14 perc Tisztaság: 97,98 % (ESI) $m/z = 568$ $[\text{M} + \text{H}]^+$

$^1\text{H NMR } \delta$ 13,56 (s, 1H); 11,33 (s, 1H); 8,09 (s, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,37 (s, 1H); 7,35 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H); 7,27-7,12 (m, 3H); 7,00 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H); 3,46 (s, 1H); 3,30 (m, 6H); 3,15 (s, 3H); 2,31-2,22 (m, 10H)

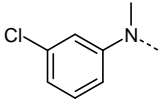
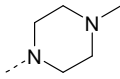
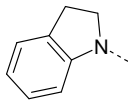
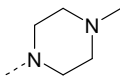
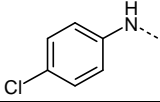
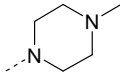
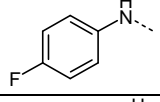
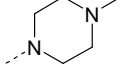
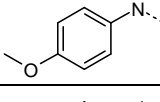
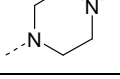
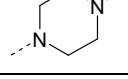
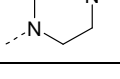
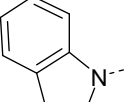
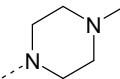
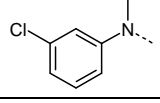
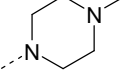
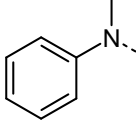
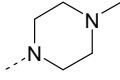
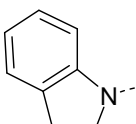
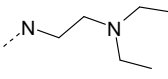
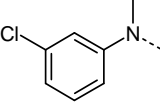

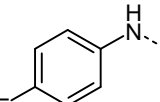

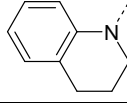

Termelés: 1,44 g (78 %) Megjelenés: narancssárga kristályos por. Op.: 159-161 $^\circ\text{C}$

4.4.1. A 2-oxoindolin-5-szulfonamid származékok előállítása

A szerkezet-hatás összefüggés feltérképezése céljából a SU11274 szerkezetét három helyen (**a.**, 5-szulfonamid, **b.**, pirrol-alkil rész és **c.**, pirrol-karboxamid rész) módosítottam. A szulfonamid rész módosítása a reaktív 2-oxoindolin-5-szulfonil-klorid (**7**) és a megfelelő aromás és alifás aminok reakciójával történt, míg a pirrol 3-as és 5-ös helyzetű alkilcsoportjainak változtatásához fel kellett építeni a pirrol-vázat. A pirrol-karboxamid rész módosítása egy lépésben, aktív észteren keresztül történt, a megfelelő aminokkal történő kapcsolásával.



3. Táblázat 2-oxoindolin-5-szulfonamid végrehatott szerkezeti módosításai

Vegyület	R ₁	R ₂	R ₃
9		CH ₃	
9a		CH ₃	
9b		CH ₃	
9c		CH ₃	
9d		CH ₃	
9e		CH ₃	
9f		CH(CH ₃) ₂	
9g		CH(CH ₃) ₂	
9h		CH(CH ₃) ₂	
9i		CH(CH ₃) ₂	
9j		CH ₃	
9k		CH ₃	
9l		CH ₃	

Metil-(2E/Z)-2-(hidroxiimino)-4-metil-3-oxopentanoát (1a)

A diizopropil származék esetén a szintézis módosult, ugyanis a megfelelő *terc*-butil észter magas áron kapható a kereskedelemben, ezért a nitrozálási lépés elvégzéséhez a metil-4-metil-3-oxopentanoátból indultam ki.

R_t: 2,86 perc Tisztaság: 97,70% (ESI) m/z = nem ionizál (ESI) m/z = 172 [M + H]⁻

Termelés: 60,40 g (90 %) Megjelenés: sárga, viszkózus olaj.

A terméket az **1** nitrozo származék előállításakor alkalmazott molarányokkal és körülmények között preparáltam. A terméket tisztítás nélkül felhasználtam a következő lépésben.

Dimetil-3,5-diizopropil-1H-pirrol-2,4-dikarboxilát (2a)

A terméket az **2** pirrol-észter előállításakor alkalmazott molarányokkal és alkalmazott reakció körülmények szerint preparáltam.

R_t: 4,24 perc. Tisztaság: 100,00 % (ESI) m/z = 268 [M + H]⁺

¹H NMR δ 11,35 (s, 1H); 3,90 (m, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,73 (s, 3H); 3,47 (m, 1H); 1,21 (d, J = 7,2 Hz, 12 H)

Termelés: 36,70 g (39 %) Megjelenés: amorf fehér por. Op.: 118-120 °C

3,5-diizopropil-4-(metoxikarbonil)-1H-pirrol-2-karbonsav (2b)

A pirrol-NH melletti észtercsoportot sikerült szelektíven hasítanom.

5,54 g (0,02 mol) **2a** etil-észtert feloldottam 40 ml metanolban majd 0 °C-on 0,85 g (0,02 mol) NaOH 15 ml vízből készített oldatát egy részletben a reakcióelegyhez adtam és 60-70 °C-on kevertem, amíg vékonyréteg kromatográfia szerint a kiindulóanyag el nem fogyott. Ezután a reakcióelegyet bepároltam, 50 ml vízben újra feloldottam és 1x10ml diklórmetánnal extraháltam. A vizes fázis pH-ját 10 N sósavval pH = 2-re állítottam és a kivált terméket szűrtem.

R_t: 3,63 perc Tisztaság: 99,13 % (ESI) m/z = 254 [M + H]⁺

Termelés: 4,79 g (92 %) Megjelenés: amorf fehér por. Op.: 165-167 °C (bomlik)

Metil-2,4-diizopropil-1H-pirrol-3-karboxilát (3a)

5,00 g (0,018 mol) **2b** karbonsavat argon atmoszférában 60 ml oxigén-mentesített vízben szuszpendáltam, majd 48 órát refluxáltam. A reakció befejeződése után az olajos terméket

2x80 ml etil-acetáttal extraháltam, MgSO₄ felett szárítottam. A szárítószert kiszűrve és az oldatot bepárolva kaptam a nyersterméket.

R_t: 4,12 perc (ESI) Tisztaság: 100,00 % m/z = 210 [M + H]⁺

Termelés: 2,83 g (68 %) Megjelenés: sötétbarna olaj.

Metil-5-formil-2,4-diizopropil-1H-pirrol-3-karboxilát (4a)

A terméket **3a** származékból kiindulva, a **4** pirrol-aldehid előállításakor alkalmazott mólarányokkal és alkalmazott reakció körülmények szerint preparáltam.

R_t: 3,88 perc Tisztaság: 97,12 % (ESI) m/z = 238 [M + H]⁺

Termelés: 2,27 g (71 %) Megjelenés: világosbarna kristályok.

5-Formil-2,4-diizopropil-1H-pirrol-3-karbonsav (5a)

A terméket **4a** származékból kiindulva, az **5** formil származék előállításakor alkalmazott mólarányokkal és alkalmazott reakció körülmények szerint preparáltam.

R_t: 2,99 perc Tisztaság: 93,51 % (ESI) m/z = 224 [M + H]⁺

¹H NMR δ 12,30 (bs, 1H); 11,75 (s, 1H); 9,78 (s, 1H); 3,84 (m, 1H); 3,68 (m, 1H); 1,31 (d, *J* = 7,0 Hz, 6H); 1,22 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H)

Termelés: 1,75 g (82 %) Megjelenés: világosbarna kristályok. Op.: 238-240 °C

3,5-Dimetil-4-[(pirrolidin-1-il)karbonil]-1H-pirrol-2-karbaldehid (6a)

A terméket **5** karbonsavból kiindulva, a **6** formil származék előállításakor alkalmazott mólarányokkal és alkalmazott reakció körülmények szerint preparáltam.

R_t: 1,66 perc, 0,44 perc. Tisztaság: 97,63 % (ESI) m/z = 221 [M + H]⁺

Termelés: 0,61 g (67 %) Megjelenés: barna viszkózus olaj.

3,5-Dimetil-4-{(2*R*)-2-[(pirrolidin-1-il)metil]pirrolidin-1-il}karbonil}-1H-pirrol-2-karbaldehid (6b)

A terméket **5** karbonsavból kiindulva, az **6** formil származék előállításakor alkalmazott mólarányokkal és alkalmazott reakció körülmények szerint preparáltam.

R_t: 1,66 perc, Tisztaság: 97,33 % (ESI) m/z = 304 [M + H]⁺

A termék tisztaságát LC-MS analízis igazolta, NMR felvétel nem készült.

Termelés: 0,82 g (68 %) Megjelenés: viszkózus világosbarna olaj.

***N*-[2-(diethylamino)etil]-5-formil-2,4-diizopropil-1*H*-pirrol-3-karboxamid (6c)**

A terméket **5a** karbonsavból kiindulva, a **6** formil származék előállításakor alkalmazott molarányokkal és alkalmazott reakció körülmények szerint preparáltam.

A termék tisztaságát LC-MS analízis igazolta, NMR felvétel nem készült.

R_t: 1,90 perc Tisztaság: 95,40 % (ESI) m/z = 322 [M + H]⁺

Termelés: 0,45 g (55 %) Megjelenés: viszkózus világosbarna olaj.

***5*-[(2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)szulfonil]-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-on (8a)**

A terméket **7** szulfonsav-kloridból kiindulva, a **8** szulfonamid előállításakor alkalmazott molarányokkal és alkalmazott reakció körülmények szerint preparáltam. A termék szerkezetét és tisztaságát LC-MS analízis igazolta, NMR felvétel nem készült.

R_t: 3,30 perc Tisztaság: 100,00 % (ESI) m/z = 315 [M + H]⁺

Termelés: 0,36 g (86 %) Megjelenés: tört-fehér kristályok. Op.: 241-243 °C

***N*-(4-klórfenil)-2-oxoindolin-5-szulfonamid (8b)**

A terméket **7** szulfonsav-kloridból kiindulva, a **8** szulfonamid előállításakor alkalmazott molarányokkal és alkalmazott reakció körülmények szerint preparáltam. A termék szerkezetét és tisztaságát LC-MS analízis igazolta, NMR felvétel nem készült.

R_t: 3,26 perc Tisztaság: 96,16 % (ESI) m/z = 323 [M + H]⁺

Termelés: 0,26 g (83 %) Megjelenés: tört-fehér amorf por.

***N*-(4-fluorfenil)-2-oxoindolin-5-szulfonamid (8c)**

A terméket **7** szulfonsav-kloridból kiindulva, a **8** szulfonamid előállításakor alkalmazott molarányokkal és alkalmazott reakció körülmények szerint preparáltam. A termék szerkezetét és tisztaságát LC-MS analízis igazolta, NMR felvétel nem készült.

R_t: 2,98 perc Tisztaság: 96,16 % (ESI) m/z = 307 [M + H]⁺

Termelés: 0,34 g (78 %) Megjelenés: tört-fehér amorf por.

***N*-(4-metoxifenil)-2-oxoindolin-5-szulfonamid (8d)**

A terméket **7** szulfonsav-kloridból kiindulva, a **8** szulfonamid előállításakor alkalmazott molarányokkal és alkalmazott reakció körülmények szerint preparáltam. A termék szerkezetét és tisztaságát LC-MS analízis igazolta, NMR felvétel nem készült.

R_t: 3,18 perc Tisztaság: 90,18 % (ESI) m/z = 319 [M + H]⁺

Termelés: 0,35 g (86 %) Megjelenés: tört-fehér amorf por.

5-[(3,4-dihidrokinolin-1(2H)-il)szulfonil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-on (8e)

A terméket **7** szulfonsav-kloridból kiindulva, a **8** szulfonamid előállításakor alkalmazott molarányokkal és alkalmazott reakció körülmények szerint preparáltam. A termék szerkezetét és tisztaságát LC-MS analízis igazolta, NMR felvétel nem készült.

Tisztaság: 92,18 % R_t: 3,46 perc (ESI) m/z = 329 [M + H]⁺

Termelés: 0,27 g (93 %) Megjelenés: tört-fehér kristályok. Op.: 179-181 °C

N-fenilindolin-2-oxo-5-szulfonamid (8f)

A terméket **7** szulfonsav-kloridból kiindulva, a **8** szulfonamid előállításakor alkalmazott molarányokkal és alkalmazott reakció körülmények szerint preparáltam. A termék szerkezetét és tisztaságát LC-MS analízis igazolta, NMR felvétel nem készült.

Tisztaság: 95,17 % R_t: 2,86 perc (ESI) m/z = 289 [M + H]⁺

Termelés: 89 % Megjelenés: tört-fehér kristályok. Op.: 243-244 °C

A következő végtermékeket a **9** (SU11274) vegyület előállításánál ismertetett molarányokkal és alkalmazott reakciókörülmények között állítottam elő. A termeléseket 1 mmol-ra vonatkoztatva adtam meg.

(3Z)-5-[(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)szulfonil]-3-({3,5-dimetil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)karbonil]-1H-pirrol-2-il}metilidén)-1,3-dihidro-2H-indol-2-on (9a) SU11271

R_t: 2,83 perc (ESI) m/z = 546 [M + H]⁺

¹H NMR δ 13,55 (s, 1H); 11,29 (s, 1H); 8,33 (s, 1H); 7,86 (s, 1H); 7,55 (bs, 1H); 7,53 (bs, 1H); 7,20 (s, 1H); 7,15 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 6,97 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 6,92 (s, 1H); 3,95 (t, J = 8,2 Hz, 2H); 3,50-3,31 (m, 9H); 2,91 (t, J = 1,8 Hz, 1H); 2,41-2,08 (m, 9H)

Termelés: 0,47 g (86 %) Megjelenés: narancssárga kristályos por. Op.: 274-276 °C

(3Z)-3-({3,5-dimetil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)karbonil]-1H-pirrol-2-il}metilidén)-N-(4-klórphenil)-2-oxoindolin-5-szulfonamid (9b)

R_t: 2,95 perc Tisztaság: 98,34% (ESI) m/z = 554 [M + H]⁺

¹H NMR δ 13,53 (s, 1H); 11,28 (s, 1H); 10,22 (s, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,76 (s, 1H); 7,50 (dd, J = 8,2 Hz, J = 1,5 Hz, 1H); 7,27 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,14 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 6,98 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 3,30 (m, 6H); 2,30-2,20 (m, 11H)

Termelés: 0,42 g (76 %) Megjelenés: narancssárga kristályos por. Op.: 298-300 °C.

(3Z)-3-({3,5-dimetil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)karbonil]-1H-pirrol-2-il}metilidén)-N-(4-fluorfenil)-2-oxoindolin-5-szulfonamid (9c)R_t: 2,55 perc 2,37 perc Tisztaság: 94,32 % (ESI) m/z = 538 [M + H]⁺¹H NMR δ 13,58 (s, 1H); 11,31 (s, 1H); 10,87 (bs, 1H); 10,06 (s, 1H); 8,21 (s, 1H); 7,77 (s, 1H); 7,49 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz); 7,15-7,09 (m, 3H); 7,04 (m, 1H); 6,99 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 3,39-3,32 (m, 8H); 3,00 (m, 2H); 2,80 (s, 3H); 2,34 (m, 4H)

Termelés: 0,24 g (45 %) Megjelenés: narancssárga por. Op.: 253-255 °C.

(3Z)-3-({3,5-dimetil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)karbonil]-1H-pirrol-2-il}metilidén)-N-(4-metoxifenil)-2-oxoindolin-5-szulfonamid (9d)R_t: 2,69 perc Tisztaság: 92,33 % (ESI) m/z = 550 [M + H]⁺¹H NMR δ 13,52 (bs, 1H); 11,20 (s, 1H); 9,65 (s, 1H); 8,00 (s, 1H); 7,69 (s, 1H); 7,43 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz); 7,00-6,94 (m, 3H); 7,78 (d, 2H, *J* = 7,6 Hz); 3,64 (s, 3H); 3,45 (m, 3H); 2,28-2,18 (m, 14H)

Termelés: 0,28 g (51 %) Megjelenés: narancssárga por. Op.: 188-190 °C.

(3Z)-3-({3,5-dimetil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)karbonil]-1H-pirrol-2-il}metilidén)-5-[(4-metilpiperazin-1-il)szulfonil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-on (9e)R_t: 1,98 perc; 0,53 perc Tisztaság: 98,20 % (ESI) m/z = 527 [M + H]⁺¹H NMR δ 13,60 (bs, 1H); 11,32 (s, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,91 (s, 1H); 7,47 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,07 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 3,46 (m, 3H); 2,89 (m, 4H); 2,36-2,17 (m, 21H)

Termelés: 0,14 g (26 %) Megjelenés: narancssárga por. Op.: 203-205 °C.

(3Z)-5-[(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)szulfonil]-3-({3,5-diizopropil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)karbonil]-1H-pirrol-2-il}metilidén)-1,3-dihidro-2H-indol-2-on (9f)R_t: 3,25 perc (ESI) m/z = 602 [M + H]⁺¹H NMR δ 13,98 (s, 1H); 11,00 (bs, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,81 (s, 1H); 7,59 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H); 7,54 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,20-7,12 (m, 2H); 7,01 (s, 1H); 6,98-6,92 (m, 1H); 3,92 (t, *J* = 9,0 Hz, 2H); 3,64 (s, 3H); 2,98-2,73 (m, 4H); 2,34 (m, 4H); 2,24 (s, 3H); 2,11 (m, 1H); 1,30-0,97 (m, 12H)

Termelés: 0,35g (58 %) Megjelenés: narancssárga kristályos por. Op.: 131-133 °C.

(3Z)-3-({3,5-diizopropil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)karbonil]-1H-pirrol-2-il}metilidén)-N-(3-klórfenil)-N-metil-2-oxoindolin-5-szulfonamid (9g)(17420)R_t: 3,38 perc Tisztaság: 94,76% (ESI) m/z = 624 [M + H]⁺¹H NMR δ 14,00 (s, 1H); 11,33 (s, 1H); 7,87 (s, 1H); 7,73 (s, 1H); 7,39 (s, 1H); 7,39-7,32 (m, 2H); 7,28-7,25 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,12 (d, J = 6,9 Hz, 1H); 7,00 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 3,64 (m, 2H); 3,00-2,86 (m, 3H); 2,34-2,11 (m, 10H); 1,35-1,14 (m, 13H);

Termelés: 0,43 g (69 %) Megjelenés: narancssárga kristályos por. Op.: 109-111 °C.

(3Z)-3-({3,5-diizopropil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)karbonil]-1H-pirrol-2-il}metilidén)-N-fenilindolin-2-oxo-5-szulfonamid (9h)R_t: 2,99 perc Tisztaság: 96,21 % (ESI) m/z = 576 [M + H]⁺¹H NMR δ 14,01 (s, 1H); 11,31 (s, 1H); 10,09 (s, 1H); 8,17 (s, 1H); 7,78 (s, 1H); 7,54 (dd, J¹ = 8,2 Hz, J² = 1,5 Hz, 1H); 7,21 (t, J=8,2 Hz, 2H); 7,13 (d, J=7,5 Hz, 2H); 6,99 (t, J= 8,0 Hz, 2H); 3,80 (t, J= 8,0 Hz, 4H); 3,31 (m, 2H); 3,00-2,88 (m, 4H); 2,78 (s, 3H); 1,33 (d, J=7,2 Hz, 6H); 1,29 (d, J=6,9 Hz, 6H)

Termelés: 0,21 g (36 %) Megjelenés: narancsszínű por. Op.: 230-232 °C.

N-[2-(diethylamino)etil]-5-{{(Z)-[5-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)szulfonil]-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-ilidén}metil}-2,4-diizopropil-1H-pirrol-3-karboxamid (9i)R_t: 3,42 perc Tisztaság: 99,16 % (ESI) m/z = 618 [M + H]⁺¹H NMR δ 13,92 (s, 1H); 11,25 (s, 1H); 8,18 (s, 1H); 7,84 (t, J = 5,28 Hz, 1H); 7,79 (s, 1H); 7,58 (d, 1H, J = 8,0 Hz); 7,53 (dd, 1H, J = 8,2 Hz, J = 1,6 Hz); 7,20-7,12 (m, 2H); 7,00-6,93 (m, 2H); 3,91 (t, J = 8,4 Hz, 2H); 3,54 (m, 1H); 2,87 (t, 2H, J = 8,4 Hz); 2,54-2,49 (m, 7H); 1,33-1,23 (m, 12H); 0,99-0,95 (m, 6H)

Termelés: 0,26 g (43 %) Megjelenés: narancs színű por. Op.: 181-183 °C.

(3Z)-3-({3,5-dimetil-4-[(pirrolidin-1-il)karbonil]-1H-pirrol-2-il}metilidén)-N-(3-klórfenil)-N-metil-2-oxoindolin-5-szulfonamid (9j)R_t: 4,14 perc Tisztaság: 100,00 % (ESI) m/z = 539 [M + H]⁺¹H NMR δ 13,52 (s, 1H); 11,32 (s, 1H); 8,08 (s, 1H); 7,80 (s, 1H); 7,37-7,32 (m, 2H); 7,25 (s, 1H); 7,20-7,12 (m, 2H); 6,99 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 3,46 (m, 4H); 3,29-3,15 (m, 3H); 2,32-2,31 (m, 6H); 1,85 (m, 4H)

Termelés: 0,36g (67 %) Megjelenés: narancsszínű por. Op.: 252-254 °C.

(3Z)-3-({3,5-dimetil-4-[(pirrolidin-1-il)karbonil]-1H-pirrol-2-il}metilidén)-N-(4-fluorfenil)-2-oxoindolin-5-szulfonamid (9k)R_t: 4,14 perc Tisztaság: 98,10 % (ESI) m/z = 509 [M + H]⁺¹H NMR δ 13,50 (s, 1H); 11,21 (s, 1H); 10,01 (s, 1H); 8,16 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H); 7,73 (s, 1H); 7,38 (m, 1H); 7,11-7,06 (m, 4H); 6,97 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 3,40 (m, 4H); 2,31 (m, 6H); 1,95 (m, 4H)

Termelés: 0,29g (58 %) Megjelenés: narancsszínű por. Op.: 285-287 °C

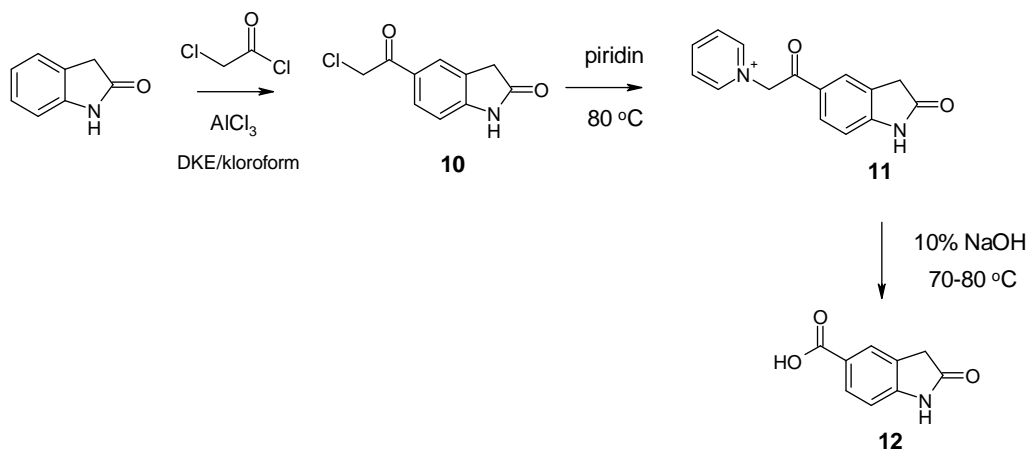
(3Z)-5-[3,4-dihidrokinolin-1(2H)-il]szulfonil]-3-({3,5-dimetil-4-[(pirrolidin-1-il)karbonil]-1H-pirrol-2-il}metilidén)-1,3-dihidro-2H-indol-2-on (9l)R_t: 4,14 perc Tisztaság: 98,05 % (ESI) m/z = 532 [M + H]⁺¹H NMR δ 13,49 (s, 1H); 11,27 (s, 1H); 8,09 (s, 1H); 7,73 (s, 1H); 7,65 (d, *J* = 8,2Hz, 1H); 7,27 (dd, *J*¹ = 8,2 Hz, *J*² = 1,4Hz, 1H); 7,18 (m, 1H); 7,06-7,05 (m, 2H); 6,94 (d, *J* = 8,2Hz, 1H); 3,79 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H); 3,46-3,22 (m, 6H); 2,46-2,31 (m, 6H); 1,84 (m, 4H); 1,63 (m, 2H)

Termelés: 0,36 g (67 %) Megjelenés: narancssárga por. Op.: 305-307 °C

4.4.2. 2-Oxoindolin-5-karboxamid származékok előállítása

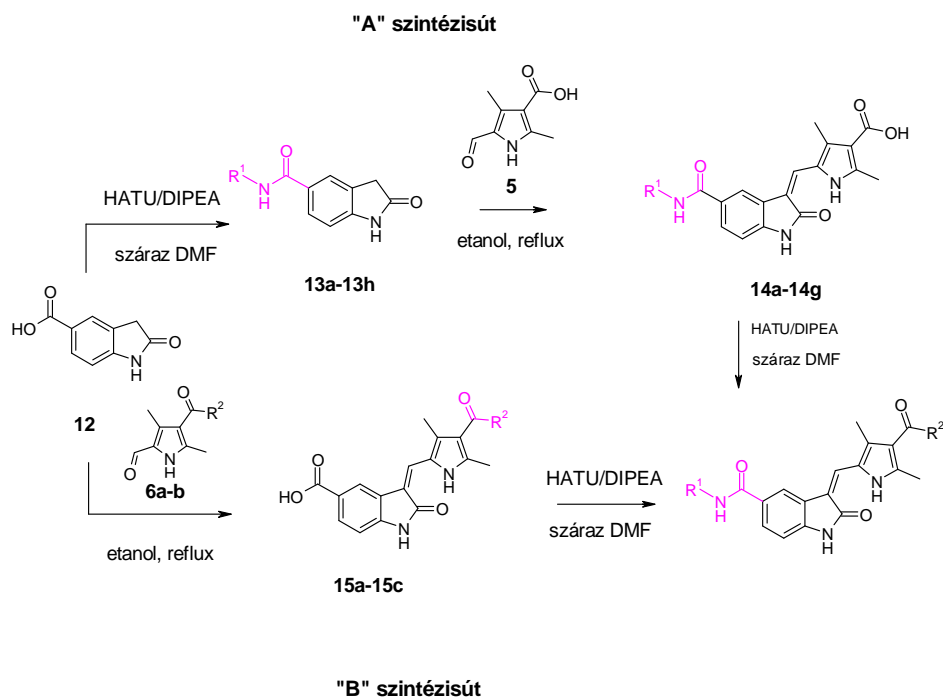
Az 5-szulfonamid csoportot 5-karboxamid csoporttal helyettesítettem és a szerkezet-hatás összefüggés felderítése céljából számos származékot állítottam elő.

Az 5-karboxamid származékok előállítását négy-hat lépésben valósítottam meg, irodalmi leírás alapján, szintén a kereskedelemben kapható indol-2-onból kiindulva. [73] A reakciósor első lépésében az indol-2-ont alumínium(III)klorid jelenlétében, Friedel-Crafts acilezés körülményei között reagáltattam klóracetil-kloriddal, megkapva a **10** klór vegyületet, majd száraz piridinnel kvaterner sót képeztem. A kapott **11** terméket 10% nátrium-hidroxiddal melegítve nyertem a **12** terméket. (7. ábra)



7. ábra 2-oxoindolin-5-karbonsav előállítása

A végtermékeket kétféle szintézisúton állítottam elő. Az egyik reakciót (A) szerint a **12** karbonsavat HATU/DIPEA mediálta kapcsolás keretében reagáltattam a megfelelő aminokkal, majd ezután kondenzáltam az **5** pirrol-aldehiddel. Az így előállított köztitermékek szabad karbonsav funkcióját szintén aktív észterként építettem tovább. A másik reakciót (B) szerint előbb az **5** pirrol-aldehid karbonsav-funcióját reagáltattam a megfelelő aminokkal, majd az így nyert pirrol-karboxamid származékokat reagáltattam a **12** karbonsavval. Ezt követően a vegyület karbonsav részét reagáltattam a királis feniletil és fenilpropil aminokkal.



8. ábra A 2-oxoindolin-5-karboxamid származékok előállítása

5-(klóracetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-on (10)

26,00 g (0,195 mol) alumínium(III)kloridot szuszpendáltam 0 °C-on száraz 40 ml DKE-ben, ezt követően 17,88 g (0,158 mol, 12,6 ml) klóracetil-klorid 60 ml száraz DKE-s oldatát csepegtettem a szuszpenzióhoz és 1 órát kevertettem ügyelve arra, hogy a reakcióelegy hőmérséklete nem emelkedjen 20 °C fölé. Az 1 óra letelte után 10,00 g (0,075 mol) 1,3-dihidro-2H-indol-2-on 80 ml száraz kloroformos oldatát adagoltam az oldathoz. A reakcióelegyet 45 °C-on kevertettem 3 órát, majd 1,10 liter jeges vízre öntöttem. A kivált terméket szűrtem, vízzel mostam és kálium-hidroxid felett exsziátorban szárítottam.

R_t: 2,50 perc Tisztaság: 99,17 % (ESI) m/z = 210 [M + H]⁺

Termelés: 13,57 g (86 %) Megjelenés: bézs színű por. Op.: 235-237 °C. (DKE)

1-[2-oxo-2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)etil]piridinium-klorid (11)

16,00 g (0,076 mol) **10** klór vegyületet szuszpendáltam 180 ml száraz piridinben és 80 °C-on kevertettem 4 órát. Ezután a reakcióelegyet hagytam szobahőmérsékletre hűlni, majd a kivált terméket szűrtem és 40 ml EtOH-val mostam, alaposan leszívattam.

R_t: 0,43 perc Tisztaság: 98,60 % (ESI) m/z = 254 [M + H]⁺

Termelés: 17,20 g (89 %) Megjelenés: bézs színű por.

A termék szerkezetét és tisztaságát LC-MS analízis igazolta, NMR felvétel nem készült.

2-oxoindolin-5-karbonsav (12)

21,80 g (0,086 mol) **11** piridinium sót szuszpendáltam 130 ml 10 %-os nátrium-hidroxid oldatban és 80 °C-on tartottam 4 órát. Az oldatot lehűtöttem, az elegy pH-ját 37 %-os sósavval savasra (pH = 2) állítottam, majd a kivált terméket szűrtem és forró vízből (800 ml) átkristályosítottam.

R_t: 1,50 perc és 1,74 perc. Tisztaság: 95,14 % (ESI) m/z = 178 [M + H]⁺

¹H NMR δ 12,53 (s, 1H); 10,69 (s, 1H); 7,82 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,75 (s, 1H); 6,88 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 3,54 (s, 2H)

Termelés: 14,87 g (51 %) Megjelenés: sárga kristályos anyag. Op.: 303-305 °C (bomlik)

Általános leírás a karbonsavak aminokkal történő kapcsolására

1 mmol (0,18 g) karbonsavat és 1 mmol amint 3-5 ml száraz DMF-ben szuszpendáltam, majd 1,2 mmol (0,460 g) HATU-t és 0,39 g (3 mmol, 0,52 ml) DIPEA-t adtam a reakcióelegyhez és

60 °C-on kevertetem 4-5 órát. Miután a kiindulóanyagok VRK szerint elfogytak, az oldószert vákuumban bepároltam, majd a maradékot etil-acetát (20 ml) és 10 ml telített kálium-karbonát között megosztottam. A szerves fázist elválasztottam, majd MgSO₄-on szárítottam. A szárítószer kiszűrése és az oldat bepárlása után a nyerstermékeket acetonitrilből átkristályosítottam.

***N*-benzil-2-oxoindolin-5-karboxamid (13a)**

R_t: 2,67 perc Tisztaság: 99,10 % (ESI) m/z = 267 [M + H]⁺

¹H NMR δ 10,60 (s, 1 H), 8,84 (m, 1 H), 7,77 (m, 2 H), 7,29 (m, 4 H), 7,21 (m, 1 H), 6,85 (d, *J* = 11 Hz, 1 H), 4,45 (d, *J* = 6 Hz, 2 H), 3,52 (s, 2 H)

Termelés: 0,13 g (48 %) Megjelenés: fehér kristályos anyag. Op.: 223-225 °C

***N*-(4-fluorbenzil)-2-oxoindolin-5-karboxamid (13b)**

R_t: 2,78 perc Tisztaság: 100,00 % (ESI) m/z = 285 [M + H]⁺

¹H NMR δ 10,58 (s, 1H); 8,85 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H); 7,76 (m, 2H); 7,33 (m, 2H); 7,13 (m, 2H); 6,86 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 4,42 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H); 3,53 (s, 2H)

Termelés: 0,15 g (54 %) Megjelenés: fehér kristályos anyag. Op.: 231-233 °C.

***N*-(2,6-difluorbenzil)-2-oxoindolin-5-karboxamid (13c)**

R_t: 2,76 perc Tisztaság: 100,00 % (ESI) m/z = 303 [M + H]⁺

¹H NMR δ 10,58 (s, 1H); 8,66 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H); 7,7 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H); 7,4 (m, 1H); 7,07 (m, 2H); 6,82 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H); 4,49 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H); 3,51 (s, 2H)

Termelés: 0,17 g (57 %) Megjelenés: sárga kristályos anyag. Op.: 244-246 °C.

***N*-(2,6-difluor-3-klórbenzil)-2-oxoindolin-5-karboxamid (13d)**

R_t: 3,00 perc Tisztaság: 100,00 % (ESI) m/z = 337 [M + H]⁺

¹H NMR δ 10,58 (s, 1H); 8,60 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H); 7,72 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H); 6,83 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H); 7,45 (m, 1H); 7,31 (m, 1H); 4,57 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H); 3,51 (s, 2H)

Termelés: 0,21 g (63 %) Megjelenés: zöldessárga-sárga kristályos anyag. Op.: 266-268 °C.

2-oxo-*N*-[(1*R*)-1-feniletil]indolin-5-karboxamid (13e)

R_t: 3,00 perc Tisztaság: 97,32 % (ESI) m/z = 281 [M + H]⁺

^1H NMR δ 10,59 (s,1H); 8,62 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H); 7,78 (s,1H); 7,77 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H); 7,33 (m, 4H); 7,20 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H); 6,85 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H); 5,20 (m, 1H); 3,53 (s, 2H); 1,46 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H);

Termelés: 0,19 g (67 %) Megjelenés: tört fehér por. Op.: 242-244 °C

2-oxo-*N*-[(1*S*)-1-feniletíl]indolin-5-karboxamid (13f)

R_t : 2,86 perc Tisztaság: 97,01 % (ESI) $m/z = 281$ [M + H]⁺

Megjelenés: tört fehér por. Op.: 241-243 °C

2-oxo-*N*-[(1*R*)-1-fenilpropil]indolin-5-karboxamid (13g)

R_t : 3,09 perc Tisztaság: 97,01 % (ESI) $m/z = 295$ [M + H]⁺

^1H NMR δ 10,59 (s, 1H); 8,53 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,78 (s, 1H); 7,76 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,33 (m, 4H); 7,22 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H); 6,85 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 4,85 (m, 1H); 3,53 (s,2H); 1,79 (m, 2H); 0,89 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H)

Termelés: 0,18 g (61 %) Megjelenés: törtfehér kristályok.

2-oxo-*N*-[(1*S*)-1-fenilpropil]indolin-5-karboxamid (13h)

R_t : 3,09 perc Tisztaság: 98,73 % (ESI) $m/z = 295$ [M + H]⁺

Termelés: 0,19 g (67 %) Megjelenés: törtfehér kristályok.

Pirrol-3-karbonsav intermedierek előállítása

Az alábbi vegyületeket a 8. ábrán bemutatott „A” szintézis úton, a megfelelő **5** pirrol-karbonsav és a megfelelő indolin-karboxamidok kondenzációs reakciójával állítottam elő. A termékek rossz oldhatósági tulajdonsággal rendelkeztek, aprotikus-poláris oldószerekben sem oldódtak, ami az analízist is megnehezítette.

A vegyületek előállítása a következő általános módszer szerint történt:

1 mmol indolin-5-karboxamidot (**13a-13h**), 0,16 g (1 mmol) **5** pirrol-aldehidet szuszpendáltam 60 ml száraz EtOH-ban, 2-3 csepp pirrolidint adtam az elegyhez és refluxáltattam 24 órát. VRK szerint a reakció teljesen lejátszódott, ezért a reakcióelegyet hagytam szobahőmérsékletre hűlni és a kivált terméket kiszűrtem, 2-3 ml EtOH-val mostam. Exszikátorban, KOH felett súlyállandóságig szárítottam.

5-[(*Z*)-[5-(benzilkarbamoil)-2-oxo-1,2-dihidro-3*H*-indol-3-ilidén]metil]-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-karbonsav (14a)

R_t: 3,49 perc Tisztaság: 91,73 % (ESI) m/z = 416 [M + H]⁺

¹H NMR δ 13,73 (s, 1H); 12,10 (bs, 1H); 11,17 (s, 1H); 8,83 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H); 8,31 (s, 1H); 7,74 (m, 2H); 7,34-7,24 (m, 5H); 6,96 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 4,51 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H); 2,55 (s, 3H); 2,50 (s, 3H)

Termelés: 0,28 g (67 %) Megjelenés: narancs-sárga kristályok. Op.: 320-322 °C (bomlik)

5-[(Z)-{5-[(4-fluorbenzil)karbamoil]-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-ilidén}metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-karbonsav (14b)

R_t: 3,50 perc Tisztaság: 75,57 % (ESI) m/z = 434 [M + H]⁺

¹H NMR δ 13,73 (s, 1H); 12,10 (bs, 1H); 11,18 (s, 1H); 8,85 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H); 8,30 (s, 1H); 7,73 (m, 2H); 7,40-7,35 (m, 2H); 7,18-7,12 (m, 2H); 6,95 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 4,48 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H); 2,55 (s, 3H), 2,50 (s, 3H)

Termelés: 0,26 g (61 %) Megjelenés: narancssárga kristályok. Op.: 340-342 °C (bomlik)

5-[(Z)-{5-[(2,6-difluorbenzil)karbamoil]-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-ilidén}metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-karbonsav (14c)

R_t: 3,49 perc Tisztaság: 98,73 % (ESI) m/z = 452 [M + H]⁺

¹H NMR δ 13,74 (s, 1H); 12,10 (bs, 1H); 11,16 (s, 1H); 8,65 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H); 8,25 (s, 1H); 7,69 (m, 2H); 7,39 (m, 1H); 7,05 (m, 2H); 6,92 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 4,54 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H); 2,54 (s, 3H); 2,51 (s, 3H)

Termelés: 0,35 g (78 %) Megjelenés: narancssárga kristályok. Op.: 335-337 °C (bomlik)

5-[(Z)-{5-[(2,6-difluor-3-klórbenzil)karbamoil]-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-ilidén}metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-karbonsav (14d)

R_t: 3,65 perc Tisztaság: 39,53 % (ESI) m/z = 486 [M + H]⁺

¹H NMR δ 13,74 (s, 1H); 12,10 (bs, 1H); 11,73 (s, 1H); 8,62 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H); 8,24 (s, 1H); 7,70 (s, 1H); 7,68 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 7,43 (m, 1H); 7,34 (m, 1H); 6,92 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 4,63 (d, *J* = 4,2 Hz, 2H); 2,54 (s, 3H); 2,51 (s, 3H)

Termelés: 0,38 g (78 %) Megjelenés: sárgászöld amorf por.

2,4-Dimetil-5-[(Z)-(2-oxo-5-[(1R)-1-feniletil]karbamoil)-1,2-dihidro-3H-indol-3-ilidene)metil]-1H-pirrol-3-karbonsav (14e)

R_t: 3,56 perc Tisztaság: 81,39 % (ESI) m/z = 430 [M + H]⁺

^1H NMR δ 13,77 (s, 1H), 12,10 (bs, 1H); 11,17 (s, 1H); 8,59 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 8,27 (s, 1H); 7,72 (m, 2H); 7,42-7,30 (m, 4H); 7,22 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H); 6,93 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 5,18 (m, 1H); 2,54 (s, 3H); 2,52 (s, 3H); 1,50 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H)

Termelés: 0,34 g (76 %) Megjelenés: sárgászöld amorf por.

2,4-Dimetil-5-[(Z)-(2-oxo-5-[(1S)-1-feniletil]karbamoil)-1,2-dihidro-3H-indol-3-ilidene)metil]-1H-pirrol-3-karbonsav (14f)

R_t : 3,56 perc Tisztaság: 81,77 % (ESI) $m/z = 430$ $[\text{M} + \text{H}]^+$

^1H NMR δ 13,77 (s, 1H); 12,08 (bs, 1H); 11,17 (s, 1H); 8,58 (d, $J=8,1$ Hz, 1H); 8,27 (s, 1H); 7,72 (m, 2H); 7,38 (m, 2H); 7,33 (m, 2H); 7,22 (t, $J=6,9$ Hz, 1H); 6,94 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 5,19 (m, 1H); 2,55 (s, 3H); 2,52 (s, 3H); 1,50 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H)

Termelés: 0,38 g (89 %) Megjelenés: narancssárga por.

2,4-Dimetil-5-[(Z)-(2-oxo-5-[(1R)-1-fenilpropil]karbamoil)-1,2-dihidro-3H-indol-3-ilidene)metil]-1H-pirrol-3-karbonsav (14g)

R_t : 3,56 perc Tisztaság: 81,77 % (ESI) $m/z = 444$ $[\text{M} + \text{H}]^+$

^1H NMR δ 13,78 (s, 1H); 12,10 (bs, 1H); 11,16 (s, 1H); 8,52 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 8,25 (s, 1H); 7,74 (s, 1H); 7,70 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 7,41 (m, 2H); 7,32 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 7,22 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H); 6,93 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 4,94 (q, $J = 7,5$ Hz, 1H); 2,54 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 1,85 (m, 2H); 0,93 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H)

Termelés: 0,37 g (84 %) Megjelenés: narancssárga por.

2,4-Dimetil-5-[(Z)-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-ilidén)metil]-1H-pirrol-3-karbonsav (14h)

R_t : 3,53 perc Tisztaság: 96,51 % (ESI) $m/z = 283$ $[\text{M} + \text{H}]^+$

^1H NMR δ 13,83 (s, 1H); 10,20 (bs, 1H); 10,96 (s, 1H); 7,79 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,66 (s, 1H); 7,14 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 6,99 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 6,89 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H); 2,53 (s, 3H); 2,49 (s, 3H)

Termelés: 0,25 g (89 %) Megjelenés: narancsszínű amorf por.

2-oxoindolin-5-karbonsav köztitermékek előállítása

A 8. ábrán bemutatott módon a „B” eljárással állítottam elő az indol-2-on váz benzolgyűrűjén karbonsav funkciót tartalmazó köztitermékeket. A vegyületek előállítása, hasonlóan a pirrol-

karbonsav közttermékekhez, a megfelelő pirrol-aldehidek a 2-oxoindolin-5-karbonsav kondenzációjával történt.

Általános leírás:

1 mmol (0,18 g) **12** karbonsavat és a **6a-c** pirrol-aldehideket (1 mmol) szuszpendáltam 40 ml száraz EtOH-ban, és 2-3 csepp pirrolidint adtam az elegyhez és 36 órát forraltam. VRK szerint a reakció teljesen lejátszódott, a reakcióelegyet 0 °C-ra hűtöttem és a kivált terméket kiszűrtem, 2-3 ml acetonitrillel mostam és 3-4 ml DIPE-vel mostam. Exszikátorban, KOH felett súlyállandóságig szárítottam.

A módszerrel a következő vegyületeket állítottam elő.

(3Z)-3-{{[3,5-dimetil-4-{{(2S)-2-[[pirrolidin-1-il]metil]pirrolidin-1-il}karbonil]-1H-pirrol-2-il]metilidén}-2-oxoindolin-5-karbonsav (15a)

R_t: 2,13 perc 2,40 perc Tisztaság: 97,92 % (ESI) m/z = 463 [M + H]⁺

¹H NMR δ 13,52 (s, 1H); 11,24 (s, 1H); 8,36 (s, 1H); 7,78 (m, 2H); 6,97 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 4,25 (bs, 1H); 2,93-2,72 (m, 4H); 2,31 (bs, 8H); 2,08-1,71 (m, 10H)

Termelés: 0,35 g (76 %) Megjelenés: mélyvörös amorf por. Op.: 235-237 °C. (bomlik)

(3Z)-3-{{[3,5-dimetil-4-{{(2R)-2-[[pirrolidin-1-il]metil]pirrolidin-1-il}karbonil]-1H-pirrol-2-il]metilidén}-2-oxoindolin-5-karbonsav (15b)

R_t: 2,21 perc, 2,41 perc Tisztaság: 92,98 % (ESI) m/z = 463 [M + H]⁺

¹H NMR δ 13,52 (s, 1H); 11,24 (s, 1H); 8,37 (s, 1H); 7,77 (d, J = 7,8 Hz, 2H); 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 4,25 (bs, 1H); 2,94-2,72 (m, 6H); 2,32 (bs, 6H); 2,08-1,71 (m, 10H)

Termelés: 0,34 g (73 %) Megjelenés: piros por. Op.: 217-219 °C.

(3Z)-3-[[4-{{(3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il}karbonil}-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]metilidén]-2-oxoindolin-5-karbonsav (15c)

R_t: 2,21 perc 2,41 perc Tisztaság: 92,98 % (ESI) m/z = 396 [M + H]⁺

¹H NMR δ 13,49 (s, 1H); 12,50 (bs, 1H); 11,19 (s, 1H); 8,37 (s, 1H); 7,78 (s, 1H); 7,76 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 6,96 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 4,92 (m, 1H); 4,25 (m, 1H); 3,45 (m, 3H); 3,01 (m, 1H); 2,30 (m, 6H); 1,94-1,80 (m, 2H). A gátolt rotáció miatt az alifás tartomány jelei szélesek.

Termelés: 0,26 g (67 %) Megjelenés: narancssárga por. Op.: 371-373 °C. (bomlik)

(3Z)-3-{{[3,5-dimetil-4-[[4-metilpiperazin-1-il]karbonil]-1H-pirrol-2-il]metilidén}-2-oxoindolin-5-karbonsav (15d)

R_t: 0,46 perc, 1,78 perc Tisztaság: 86,18 % (ESI) m/z = 409 [M + H]⁺

¹H NMR δ 13,54 (bs, 1H); 8,37 (s, 1H); 7,79-7,78 (m, 2H); 6,95 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 4,20 (m, 2H); 3,46-3,41 (m, 2H); 3,24-3,21 (m, 2H); 3,05-2,98 (m, 2H); 2,85 (s, 3H); 2,33 (m, 6H); 2,23 (m, 2H)

Megjelenés: 0,29 g (72 %) narancsszínű amorf por.

(3Z)-3-({3,5-dimetil-4-[(pirrolidin-1-il)karbonil]-1H-pirrol-2-il}metilidén)-2-oxoindolin-5-karbonsav (15e)

R_t: 2,89 perc Tisztaság: 94,91 % (ESI) m/z = 380 [M + H]⁺

¹H NMR δ 13,49 (s, 1H); 11,18 (s, 1H); 8,36 (s, 1H); 7,77 (dd, *J*¹ = 4,2 Hz, *J*² = 1,5 Hz, 2H); 6,96 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 3,45-3,20 (m, 4H); 2,31 (s, 3H); 2,30 (s, 3H); 1,84 (m, 4H)

Termelés: 0,30 g (79 %) Megjelenés: narancssárga por.

2-Oxindolin-5-karboxamid származékok előállítása

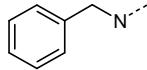
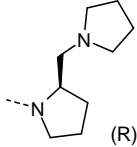
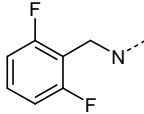
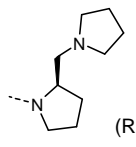
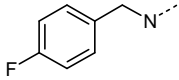
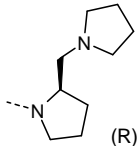
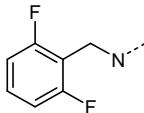
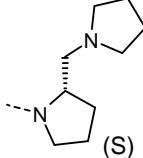
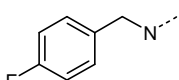
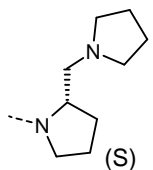
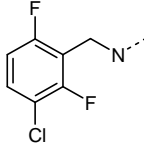
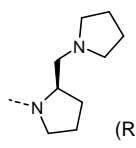
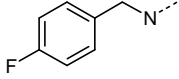
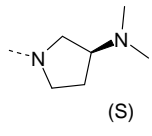
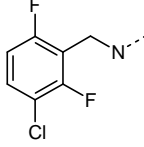
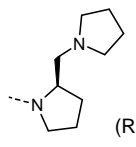
Az alábbi termékeket a már bemutatott módon, HATU/DIPEA kapcsolószerrel, száraz DMF-ben állítottam elő. A nyersteget oszlopkromatográfiával tisztítottam Kieselgel 60 (63-200 μm) kloroform/ammóniával telített metanol 15:1 (A eluens), kloroform/ammóniával telített metanol 10:1 (B eluens) eleggyel.

A vegyületeket a következő módszerrel állítottam elő:

1 mmol karbonsavat (**14a-g** illetve **15a-g**) és 1 mmol amint 3-5 ml száraz DMF-ben szuszpendáltam, majd 0,45 g (1,2 mmol) HATU-t és 0,39 g (3 mmol, 0,52 ml) DIPEA-t adtam a reakcióelegyhez és 60 °C-on kevertetem 1 órán keresztül. A reakció folyamán a kiindulóanyagok teljesen beoldódtak. Miután a kiindulóanyagok VRK szerint elfogytak, az oldószert vákuumban bepároltam, majd a maradékot etil-acetát (20 ml) és 10 ml telített kálium-karbonát között megosztottam. A szerves fázist elválasztottam, a vizes fázist még 2x20 ml EtOAc-tal kiráztam. Az egyesített szerves fázist elválasztottam, majd MgSO₄ on szárítottam, a szárítószert kiszűrtem és az anyalúgot bepároltam. A nyersteget súlyának 4-szerese mennyiségű Kieselgelre pároltam (200-350 mg) és oszlopkromatográfiával tisztítottam. A tisztított terméket DIPE-vel szűrőre vittem.

A következő táblázatok az előállított vegyületeket mutatják be.

4. táblázat. Indol-2-on vázas N-benzilkarboxamidok

Vegyület	R ₁	R ₂	Vegyület	R ₁	R ₂
16			18a		
17a			18b		
17b			19a		
17c			19b		

(3Z)-N-benzil-3-[[3,5-dimetil-4-[(2R)-2-(pirrolidin-1-il)metil]pirrolidin-1-il]karbonil]-1H-pirrol-2-il]metilidén]-2-oxoindolin-5-karboxamid (16)

R_t: 2,86 perc. Tisztaság: 94,53 % (ESI) m/z = 552 [M + H]⁺

¹H NMR δ 13,47 (s, 1H); 11,10 (s, 1H); 8,84 (t, J = 6,1 Hz, 1H); 8,26 (s, 1H); 7,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,65 (s, 1H); 7,40-7,35 (m, 2H); 7,18-7,12 (m, 2H); 6,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 4,48 (d, J = 5,7 Hz, 2H); 4,34-4,27 (m, 2H); 3,48-3,22 (m, 3H); 2,50 (t, J = 1,5 Hz, 2H); 2,30 (s, 3H); 2,28 (s, 3H); 1,96-1,92 (m, 5H); 1,66-1,56 (m, 5H)

Termelés: 0,11 g (21 %) Megjelenés: világossárga por. Tisztítása: „A eluens”

(3Z)-3-[[3,5-dimetil-4-[(2R)-2-[(pirrolidin-1-il)metil]pirrolidin-1-il]karbonil]-1H-pirrol-2-il]metilidén]-N-(4-fluorbenzil)-2-oxoindolin-5-karboxamid (17a)

R_t: 2,90 perc Tisztaság: 99,30 % (ESI) m/z = 570 [M + H]⁺

¹H NMR δ 13,48 (s, 1H); 11,11 (s, 1H); 8,84 (t, J = 6,0 Hz, 1H); 8,26 (s, 1H); 7,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,65 (s, 1H); 7,40-7,35 (m, 2H); 7,18-7,12 (m, 2H); 6,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 4,48 (d, J = 5,7 Hz, 2H); 4,34-4,27 (m, 2H); 3,48-3,22 (m, 3H); 2,50 (t, J = 1,5 Hz, 2H); 2,30 (s, 3H); 2,28 (s, 3H); 1,96-1,92 (m, 5H); 1,66-1,56 (m, 5H)

Termelés: 0,16 g (29 %) Megjelenés: világossárga por. Tisztítása: „A eluens”

(3Z)-3-[[3,5-dimetil-4-((2S)-2-[(pirrolidin-1-il)metil]pirrolidin-1-il)karbonil)-1H-pirrol-2-il]metilidén]-N-(4-fluorbenzil)-2-oxoindolin-5-karboxamid (17b)

R_t: 2,95 perc Tisztaság: 99,11 % (ESI) m/z = 570 [M + H]⁺

¹H NMR δ 13,48 (s, 1H); 11,11 (s, 1H); 8,84 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H); 8,26 (s, 1H); 7,71 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,65 (s, 1H); 7,40-7,35 (m, 2H); 7,18-7,12 (m, 2H); 6,94 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 4,48 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H); 4,34-4,27 (m, 2H); 3,48-3,22 (m, 3H); 2,50 (t, *J* = 1,5 Hz, 2H); 2,30 (s, 3H); 2,28 (s, 3H); 1,96-1,92 (m, 5H); 1,66-1,56 (m, 5H)

Termelés: 0,11 g (19 %) Megjelenés: narancsszínű por. Tisztítása: „A eluens”

(3Z)-3-[(4-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]karbonil)-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]metilidén]-N-(4-fluorbenzil)-2-oxoindolin-5-karboxamid (17c)

R_t: 2,63 perc Tisztaság: 96,33 % (ESI) m/z = 530 [M + H]⁺

¹H NMR δ 13,47 (s, 1H); 11,10 (s, 1H); 8,84 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H); 8,26 (s, 1H); 7,72 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 7,65 (s, 1H); 7,40-7,35 (m, 2H); 7,18-7,12 (m, 2H); 6,94 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 4,48 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H); 3,72-3,07 (m, 3H); 2,72 (m, 1H); 2,73-2,69 (m, 1H);); 2,31 (s, 3H); 2,28 (s, 3H); 2,17-2,11 (m, 7H); 1,73 (m, 1H)

Termelés: 0,15g (28 %) Megjelenés: narancsszínű amorf por. Tisztítása: „A eluens”

(3Z)-N-(2,6-difluorbenzil)-3-[[3,5-dimetil-4-((2R)-2-[(pirrolidin-1-il)metil]pirrolidin-1-il)karbonil)-1H-pirrol-2-il]metilidén]-2-oxoindolin-5-karboxamid (18a)

R_t: 2,99 perc Tisztaság: 98,13 % (ESI) m/z = 588 [M + H]⁺

¹H NMR δ 13,48 (s, 1H); 11,09 (s, 1H); 8,65 (t, 1H, *J* = 4,5 Hz); 8,21 (s, 1H); 8,66 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz); 7,63 (s, 1H); 7,39 (m, 1H); 7,08 (m, 2H); 6,90 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz); 4,54 (d, 2H, *J* = 4,8 Hz); 3,44 (m, 2H); 2,51-2,27 (m, 10H); 1,94-1,86 (m, 5H); 1,66-1,52 (m, 6H)

Termelés: 0,17 (29 %) Megjelenés: narancs-sárga kristályos por. Tisztítása: „A eluens”

(3Z)-N-(2,6-difluorbenzil)-3-[[3,5-dimetil-4-((2S)-2-[(pirrolidin-1-il)metil]pirrolidin-1-il)karbonil)-1H-pirrol-2-il]metilidén]-2-oxoindolin-5-karboxamid (18b)

R_t: 2,98 perc Tisztaság: 98,73 % (ESI) m/z = 588 [M + H]⁺

¹H NMR δ 13,48 (s, 1H); 11,09 (s, 1H); 8,65 (t, *J* = 4,5 Hz, 1H); 8,21 (s, 1H); 8,66 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,63 (s, 1H); 7,39 (m, 1H); 7,08 (m, 2H); 6,90 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 4,54 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H); 3,44 (m, 2H); 2,51-2,27 (m, 10H); 1,94-1,86 (m, 5H); 1,66-1,52 (m, 6H)

Termelés: 0,13 g (23 %) Megjelenés: narancs-sárga kristályos por. Tisztítása: „A eluens”

Op.: 160-162 °C.

(3Z)-N-(2,6-difluor-3-klórbenzil)-3-[[3,5-dimetil-4-((2R)-2-[(pirrolidin-1-il)metil]pirrolidin-1-il)karbonil)-1H-pirrol-2-il]metilidén]-2-oxoindolin-5-karboxamid (19a)

R_t: 3,11 perc Tisztaság: 95,17 % (ESI) m/z = 622 [M + H]⁺

¹H NMR δ 13,49 (s, 1H); 11,10 (s, 1H); 8,62 (t, *J* = 4,5 Hz, 1H); 8,20 (s, 1H); 7,68-7,65 (m, 2H); 7,44 (m, 1H); 7,34 (m, 1H); 6,91 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 4,62 (m, 2H); 4,31 (m, 1H); 3,44 (m, 1H); 2,51-2,27 (m, 11H); 1,94-1,86 (m, 5H); 1,66-1,52 (m, 5H)

Termelés: 0,11 g (18 %) Megjelenés: narancssárga por. Op.: 161-163 °C Tisztítása: „A eluens”

(3Z)-N-(2,6-difluor-3-klórbenzil)-3-[[3,5-dimetil-4-((2S)-2-[(pirrolidin-1-il)metil]pirrolidin-1-il)karbonil)-1H-pirrol-2-il]metilidén]-2-oxoindolin-5-karboxamid (19b)

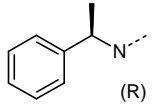
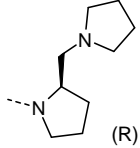
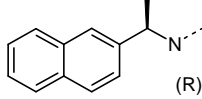
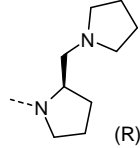
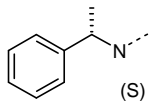
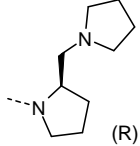
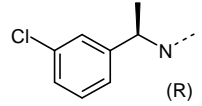
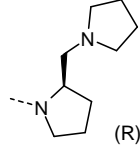
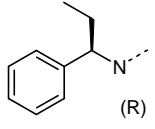
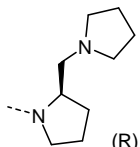
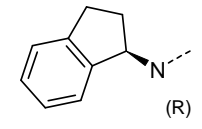
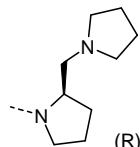
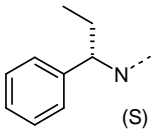
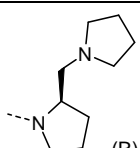
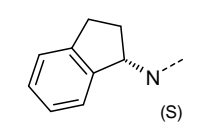
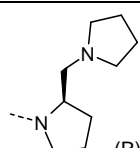
R_t: 3,11 perc Tisztaság: 95,17 % (ESI) m/z = 622 [M + H]⁺

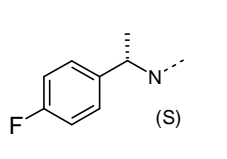
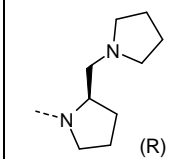
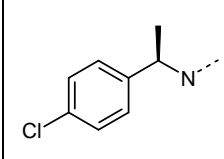
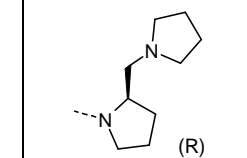
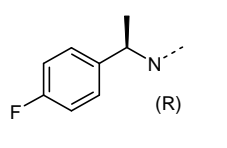
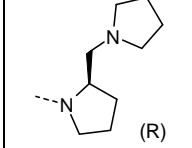
¹H NMR δ 13,48 (s, 1H); 11,10 (s, 1H); 8,62 (t, *J* = 4,5 Hz, 1H); 8,20 (s, 1H); 7,68-7,65 (m, 2H); 7,44 (m, 1H); 7,34 (m, 1H); 6,91 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 4,62 (d, *J* = 3,9 Hz, 2H); 4,31 (m, 1H); 3,44 (m, 1H); 2,51-2,27 (m, 11H); 1,94-1,86 (m, 5H); 1,66-1,52 (m, 5H)

Termelés: 0,12 g (19 %) Megjelenés: narancssárga amorf por. Tisztítása: „A eluens”

Op.: 163-165 °C

5. táblázat. 2-Oxoindolin-5-karboxamid származékok

Vegyület	R ₁	R ₂	Vegyület	R ₁	R ₂
20a			20g		
20b			20h		
20c			20i		
20d			20j		

20e			20k		
20f					

(3Z)-3-{{[3,5-dimetil-4-{{(2R)-2-[(pirrolidin-1-il)metil]pirrolidin-1-il}karbonil)-1H-pirrol-2-il]metilidén}-2-oxo-N-[(1R)-1-feniletil]indolin-5-karboxamid (20a)

R_t: 3,01 perc Tisztaság: 93,21 % (ESI) m/z = 566 [M + H]⁺

¹H NMR δ 13,50 (bs,1H); 11,10 (s,1H); 8,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 8,23 (s,1H); 7,72-7,67 (m, 2H); 7,40 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 7,33 (t, J = 7,3 Hz, 2H); 7,23 (d, J = 7,1 Hz, 1H); 6,93 (d, J = 8,1Hz, 1H); 5,20 (m, 1H); 2,49-2,32 (m, 6H); 2,30-2,28 (m, 7H); 1,92-1,64 (m, 10H); 1,50 (d, J = 6,9 Hz, 3H)

Termelés: 0,20 g (36 %) Megjelenés: narancssárga amorf por. Op.: 167-169 °C. Tisztítása: „A eluens”

(3Z)-3-{{[3,5-dimetil-4-{{(2R)-2-[(pirrolidin-1-il)metil]pirrolidin-1-il}karbonil)-1H-pirrol-2-il]metilidén}-2-oxo-N-[(1S)-1-feniletil]indolin-5-karboxamid (20b)

R_t: 3,02 perc Tisztaság: 97,48 % (ESI) m/z = 566 [M + H]⁺

¹H NMR δ 13,50 (bs,1H); 11,10 (s,1H); 8,59 (d, J = 7,4 Hz, 1H); 8,22 (s,1H); 7,69 (m, 2H); 7,41 (m, 2H); 7,33 (m,2H); 7,22 (t, J = 7,3 Hz, 1H); 6,94 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 5,20 (m, 1H); 2,50 (bs, 8H); 2,30 (s, 6H); 1,94 (bs, 5H); 1,67 (bs, 4H); 1,51 (d, J = 6,9 Hz, 3H)

Termelés: 0,21 g (38 %) Megjelenés: narancssárga amorf por. Tisztítása: „A eluens”

Op.: 175-177 °C.

(3Z)-3-{{[3,5-dimetil-4-{{(2R)-2-[(pirrolidin-1-il)metil]pirrolidin-1-il}karbonil)-1H-pirrol-2-il]metilidén}-2-oxo-N-[(1R)-1-fenilpropil]indolin-5-karboxamid (20c)

R_t: 3,18 perc Tisztaság: 94,33 % (ESI) m/z = 580 [M + H]⁺

¹H NMR δ 13,51 (bs,1H); 11,10 (s,1H); 8,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 8,20 (s,1H); 7,71-7,67 (m, 2H); 7,40 (d, J = 7,3 Hz, 2H); 7,33 (t, J = 6,9 Hz, 2H); 7,23 (d, J = 7,2 Hz, 1H); 6,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 4,94 (m,1H); 2,49-2,32 (m, 6H); 2,30-2,28 (m, 7H); 1,86-1,25 (m, 10H); 0,93 (m, 5H)

Termelés: 0,14 g (24 %) Megjelenés: narancssárga amorf por. Tisztítása: „A eluens”

(3Z)-3-{{[3,5-dimetil-4-{{(2R)-2-[[pirrolidin-1-il]metil]pirrolidin-1-il}karbonil)-1H-pirrol-2-il]metilidén}-2-oxo-N-[(1S)-1-feniletal]indolin-5-karboxamid (20d)R_t: 3,02 perc Tisztaság: 97,48 % (ESI) m/z = 566 [M + H]⁺¹H NMR δ 13,50 (bs,1H); 11,10 (s,1H); 8,59 (d, J = 7,4 Hz, 1H); 8,22 (s,1H); 7,69 (m,2H); 7,41 (m, 2H); 7,33 (m, 2H); 7,22 (t, J = 7,3 Hz, 1H); 6,94 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 5,20 (m, 1H); 2,50 (bs, 8H); 2,30 (s, 6H); 1,94 (bs,5H); 1,67 (bs, 4H); 1,51 (d, J = 6,9 Hz, 3H)

Termelés: 0,21 g (38 %) Megjelenés: narancssárga amorf por. Tisztítása: „A eluens”

(3Z)-3-{{[3,5-dimetil-4-{{(2R)-2-[[pirrolidin-1-il]metil]pirrolidin-1-il}karbonil)-1H-pirrol-2-il]metilidén}-N-[(1S)-1-(4-fluorfenil)etil]-2-oxoindolin-5-karboxamid (20e)R_t: 3,07 perc Tisztaság: 96,51 % (ESI) m/z = 584 [M + H]⁺¹H NMR δ 13,50 (bs,1H); 11,10 (s, 1H); 8,60 (d, J = 7,6Hz, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,71 (bs,1H); 7,67 (s,1H); 7,44 (m, 2H); 7,14 (m, 2H); 6,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 5,19 (m, 1H); 2,52 (bs, 8H); 2,29 (s, 6H); 1,91 (bs, 5H); 1,67 (bs, 4H); 1,50 (d, J = 6,9 Hz, 3H)

Termelés: 0,18 g (31 %) Megjelenés: narancssárga amorf por. Op.: 176-178 °C. Tisztítása: „A eluens”

(3Z)-3-{{[3,5-dimetil-4-{{(2R)-2-[[pirrolidin-1-il]metil]pirrolidin-1-il}karbonil)-1H-pirrol-2-il]metilidén}-N-[(1R)-1-(4-fluorfenil)etil]-2-oxoindolin-5-karboxamid (20f)R_t: 3,06 perc Tisztaság: 99,99 % (ESI) m/z = 584 [M + H]⁺¹H NMR δ 13,51 (s, 1H); 11,10 (s,1H); 8,60 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,71 (bs, 1H); 7,67 (s,1H); 7,44 (m, 2H); 7,15 (m, 2H); 6,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 5,19 (m, 1H); 2,52 (m, 8H); 2,30 (m, 6H); 1,92 (m,5H); 1,68 (m, 4H); 1,50 (d, J = 6,8 Hz, 3H)

Termelés: 0,23 g (40 %) Megjelenés: narancssárga amorf por. Op.:184-186 °C. Tisztítása: „A eluens”

(3Z)-3-{{[3,5-dimetil-4-{{(2R)-2-[[pirrolidin-1-il]metil]pirrolidin-1-il}karbonil)-1H-pirrol-2-il]metilidén}-N-[(1R)-1-(2-naftil)etil]-2-oxoindolin-5-karboxamid (20g)R_t: 3,32 perc Tisztaság: 93,06 % (ESI) m/z = 616 [M + H]⁺¹H NMR δ 13,50 (s,1H); 11,11 (s,1H); 8,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 8,25 (s,1H); 7,89 (m, 4H); 7,73 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 7,67 (s, 1H); 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,48 (m, 2H); 6,94 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 5,37 (m, 1H); 4,30 (bs, 1H); 3,50 (bs, 4H); 2,29 (s, 6H); 1,96 (bs, 6H); 1,62 (bs, 6H); 1,60 (d, J = 6,8 Hz, 3H)

Termelés: 0,20 g (33 %) Megjelenés: narancssárga amorf por. Op.: 177-179 °C. Tisztítása: „A eluens”

(3Z)-3-{{3,5-dimetil-4-((2R)-2-[(pirrolidin-1-il)metil]pirrolidin-1-il)karbonil)-1H-pirrol-2-il}metilidén}}-N-[(1R)-1-(3-klórfenil)etil]-2-oxoindolin-5-karboxamid (20h)

R_t: 2,93 perc 3,22 perc Tisztaság: 97,45 % (ESI) m/z = 600 [M + H]⁺

¹H NMR δ 13,50 (bs,1H); 11,10 (s,1H); 8,65 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,72 (bs, 1H); 7,68 (s, 1H); 7,46 (s,1H); 7,36 (m, 2H); 7,29 (m,1H); 6,95 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 5,17 (m,1H); 2,51 (bs, 8H); 2,30 (s, 6H); 1,83 (bs, 5H); 1,67 (bs, 4H); 1,51 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H)

Termelés: 0,23 g (38 %) Megjelenés: narancssárga por. Tisztítása: „A eluens”

Op.: 204-206 °C.

(3Z)-N-[(1R)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3-{{3,5-dimetil-4-((2R)-2-[(pirrolidin-1-il)metil]pirrolidin-1-il)karbonil)-1H-pirrol-2-il}metilidén}}-2-oxoindolin-5-karboxamid (20i)

R_t: 3,06 perc. Tisztaság: 95,53% (ESI) m/z = 578 [M + H]⁺

¹H NMR δ 13,50 (bs,1H); 11,11 (s,1H); 8,55 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 8,28 (s, 1H); 7,76 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,64 (s,1H); 7,24 (m, 4H); 6,94 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 5,61 (m, 1H); 4,30 (bs,1H); 3,44 (m, 2H); 3,00 (m, 1H); 2,87 (m, 1H); 2,61 (m, 7H); 2,01 (m, 6H); 1,67 (m, 6H); 1,23 (bs, 1H); 0,96 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H)

Termelés: 0,17 g (29 %) Megjelenés: narancssárga por. Op.: 162-164 °C. Tisztítása: „A eluens”

(3Z)-N-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3-{{3,5-dimetil-4-((2R)-2-[(pirrolidin-1-il)metil]pirrolidin-1-il)karbonil)-1H-pirrol-2-il}metilidén}}-2-oxoindolin-5-karboxamid (20j)

R_t: 2,89 perc, 3,13 perc. Tisztaság: 96,42 % (ESI) m/z = 578 [M + H]⁺

¹H NMR δ 13,50 (bs, 1H); 11,11 (s,1H); 8,54 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 8,28 (s,1H); 7,76 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,64 (s,1H); 7,22 (m, 4H); 6,94 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 5,60 (m, 1H); 4,30 (bs, 1H); 3,44 (bs, 2H); 3,00 (m, 2H); 2,90 (m, 2H); 2,70 (bs, 5H); 2,30 (s,3H); 2,27 (s, 3H); 1,98 (bs, 6H); 1,60 (bs, 4H)

Termelés: 0,12 g (21 %) Megjelenés: narancssárga por. Op.: 174-176 °C. Tisztítása: „A eluens”

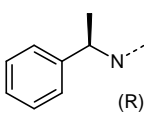
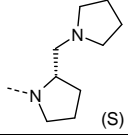
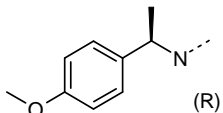
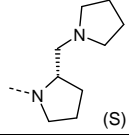
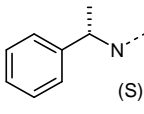
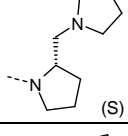
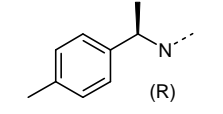
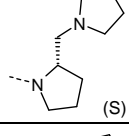
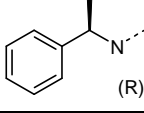
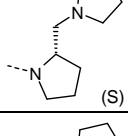
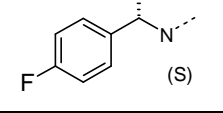
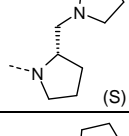
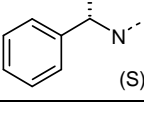
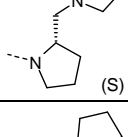
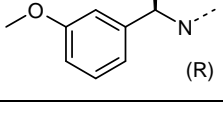
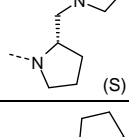
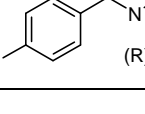
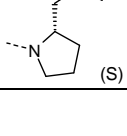
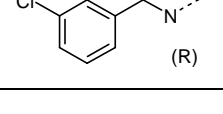
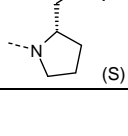
(3Z)- 3-[[3,5-dimetil-4-((2R)-2-[(pirrolidin-1-il)metil]pirrolidin-1-il)karbonil]-1H-pirrol-2-il]metilidén}-N-[(1R)-1-(4-klórifenil)etil]-2-oxoindolin-5-karboxamid (20k)R_t: 3,23 perc Tisztaság: 97,94% (ESI) m/z = 600 [M + H]⁺

¹H NMR δ 13,50 (s, 1H); 11,11 (s, 1H); 8,63 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,70 (m, 2H); 7,41 (dd, J = 14,6 Hz, J = 8,3 Hz, 4H); 6,94 (d, J = 7,4 Hz, 1H); 5,17 (m, 1H); 4,30 (m, 1H); 3,45 (bs, 2H); 2,80 (m, 4H); 2,30 (s, 6H); 1,96 (bs, 6H); 1,71 (bs, 4H); 1,49 (d, J = 7,0 Hz, 3H)

Termelés: 0,17 g (29 %) Megjelenés: narancssárga amorf por. Tisztítása: „A eluens”

Op.: 181-183 °C.

6. Táblázat. Indol-2-on vázas karboxamidok

Vegyület	R ₁	R ₂	Vegyület	R ₁	R ₂
21a			21f		
21b			21g		
21c			21h		
21d			21i		
21e			21j		

(3Z)-3-[[3,5-dimetil-4-((2S)-2-[(pirrolidin-1-il)metil]pirrolidin-1-il)karbonil]-1H-pirrol-2-il]metilidén}-2-oxo-N-[(1R)-1-feniletil]indolin-5-karboxamid (21a)R_t: 3,01 perc. Tisztaság: 95,96 % (ESI) m/z = 566 [M + H]⁺

¹H NMR δ 13,50 (bs, 1H); 11,10 (s, 1H); 8,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 8,23 (s, 1H); 7,72-7,67 (m, 2H); 7,40 (d, J = 7,2 Hz, 2H); 7,33 (t, J = 7,3 Hz, 2H); 7,23 (d, J = 7,1 Hz, 1H); 6,93 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 5,20 (m, 1H); 2,49-2,32 (m, 6H); 2,30-2,28 (m, 7H); 1,93-1,66 (m, 10H); 1,50 (d, J = 7,0 Hz, 3H);

Termelés: 0,15 g (27 %) Megjelenés: narancsínű por. Op.: 229-231 °C. Tisztítása: „A eluens”

(3Z)-3-{{[3,5-dimetil-4-{{(2S)-2-[(pirrolidin-1-il)metil]pirrolidin-1-il}karbonil)-1H-pirrol-2-il]metilidén}-2-oxo-N-[(1S)-1-feniletil]indolin-5-karboxamid (21b)

R_t: 2,77 perc. Tisztaság: 92,94 % (ESI) m/z = 566 [M + H]⁺

¹H NMR δ 13,51 (s, 1H); 11,10 (s, 1H); 8,58 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,67 (s, 1H); 7,41 (m, 2H); 7,33 (t, J = 7,1 Hz, 2H); 7,22 (t, J = 6,9 Hz, 1H); 6,94 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 5,20 (m, 1H); 4,25 (bs, 1H); 3,45 (bs, 2H); 2,80 (m, 4H); 2,30 (s, 6H); 1,98 (bs, 6H); 1,67 (bs, 4H); 1,51 (d, J = 6,7 Hz, 3H)

Termelés: 0,15 g (27 %) Megjelenés: narancsínű por. Op.: 138-140 °C. Tisztítása: „A eluens”

(3Z)-3-{{[3,5-dimetil-4-{{(2S)-2-[(pirrolidin-1-il)metil]pirrolidin-1-il}karbonil)-1H-pirrol-2-il]metilidén}-2-oxo-N-[(1R)-1-fenilpropil]indolin-5-karboxamid (21c)

R_t: 3,16 perc Tisztaság: 97,91 % (ESI) m/z = 580 [M + H]⁺

¹H NMR δ 13,51 (bs, 1H); 11,10 (s, 1H); 8,53 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 8,20 (s, 1H); 7,69 (m, 2H); 7,42-7,30 (m, 4H); 7,22 (t, J = 6,9 Hz, 1H); 6,94 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 2,52 (bs, 8H); 2,29 (s, 6H); 1,84 (bs, 7H); 1,67 (bs, 4H); 1,24 (m, 1H); 0,92 (t, J = 7,0 Hz, 3H)

Termelés: 0,13 g (21 %) Megjelenés: narancssínű amorf por. Tisztítása: „A eluens”

(3Z)-3-{{[3,5-dimetil-4-{{(2S)-2-[(pirrolidin-1-il)metil]pirrolidin-1-il}karbonil)-1H-pirrol-2-il]metilidén}-2-oxo-N-[(1S)-1-fenilpropil]indolin-5-karboxamid (21d)

R_t: 3,13 perc Tisztaság: 98,49 % (ESI) m/z = 580 [M + H]⁺

¹H NMR δ 13,51 (bs, 1H); 11,10 (s, 1H); 8,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 8,21 (s, 1H); 7,70 (m, 2H); 7,41 (m, 2H); 7,32 (t, J = 7,2 Hz, 2H); 7,22 (m, 1H); 6,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 4,95 (m, 1H); 4,26 (bs, 1H); 3,45 (bs, 2H); 2,60 (m, 4H); 2,30 (m, 6H); 1,86 (m, 6H); 1,59 (m, 6H)

Termelés: 0,23 g (39 %) Megjelenés: narancssínű amorf por. Tisztítása: „A eluens”

(3Z)-3-{{[3,5-dimetil-4-{{(2S)-2-[(pirrolidin-1-il)metil]pirrolidin-1-il}karbonil)-1H-pirrol-2-il]metilidén}-[(1S)-1-(4-klórphenil)etil]-2-oxoindolin-5-karboxamid (21e)

R_t: 3,27 perc Tisztaság: 97,04 % (ESI) m/z = 600 [M + H]⁺

^1H NMR δ 13,52 (s, 1H); 11,12 (s, 1H); 8,64 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H); 8,24 (s, 1H); 7,71-7,68 (m, 2H); 7,42-7,39 (m, 4H); 6,93 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 5,17 (m, 1H); 2,49-2,32 (m, 6H); 2,31 (bs, 7H); 1,86-1,75 (m, 8H); 1,49 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H); 1,23 (m, 2H)

Termelés: 0,23 g (39 %) Megjelenés: narancsszínű amorf por. Op.: 160-162 °C.

Tisztítása: „A eluens”

(3Z)-3-{{[3,5-dimetil-4-{{(2S)-2-[(pirrolidin-1-il)metil]pirrolidin-1-il}karbonil)-1H-pirrol-2-il]metilidén}}-N-[(1R)-1-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoindolin-5-karboxamid (21f)

R_t: 3,02 perc Tisztaság: 97,12 % (ESI) $m/z = 596$ [M + H]⁺

^1H NMR δ 13,56 (s, 1H); 11,14 (s, 1H); 10,06 (s, 1H); 8,59 (m, 1H); 7,72 (m, 2H); 7,34 (m, 2H); 7,94-6,88 (m, 3H); 5,15 (m, 1H); 4,45 (s, 1H); 3,73-3,71 (m, 11H); 3,32-3,31 (m, 6H); 1,19 (m, 8H); 1,49 (m, 3H)

Termelés: 0,071 g (12 %) Megjelenés: narancsszínű amorf por. Op.: 181-183 °C.

Tisztítása: „A eluens”

(3Z)-3-{{[3,5-dimetil-4-{{(2S)-2-[(pirrolidin-1-il)metil]pirrolidin-1-il}karbonil)-1H-pirrol-2-il]metilidén}}-N-[(1R)-1-(4-metilfenil)etil]-2-oxoindolin-5-karboxamid (21g)

R_t: 3,02 perc Tisztaság: 97,12 % (ESI) $m/z = 580$ [M + H]⁺

^1H NMR δ 13,50 (s, 1H); 11,10 (s, 1H); 8,52 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 8,21 (s, 1H); 7,71-7,66 (m, 2H); 7,29 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H); 7,13 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H); 6,93 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 5,16 (m, 1H); 2,29-2,27 (m, 10H); 2,49-2,32 (m, 6H); 1,86-1,75 (m, 8H); 1,49 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H); 1,23 (m, 2H)

Termelés: 0,091 g (14 %) Megjelenés: narancsszínű amorf por. Op.: 170-172 °C. Tisztítása:

„A eluens”

(3Z)-3-{{[3,5-dimetil-4-{{(2S)-2-[(pirrolidin-1-il)metil]pirrolidin-1-il}karbonil)-1H-pirrol-2-il]metilidén}}-N-[(1S)-1-(4-fluorfenil)etil]-2-oxoindolin-5-karboxamid (21h)

R_t: 3,09 perc Tisztaság: 97,39 % (ESI) $m/z = 584$ [M + H]⁺

^1H NMR δ 13,50 (s, 1H); 11,10 (s, 1H); 8,59 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,71-7,67 (m, 2H); 7,45 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H); 7,43 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H); 7,14 (m, 2H); 6,93 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 5,19 (m, 1H); 2,30-2,28 (m, 10H); 1,94-1,87 (m, 6H); 1,67 (m, 4H); 1,49 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); 1,23 (m, 2H)

Termelés: 0,19 g (34 %) Megjelenés: narancsszínű amorf por. Op.: 177-180 °C. Tisztítása: „A eluens”

(3Z)-3-{{3,5-dimetil-4-((2S)-2-[(pirrolidin-1-il)metil]pirrolidin-1-il)karbonil)-1H-pirrol-2-il}metilidén}-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]-2-oxoindolin-5-karboxamid (21i)R_t: 3,01 perc Tisztaság: 100,00% (ESI) m/z = 596 [M + H]⁺¹H NMR δ 13,51 (s, 1H); 11,12 (s, 1H); 8,65 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 8,23 (s, 1H); 7,70 (m, 2H); 7,46 (s, 1H); 7,36 (m, 2H); 7,28 (m, 1H); 6,95 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 5,17 (m, 1H); 4,30 (bs, 1H); 3,45 (bs, 2H); 2,60 (bs, 4H); 2,30 (s, 6H); 1,96 (bs, 2H); 1,86 (bs, 4H); 1,70 (bs, 4H); 1,50 (d, J = 6,3 Hz, 3H)

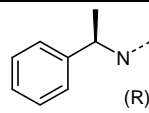
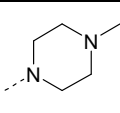
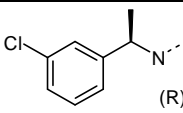
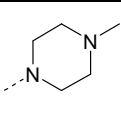
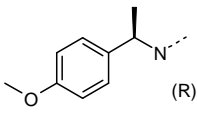
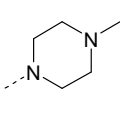
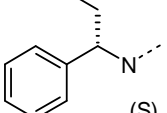
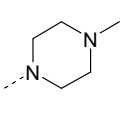
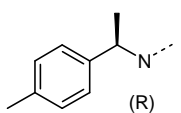
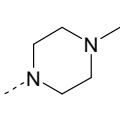
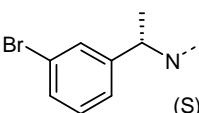
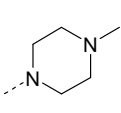
Termelés: 0,17 g (28 %) Megjelenés: narancsszínű amorf por. Op.: 156-158 °C. Tisztítása: „A eluens”

(3Z)-3-{{3,5-dimetil-4-((2S)-2-[(pirrolidin-1-il)metil]pirrolidin-1-il)karbonil)-1H-pirrol-2-il}metilidén}-N-[(1R)-1-(3-klórfenil)etil]-2-oxoindolin-5-karboxamid (21j)R_t: 3,01 perc Tisztaság: 98,03 % (ESI) m/z = 600 [M + H]⁺¹H NMR δ 13,51 (s, 1H); 11,12 (s, 1H); 8,65 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 8,23 (s, 1H); 7,70 (m, 2H); 7,46 (s, 1H); 7,36 (m, 2H); 7,28 (m, 1H); 6,95 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 5,17 (m, 1H); 4,30 (bs, 1H); 3,45 (bs, 2H); 2,60 (bs, 4H); 2,30 (s, 6H); 1,96 (bs, 2H); 1,86 (m, 4H); 1,70 (bs, 4H); 1,50 (d, J = 7,0 Hz, 3H)

Termelés: 0,23 g (39 %) Megjelenés: narancsszínű amorf por. Tisztítása: „A eluens”

Op.: 208-210 °C.

7. Táblázat Piperazint tartalmazó oxoindolin-5-karboxamid származékok

Vegyület	R ₁	R ₂	Vegyület	R ₁	R ₂
22a			22d		
22b			22e		
22c			22f		

(3Z)-3-((3,5-dimetil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)karbonil]-1H-pirrol-2-il)metilidén)-2-oxo-N-[(1R)-1-feniletil]indolin-5-karboxamid (22a)

R_t: 0,46 és 2,36, 2,54 perc Tisztaság: 98,23 % (ESI) m/z = 512 [M + H]⁺

¹H NMR δ 13,55 (s, 1H); 11,11 (s, 1H); 8,60 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 8,23 (s, 1H); 7,70 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 7,68 (s, 1H); 7,41 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H); 7,33 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H); 7,20 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H); 5,16 (m, 1H); 3,55 (bs, 4H); 2,28 (bs, 10H); 2,20 (s, 3H); 1,51 (s, 3H)

Termelés: 0,11 g (21 %) Megjelenés: narancsszínű amorf por. Op.: 179-181 °C. Tisztítása: „B eluens”

(3Z)-3-({3,5-dimetil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)karbonil]-1H-pirrol-2-il}metilidén)-N-[(1S)-1-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoindolin-5-karboxamid (22b)

R_t: 2,55 perc 2,37 perc Tisztaság: 98,56 % (ESI) m/z = 542 [M + H]⁺

¹H NMR δ 13,54 (s, 1H); 11,10 (s, 1H); 8,51 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,69 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H); 7,67 (s, 1H); 7,30 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 6,93-6,87 (m, 3H); 5,15 (m, 1H); 3,72 (s, 3H); 3,46 (bs, 4H); 2,29 (m, 10H); 2,19 (s, 3H); 1,48 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H)

Termelés: 0,18 g (34 %) Megjelenés: narancsszínű amorf por. Tisztítása: „B eluens”

(3Z)-3-({3,5-dimetil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)karbonil]-1H-pirrol-2-il}metilidén)-N-[(1S)-1-(4-metilfenil)etil]-2-oxoindolin-5-karboxamid (22c)

R_t: 2,69 perc Tisztaság: 99,56 % (ESI) m/z = 526 [M + H]⁺

¹H NMR δ 13,54 (s, 1H); 11,10 (s, 1H); 8,52 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,71 (m, 1H); 7,67 (m, 1H); 7,28 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H); 7,12 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H); 6,93 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 5,16 (m, 1H); 3,46 (bs, 4H); 2,29-2,19 (m, 13H); 2,19 (s, 3H); 1,48 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H)

Termelés: 0,26 g (49 %) Megjelenés: narancsszínű por. Op.: 139-141 °C. Tisztítása: „B eluens”

(3Z)-3-({3,5-dimetil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)karbonil]-1H-pirrol-2-il}metilidén)-N-[(1S)-1-(3-klórifenil)etil]-2-oxoindolin-5-karboxamid (22d)

R_t: 2,73 perc 2,63 perc 0,46 perc Tisztaság: 98,25 % (ESI) m/z = 546 [M + H]⁺

¹H NMR δ 13,53 (s, 1H); 11,11 (s, 1H); 8,65 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 8,23 (s, 1H); 7,69 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H); 7,68 (s, 1H); 7,45 (s, 1H); 7,35 (m, 2H); 7,28 (m, 1H); 5,16 (m, 1H); 3,43 (bs, 2H); 3,02 (bs, 2H); 2,28 (s, 8H); 2,20 (s, 3H); 1,59 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H); 1,48 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H)

Termelés: 0,15 g (27 %) Megjelenés: narancsszínű por. Tisztítása: „B eluens”

(3Z)-3-({3,5-dimetil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)karbonil]-1H-pirrol-2-il}metilidén)-2-oxo-N-[(1S)-1-fenilpropil]indolin-5-karboxamid (22e)

R_t: 2,91 perc 2,54 perc, 0,46 perc Tisztaság: 98,68 % (ESI) m/z = 526 [M + H]⁺

¹H NMR δ 13,54 (s, 1H); 11,10 (s, 1H); 8,52 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 8,21 (s, 1H); 7,71-7,68 (m, 2H); 7,42-7,39 (m, 2H); 7,34-7,29 (m, 2H); 7,24-7,29 (m, 2H); 4,93 (m, 1H); 3,46 (m, 4H); 2,29 (s, 3H); 2,28 (s, 3H); 2,19 (m, 8H); 1,90-1,79 (m, 4H)

Termelés: 0,20 g (38 %) Megjelenés: narancsszínű por. Tisztítása: „B eluens”

Op.: 150-152 °C.

(3Z)-N-[(1S)-1-(3-brómfenil)etil]-3-({3,5-dimetil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)karbonil]-1H-pirrol-2-il}metilidén)-2-oxoindolin-5-karboxamid (22f)

R_t: 2,91 perc Tisztaság: 91,65 % (ESI) m/z = 592 [M + H]⁺

¹H NMR δ 13,53 (s, 1H); 11,10 (s, 1H); 8,60 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H); 8,21 (s, 1H); 7,69 (m, 2H); 7,58 (s, 1H); 7,41 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H); 7,28 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H); 6,93 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 5,18 (m, 1H); 3,45 (bs, 4H); 2,27 (s, 10H); 2,18 (s, 3H); 1,48 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H)

Termelés: 0,16 g (28 %) Megjelenés: narancsszínű amorf por. Tisztítása: „B eluens”

Op.: 175-177 °C.

8. Táblázat 2-Oxoindolin-5-karboxamid származékok

Vegyület	R ₁	R ₂	Vegyület	R ₁	R ₂
23a			25b		
23b			25c		
24a			25d		
25a					

(3Z)-N-[(1R)-1-(4-klórfenil)etil]-3-{{3,5-dimetil-4-(pirrolidin-1-il)karbonil}-1H-pirrol-2-il}metilidén)-2-oxoindolin-5-karboxamid (23a)

R_t: 3,93 perc Tisztaság: 99,00 % (ESI) m/z = 517 [M + H]⁺

^1H NMR δ 13,49 (s, 1H); 11,10 (s, 1H); 8,62 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,71-7,67 (m, 2H); 7,44-7,36 (m, 4H); 7,93 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 5,14 (m, 1H); 3,35-3,30 (m, 4H); 2,30-2,29 (m, 6H); 1,84 (m, 4H); 1,50 (m, 3H)

Termelés: 0,12 g (24 %) Megjelenés: narancsszínű amorf por. Op.: 185-187 °C.

Tisztítása: „A eluens”

(3Z)-3-[[3,5-dimetil-4-(pirrolidin-1-il)karbonil]-1H-pirrol-2-il]metilidén}-N-[(1S)-1-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoindolin-5-karboxamid (23b)

R_t: 3,58 perc Tisztaság: 96,32 % (ESI) $m/z = 513$ [M + H]⁺

^1H NMR δ 13,55 (s, 1H); 11,05 (s, 1H); 8,60 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 8,21 (s, 1H); 7,69 (m, 2H); 7,32 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 6,95-6,87 (m, 3H); 5,19 (m, 1H); 3,40-3,32 (m, 8H); 2,30-2,29 (m, 6H); 1,95 (m, 4H); 1,47 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H)

Termelés: 0,11 g (22 %) Megjelenés: narancsszínű amorf por. Op.: 180-182 °C. Tisztítása: A eluens

(3Z)-3-[(4-[[3(S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]karbonil]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)metilidén]-2-oxo-N-[(1S)-1-fenilpropil]indolin-5-karboxamid (24a)

R_t: 3,28 perc Tisztaság: 97,28 % (ESI) $m/z = 513$ [M + H]⁺

^1H NMR δ 13,50 (s, 1H); 11,09 (s, 1H); 8,52 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 8,20 (s, 1H); 7,68 (m, 2H); 7,42 (s, 1H); 7,40 (s, 1H); 7,32 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); 7,23 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H); 6,93 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 4,93 (m, 2H); 4,25 (m, 1H); 3,53-4,48 (m, 2H); 2,30 (s, 3H); 2,29 (s, 3H), 1,87 (m, 4H), 0,92 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H)

Termelés: 0,19 g (31 %) Megjelenés: narancsszínű por. Op.: 185-186 °C Tisztítása: „A eluens”

(3Z)-3-[(3,5-dimetil-4-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]karbonil]-1H-pirrol-2-il)metilidén]-2-oxo-N-[(1R)-1-feniletíl]indolin-5-karboxamid (25a)

R_t: 2,86 perc Tisztaság: 93,01 % (ESI) $m/z = 595$ [M + H]⁺

^1H NMR δ 13,50 (s, 1H); 11,08 (s, 1H); 8,57 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,68 (m, 2H); 7,40-7,20 (m, 5H); 6,92 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H); 5,20 (m, 1H); 4,0 (bs, 2H); 2,90 (bs, 2H); 2,43 (bs, 8H); 2,22 (s, 6H); 3,19 (s, 3H); 1,86 (bs, 5H); 2,49 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H)

Termelés: 0,11 g (18 %) Megjelenés: narancssárga por. Op.: 158-160 °C.

Tisztítása: „A eluens”

(3Z)-3-[(3,5-dimetil-4-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]karbonil]-1H-pirrol-2-il)metilidén]-2-oxo-N-[(1R)-1-fenilpropil]indolin-5-karboxamid (25b)R_f: 2,86 perc Tisztaság: 100,00% (ESI) m/z = 609 [M + H]⁺¹H NMR δ 13,53 (s, 1H); 11,10 (s, 1H); 8,54 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,70 (m, 2H); 7,42-7,22 (m, 5H); 6,94 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 4,93 (bs, 2H); 2,90 (bs, 2H); 2,42 (bs, 8H); 2,28 (s, 6H); 2,21 (s, 3H); 1,86 (bs, 5H); 1,27 (m, 2H); 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3H)

Termelés: 0,16 g (26 %) Megjelenés: narancssárga por. Op.: 166-168 °C.

Tisztítása: „B eluens”

(3Z)-3-[(3,5-dimetil-4-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]karbonil]-1H-pirrol-2-il)metilidén]-2-oxo-N-[(1S)-1-fenilpropil]indolin-5-karboxamid (25c)R_f: 2,77 perc Tisztaság: 100,00 % (ESI) m/z = 609 [M + H]⁺¹H NMR δ 13,53 (s, 1H); 11,10 (s, 1H); 8,53 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,71 (m, 2H); 7,32 (m, 2H); 7,22 (t, J = 6,8 Hz, 1H); 6,94 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 4,94 (m, 1H); 3,90 (bs, 2H); 2,90 (bs, 2H); 2,43 (bs, 10H); 2,29 (s, 6H); 2,20 (s, 3H); 1,80 (m, 5H); 1,26 (m, 2H); 0,92 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

Termelés: 0,21 g (34 %) Megjelenés: narancsszínű amorf por. Op.: 185-187 °C.

Tisztítása: „B eluens”

(3Z)-3-[(4-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]karbonil]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)metilidén]-2-oxo-N-[(1R)-1-fenilpropil]indolin-5-karboxamid (25d)R_f: 2,89 perc, 2,71 perc Tisztaság: 96,42 % (ESI) m/z = 540 [M + H]⁺¹H NMR δ 13,51 (s, 1H); 11,10 (s, 1H);); 8,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 8,21 (s, 1H); 7,71-7,67 (m, 2H); 7,32-7,22 (m, 5H); 6,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 4,93 (m, 1H); 3,68 (m, 1H); 3,51-3,37 (m, 6H); 2,18-1,92 (m, 7H); 1,92-1,79 (m, 3H); 0,98 (m, 3H)

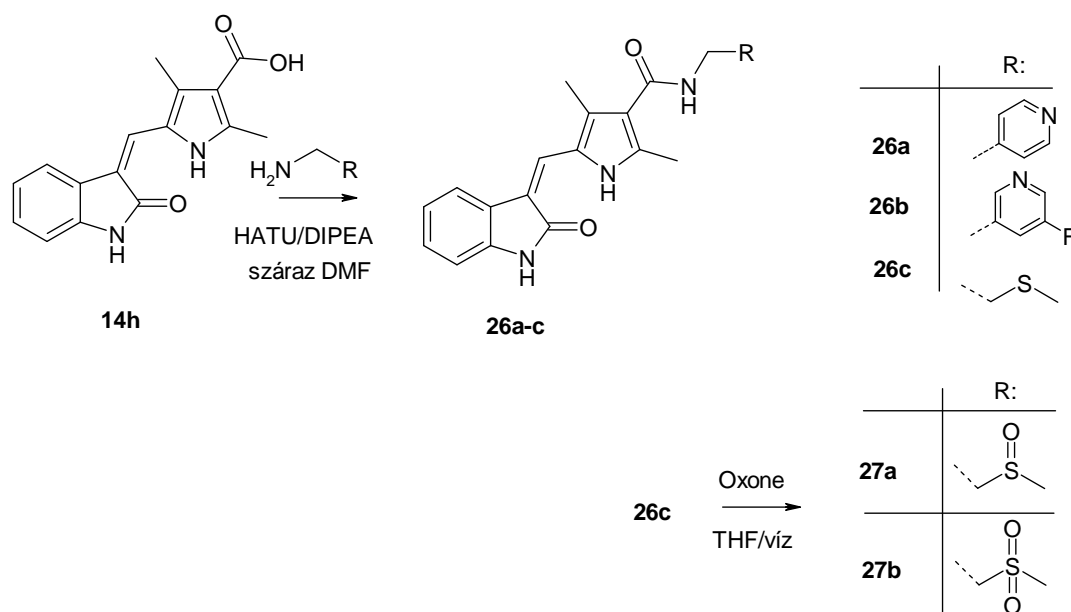
Termelés: 0,19 g (36 %) Megjelenés: narancsszínű kristályok. Tisztítása: „A eluens”

Op.: 178-180 °C.

4.4.3. Platina-hordozóhoz köthető származékok előállítás

A következő származékokat is HATU/DIPEA kapcsolási eljárással állítottam elő, majd a tioéter származékokat Oxone®-nal (KHSO₅ · 0,5 KHSO₄ · 0,5 K₂SO₄) THF/víz elegyben oxidáltam a megfelelő szulfonná, illetve szulfoxiddá. (10. ábra) A termékeket szintén oszlopkromatográfiásan tisztítottam. (Kieselgel 60, kloroform-metanol 15:1)

0,56 g (2 mmol) **14h** karbonsavat és 0,18 g (2 mmol, 0,18 ml) 2-(metiltio)etánamint 3-5 ml száraz DMF-ben szuszpendáltam, majd 0,90 g (2,4 mmol) HATU-t és 1,0 ml (0,78 g, 6,0 mmol) DIPEA-t adtam a reakcióelegyhez és 60 °C-on kevertetem 1 órát. A reakció folyamán a kiindulóanyagok teljesen beoldódtak. Miután a kiindulóanyagok VRK szerint elfogytak, az oldószert vákuumban bepároltam, majd a szilárd maradékot 40 ml etil-acetát és 20 ml telített kálium-karbonát között megosztottam. A szerves fázist elválasztottam, a vizes fázist még 2x40 ml EtOAc-tal kiráztam. A fázisokat elválasztottam és az egyesített fázisokat MgSO₄-on szárítottam, a szárítószert kiszűrtem és az oldatot bepároltam.



9. ábra Platina hordozóhoz köthető származékok előállítása

2,4-dimetil-5-[(Z)-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-ilidén)metil]-N-[(piridin-4-il)metil]-1H-pirrol-3-karboxamid (26a)

R_t: 2,63 perc Tisztaság: 96,11 % (ESI) m/z = 373 [M + H]⁺

¹H NMR δ 13,68 (s, 1H); 10,91 (s, 1H); 8,52 (d, J = 4 Hz, 2H); 8,21 (m, 1H); 7,79 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,65 (s, 1H); 7,32 (m, 2H); 7,13 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 6,99 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 6,88 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 4,46 (d, J = 5,8 Hz, 2H); 2,47 (s, 3H); 2,44 (s, 3H)

¹³C NMR δ 169,9; 165,6; 149,8; 149,6; 138,9; 136,3; 129,7; 126,9; 126,3; 125,9; 123,8; 122,7; 121,6; 120,3; 119,2; 115,9; 109,9; 42,0; 13,9; 11,1.

Termelés: 0,98 g (44 %) Megjelenés: sárga amorf por. (1,68 g **14h** savból kiindulva)

Op.: 286-288 °C.

***N*-[(5-fluorpiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-5-[(*Z*)-(2-oxo-1,2-dihidro-3*H*-indol-3-ilidén)metil]-1*H*-pirrol-3-karboxamid (26b)**

R_t: 3,49 perc Tisztaság: 92,29 % (ESI) m/z = 391 [M + H]⁺

¹H NMR δ 13,67 (s, 1H); 10,88 (s, 1H); 8,48-8,46 (m, 1H); 8,20 (m, 1H); 7,78 (m, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,65-7,64 (m, 3H); 7,13 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H); 7,00 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H); 6,88 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 4,50 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H); 2,45-2,42 (m, 6H)

Termelés: 0,048 g (35 %) Megjelenés: narancssárga amorf por. (0,10 g **14h** savból kiindulva)

Op.: 325-327 °C (bomlik)

***N*-[2-(metiltio)etil]-5-[(*Z*)-(2-oxo-1,2-dihidro-3*H*-indol-3-ilidén)metil]-1*H*-pirrol-3-karboxamid (26c)**

R_t: 3,67 perc Tisztaság: 93,69 % (ESI) m/z = 356 [M + H]⁺

¹H NMR δ 13,63 (s, 1H); 10,87 (s, 1H); 7,76 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H); 7,68-7,62 (m, 2H); 7,13 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H); 6,99 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H); 6,88 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 3,42 (q, *J* = 6,4 Hz, 2H); 2,65 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H); 2,51-2,41 (m, 6H); 2,10 (s, 3H)

Termelés: 0,29 g (47 %) Megjelenés: narancssárga por. (0,50 g karbonsavból kiindulva)

Op.: 285-287 °C.

A **26c** származékból az oxidálószer mennyiségétől függően 2 féle terméket állítottam elő. 1,2 molekvivalens oxidálószer alkalmazásával zömében a **27a** metánszulfonil származék keletkezik, míg 2,4 molekvivalens oxidálószerrel végezve a reakciót, a **27b** metánszulfonil csoportot tartalmazó vegyületet preparáltam. A két termék VRK-s retenciója között kis különbség volt, ami az elválasztást megnehezítette.

100 mg (0,28 mmol) **26c** tio-étert 20 ml THF-ben oldottam, majd a reakcióelegybe 103 mg (0,33 mmol) Oxone® 10 ml vízzel készült vizes oldatát csepegtettem bele acetonos/jég (~ -8-10 °C) hűtés mellett. Ezt követően az elegyet 18 órán át szobahőmérsékleten kevertettem.

Amennyiben 100 mg **26c** tio-éter kiindulóanyaghoz 2,4 molekvivalens 206 mg (0,67 mmol) Oxon®-t adunk, hasonló reakció körülmények között a szulfonil származék keletkezik.

Miután a reakció végbement, az elegyet 60 ml vízre öntöttem, 60 ml etil-acetáttal ráztam. A szerves fázist elválasztottam és 20 ml 10 % nátrium-tioszulfát oldattal, majd 10 ml telített só oldattal mostam. Az elválasztott szerves fázist MgSO₄ felett szárítottam, majd a szárítószer kiszűrése után az oldószert vákuumban lepároltam. A nyersterméket kromatográfiásan tisztítottam. (kloroform-metanol 15:1)

2,4-dimetil-N-[2-(metilszulfonil)etil]-5-[(Z)-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-ilidén)metil]-1H-pirrol-3-karboxamid (27a)

R_t: 2,88 perc Tisztaság: 92,29 % (ESI) m/z = 371 [M + H]⁺

¹H NMR δ 13,64 (s, 1H); 10,87 (s, 1H); 7,84-7,76 (m, 2H); 7,63 (s, 1H); 7,13 (t, J = 7,4 Hz, 1H); 6,99 (t, J = 7,4 Hz, 1H); 6,88 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 3,60 (m, 2H); 3,07-2,86 (m, 2H); 2,44-2,41 (m, 6H); 1,03 (s, 3H)

Termelés: 9,4 mg (9 %) Megjelenés: sárga por. Op.: 258-260 °C.

2,4-dimetil-N-[2-(metilszulfonil)etil]-5-[(Z)-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-ilidén)metil]-1H-pirrol-3-karboxamid (27b)

R_t: 3,14 perc Tisztaság: 90,81 % (ESI) m/z = 388 [M + H]⁺

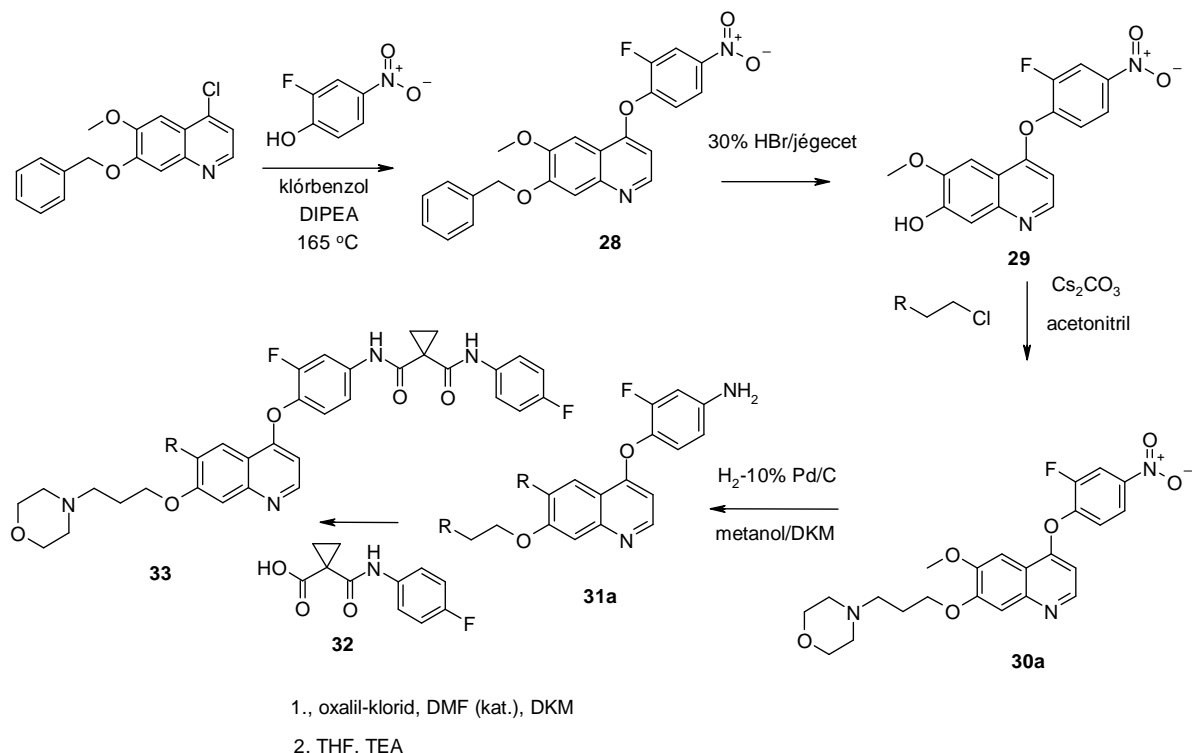
¹H NMR δ 13,65 (s, 1H); 10,87 (s, 1H); 7,78-7,62 (m, 3H); 7,12 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,00 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 6,88 (d, J = 6,0 Hz, 1H); 3,66 (m, 2H); 3,37 (m, 2H); 3,05 (s, 3H); 2,45 (m, 6H)

Termelés: 12 mg (11 %) Megjelenés: sárga por. Op.: 298-300 °C.

4.5. A foretinib (XL-880) és köré fókuszált vegyülettár előállítás

A célkitűzésnek megfelelően feladatomban volt, hogy ismert szerkezetű c-Met gátlókat állítsak elő és e szerkezetek köré fókuszált vegyülettárat építsek. Először a XL-880 (foretinib) referencia vegyületet állítottam elő.[74-76]

A foretinib szintézisét a kereskedelemben is kapható 7-(benziloxi)-4-klór-6-metoxikinolinból hajtottam végre. 2-fluor-4-nitrofenollal reagáltatva kaptam a **28** terméket, az O-benzil védőcsoportot 30% ecetsavas hidrogén-bromiddal hasítva, megkaptam a **29** terméket. A **30** származék előállításához **29** fenolos hidroxici-csoportját 4-(3-klórpropil)morfolinnal Cs₂CO₃ jelenlétében száraz acetonitrilben alkileztem, majd a **30** vegyület nitrocsoportját katalitikus hidrogénezéssel redukáltam **31** aminná. A **32** savból savkloridot készítettem és a **31** amint, trietil-amin jelenlétében acileztem a **33** foretinib végterméket nyerve. (10. ábra)



10. ábra Az XL-880 (foretinib) előállítása

7-(benziloxi)-4-(2-fluor-4-nitrofenoxi)-6-metoxikinolin előllítása (28)

2,99 g (10 mmol) 7-(benziloxi)-4-klór-6-metoxikinolint, 1,88 g (12 mmol) 2-fluor-4-nitrofenolt és 1,54 g (2,08 ml 1,12 mmol) DIPEA-t 30 ml klórbenzolban oldottam, majd egy lezárható tetejű reakcióedényben 165 °C-on reagáltattam 2 órát. Miután a reakció végbement, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároltam, majd a maradékot 20 ml 10 % nátrium-hidroxid és 60 ml kloroform között megosztottam. A szerves fázist elválasztottam és 20 ml vízzel mostam a szerves fázist MgSO₄-on szárítottam, a szárítószert szűrtem és az oldatot bepároltam. A terméket a következő lépésben tisztítás nélkül használtam fel.

R_t: 3,55 perc Tisztaság: 96,42 % (ESI) m/z = 540 [M + H]⁺

¹H NMR δ 8,56 (d, J = 5,1 Hz, 1H); 8,46 (dd, J¹ = 10,4 Hz, J² = 2,4 Hz, 1H); 8,19 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,46-7,34 (m, 8H); 6,78 (d, J = 5,1 Hz, 1H); 5,32 (s, 2H); 3,94 (s, 3H)

Termelés: 3,60 g (67 %) Megjelenés: barna amorf por. Op.: 168-170 °C.

4-(2-fluor-4-nitrofenoxi)-6-metoxikinolin-7-ol (29)

4,20 g (10 mmol) **28** O-benzil származékot feloldottam 100 ml 30 % HBr/ecetsav-ban, majd szobahőmérsékleten keverettem 3-4 órán keresztül. A reakcióelegyet ezután intenzív kevertetés közben 500 ml dietil-éterbe öntöttem. A terméket kiszűrtem, majd 60 ml 10 % nátrium-acetát és 40 ml etil-acetát kétfázisú elegyében szobahőmérsékleten kevertem 1 éjszakán át. A kivált terméket szűrtem, alaposan leszívattam. A terméket kálium-hidroxid felett exszikátorban szárítottam.

Rt: 2,56 perc Tisztaság: 97,90 % (ESI) $m/z = 331 [M + H]^+$

$^1\text{H NMR } \delta$ 8,60 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,30 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 6,76 (m, 1H), 4,13 (s, 3H)

Termelés: 2,21 g (86 %) Megjelenés: világosbarna amorf por.

4-(2-fluor-4-nitrofenoxi)-6-metoxi-7-[(3-morfolin-4-il)-propoxi]kinolin (30a)

2,21 g (6,67 mmol) **29** hidroxil származékot szuszpendáltam 80 ml száraz ACN-ben és 4,55 g (14,02 mmol) Cs_2CO_3 -ot adtam a szuszpenzióhoz. Húsz perc kevertetés után 10 mg (0,06 mmol) kálium-jodidot és 1,09 g (6,67 mmol) 4-(3-klórpropil)morfolint adtam a reakcióelegyhez és 3 órán át forraltam. Miután a reakció lejátszódott, az oldhatatlan szerves részeket kiszűrtem és az anyalúgot bepároltam. A maradékot 60 ml kloroform és 30 ml víz között megosztottam és a szerves fázis elválasztása után a vizes fázist még 2x20 ml kloroformmal ráztam. Az egyesített szerves fázist MgSO_4 felett szárítottam és a szárítószer kiszűrése után az oldatot bepároltam. A terméket 20 ml DIPE-ben szuszpendálva szűrőre vittem.

Rt: 2,35 perc, 2,00 perc, 0,45 perc. Tisztaság: 98,05 % (ESI) $m/z = 458 [M + H]^+$

$^1\text{H NMR } \delta$ 8,56 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,45 (dd, 1H, $J^1 = 10,0$ Hz, $J^2 = 2,1$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J^1 = 8,8$ Hz, $J^2 = 8,4$ Hz, 1H); 7,45 (s, 2H), 6,77 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 4,22 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,59 (m, 4H), 2,47 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,39 (m, 4H), 1,98 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H)

Termelés: 2,26 g (74 %) Megjelenés: sárga por.

3-fluor-4-[(6-metoxi-7-[(3-morfolin-4-il)propoxi]kinolin-4-il)oxi]anilin (31a)

1,50 g (3,27 mmol) **30a** nitro-vegyületet 180 ml metanol és 30 ml DKM elegyében feloldottam, majd argon atmoszféra alatt 60-80 mg 10 % Pd/C-t adtam a reakcióelegyhez. Ezt

követően hidrogénező Kipp-készülékben az argont alapos öblítés után hidrogénre cseréltem és kiindulóanyagot intenzív keverés mellett 7 órán át hidrogéneztem. Miután a reakció befejeződött, a katalizátort kiszűrtem és a reakcióelegyet bepároltam. A nyersterméket 20 ml DIPE-vel szűrőre vittem.

R_t: 1,79 perc. Tisztaság: 93,58 % (ESI) m/z = 428 [M + H]⁺

¹H NMR δ 8,44 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H); 7,50 (s, 1H); 7,37 (s, 1H), 7,06 (dd, *J*¹ = 9,2 Hz *J*² = 8,8 Hz, 1H), 6,55 (dd, *J*¹ = 13,2 *J*² = 2,4 Hz, 1H), 6,47 (ddd, *J*¹ = 8,8, *J*² = 2,4, *J*³ = 0,8 Hz, 1H), 6,38 (dd, *J*¹ = 5,2, *J*² = 1,0 Hz, 1H); 5,46 (s, 2H), 4,19 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H); 3,94 (s, 3H), 3,59 (m, 4H); 2,47 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,39 (m, 4H), 1,97 (m, 2H)

Termelés: 1,23 g (89 %) Megjelenés: amorf barna por. Op.: 165-167 °C.

1-[(4-fluorfenil)karbamoil]ciklopropánkarbonsav (32) [77]

2,02 g (15,0 mmol) ciklopropán-1,1-dikarbonsavat és 1,11g (1,53 ml, 15,0 mmol) trietilamint feloldottam 40 ml száraz THF-ben ezután az oldatot 0 °C-ta hűtöttem. Az oldatba 1,84 ml (3,00 g, 25,3 mmol) tionil-kloridot csepegtettem és 30 percig kevertettem. A reakciót VRK-n követtem, oly módon, hogy a mintát ammóniával telített metanolba csepegtettem (savamid származékot képeztem). A VRK szerint a sav teljesen savkloriddá alakult, ezért 1,84 g (16,4 mmol) 4-fluoranilint 10 ml száraz THF-ben oldottam és a reakcióelegybe csepegtettem. A becsepegtetés után az elegyet szobahőmérsékletre engedtem és 4 órát kevertettem. Miután VRK szerint a kiindulóanyag reakció lejátszódott, a reakcióelegyet 90 ml etil-acetáttal meghígítottam és 20 ml vizet adtam hozzá, majd a szerves fázist elválasztottam, MgSO₄-on szárítottam. A szárítószer kiszűrése és az anyalúg bepárlása után kaptam a nyersterméket, melyet 30 ml éterrel eldörzsöltem és szűrőre vittem.

R_t: 3,00 perc Tisztaság: 100,00 % (ESI) m/z = 224 [M + H]⁺

¹H NMR δ 13,10 (bs, 1H); 10,60 (s, 1H); 7,61 (m, 2H); 7,14 (m, 2H); 1,41 (m, 4H)

Termelés: 2,71 g (78 %) Megjelenés: fehér kristályok. Op.: 181-183 °C

N-[3-fluor-4-((6-metoxi-7-[(3-morfolin-4-il)propoxi]kinolin-4-il)oxi)fenil]-N'-(4-fluorfenil)ciklopropán-1,1-dikarboxamid (33)

65 mg (0,15 mmol) **31a** anilint és 18 mg (25 µl, 0,18 mmol) TEA-t feloldottam 25 ml száraz DKM-ben és 0 °C-ra hűtöttem.

Ezután egy másik lombikban 40 mg (0,179 mmol) **32** karbonsavat 15 ml száraz DKM-ben szuszpendáltam és 45 mg (30 μ l, 0,36 mmol) oxalil-kloridot és 1 csepp. DMF-et adtam az elegyhez. A klórozási lépés előrehaladását gázfejlődés kísérte. Miután a reakció befejeződött, az oldószert vákuumban bepároltam és az olajos termékről 10 ml száraz toluolt pároltam le. A savkloridot tisztítás nélkül, feloldottam 6 ml száraz DKM-ben és ezt az oldatot az előzőleg leírt **31a** oldatához adtam. Négy óra kevertetés után, a reakcióelegyet vákuumban bepároltam, majd a maradékot 15 ml 5%-os NaHCO₃ oldat és 20 ml kloroform között megosztottam. A szerves fázist 20 ml vízzel mostam és MgSO₄-on szárítottam. A szárítószert kiszűrve és az anyalúgot bepárolva kaptam a nyersteget, melyet Kieselgel 60 (0,063-0,2 mm) tölteten, kloroform-metanol 15:1 eluenssel oszlopkromatográfiásan kétszer tisztítottam. A terméket DIPE-vel szuszpendáltam és szűrőre vittem.

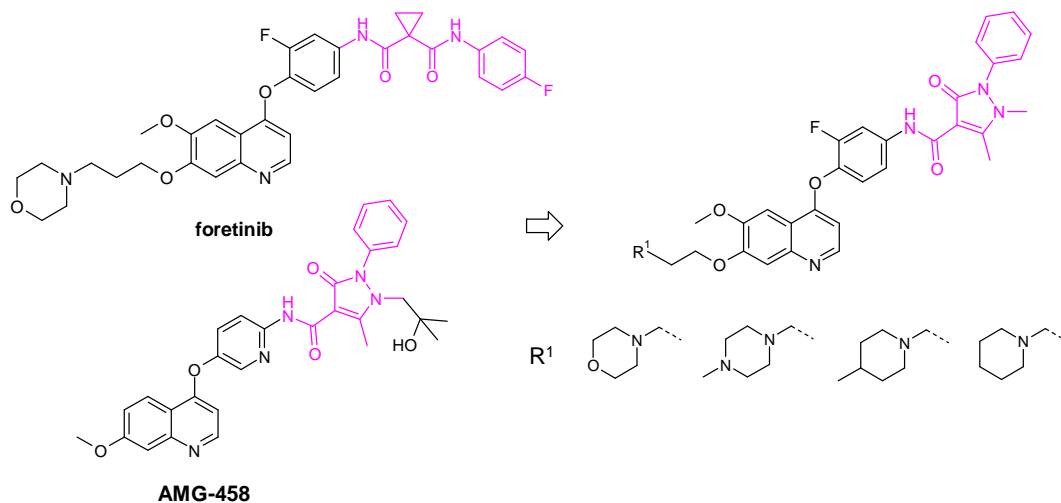
R_t: 2,64 perc, 2,49 perc Tisztaság: 100,00 % (ESI) m/z = 633 [M + H]⁺

¹H NMR δ 10,41 (s, 1H); 10,03 (s, 1H); 8,48 (d, J = 5,1 Hz, 1H); 7,91 (m, 1H); 7,65 (m, 2H), 7,53 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,16 (t, J =5,1 Hz, 2H), 6,41 (d, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,59 (m, 4H), 2,47 (m, 2H), 2,39 (m, 4H), 1,98 (m, 2H), 1,47 (m, 4H)

Termelés: 11 mg (12 %) Megjelenés: tört-fehér por. Op.: 180-182 °C (DIPE)

4.5.1. A foretinib antipirin-savamid származékainak előállítás

A referencia vegyület elkészítése után olyan származékokat állítottam elő, melyekben az oldallánc minőségét (morfolin, 1-metilpiperazin, piperidin, 4-metilpiperidin) változtattam, illetve a *N*-(4-fluorfenil)ciklopropán-1,1-dikarboxamid szerkezeti elemet az AMG-458 klinikai c-Met gátlóból ismert antipirinsav-amid részre cseréltem. (11. ábra)[78]



11. ábra Foretinib és az AMG 458 szerkezete alapján előállított származékok

4-(2-fluor-4-nitrofenoxi)-6-metoxi-7-[(2-morfolin-4-il)etoxi]kinolin (30b)

A vegyületet a **30a** előállításánál ismertetett molarányokkal és reakciókörülményeket alkalmazva állítottam elő.

R_t: 0,52 perc 1,48 perc Tisztaság: 97,90 % (ESI) m/z = 444 [M + H]⁺

¹H NMR δ 8,56 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H); 8,48 (dd, *J* = 8,2 Hz, *J* = 1,8 Hz, 1H); 8,15 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H); 7,61 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H); 7,49 (s, 1H); 7,45 (s, 1H); 6,78 (d, 1H, *J* = 5,2 Hz); 4,29 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H); 3,92 (s, 3H); 3,59 (m, 4H); 2,80 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H); 2,54 (m, 4H)

Termelés: (2,19 g) 74 % Megjelenés: sárga kristályok. Op.: 138-140 °C.

4-(2-fluor-4-nitrofenoxi)-6-metoxi-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]kinolin (30c)

A vegyületet a **30a** előállításánál ismertetett molarányokkal és reakciókörülményeket alkalmazva állítottam elő.

R_t: 2,05 perc 1,80 perc, 0,45 perc Tisztaság: 98,05 % (ESI) m/z = 471 [M + H]⁺

¹H NMR δ 8,55 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H); 8,43 (dd, 1H, *J*¹ = 10,5 Hz, *J*² = 2,6 Hz); 8,17 (m, 1H); 7,59 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H); 7,43 (s, 1H); 7,42 (s, 1H); 6,75 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H); 4,18 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H); 2,49-2,33 (m, 10H); 2,20 (s, 3H); 1,95 (m, 2H)

Termelés: 2,57 g (82 %) Megjelenés: sötét-sárga por.

4-(2-fluor-4-nitrofenoxi)-6-metoxi-7-[3-(4-metilpiperidin-1-il)propoxi]kinolin (30d)

A vegyületet a **30a** előállításánál ismertetett molarányokkal és reakciókörülményeket alkalmazva állítottam elő.

R_t: 2,50 perc 2,30 perc, 0,45 perc Tisztaság: 98,98 % (ESI) m/z = 470 [M + H]⁺

¹H NMR δ 8,55 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H); 8,44 (dd, *J*¹ = 10,5 Hz, *J*² = 2,6 Hz, 1H); 8,18 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H); 7,59 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H); 7,44 (d, *J* = 1,8 Hz, 2H); 6,76 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H); 4,20 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H); 3,91 (s, 3H); 2,93 (m, 2H); 2,49 (m, 2H); 1,99 (m, 4H); 1,59 (m, 2H); 1,34 (m, 1H); 1,18 (m, 2H); 0,88 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H);

Termelés: 2,35 g (75 %) Megjelenés: sötét-sárga por.

4-(2-fluor-4-nitrofenoxi)-6-metoxi-7-[(3-piperidin-1-il)propoxi]kinolin (30e)

A vegyületet a **30a** előállításánál ismertetett molarányokkal és reakciókörülményeket alkalmazva állítottam elő.

R_t: 2,35 perc 2,04 perc, 0,45 perc Tisztaság: 99,31 % (ESI) m/z = 456 [M + H]⁺

^1H NMR δ 8,56 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H); 8,45 (dd, $J^1 = 10,5$ Hz, $J^2 = 2,6$ Hz, 1H); 8,19 (m, 1H); 7,61 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H); 7,44 (d, $J = 1,8$ Hz, 2H); 6,77 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H); 4,20 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H); 3,92 (s, 3H); 2,49-2,37 (m, 6H); 1,96 (m, 2H); 1,54-1,49 (m, 4H); 1,38 (m, 2H)

Termelés: 2,10 g (69 %) Megjelenés: sárga por.

3-fluor-4-({6-metoxi-7-[(2-morfolin-4-il)etoxi]kinolin-4-il}oxi)anilin (31b)

A vegyületet a **31a** előállításánál ismertetett molarányokkal és reakciókörülményeket alkalmazva állítottam elő.

R_t : 0,43 perc, 1,71 perc. Tisztaság: 100,00 % (ESI) $m/z = 415$ $[\text{M} + \text{H}]^+$

^1H NMR δ 8,44 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H); 7,51 (s, 1H); 7,41 (s, 1H); 7,06 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H); 6,54 (m, 1H); 6,47 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 6,38 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H); 5,46 (s, 2H); 4,27 (m, 2H); 3,94 (s, 3H); 3,60 (m, 6H); 2,79 (m, 2H)

Termelés: 0,76 g (81 %) Megjelenés: világosbarna por.

3-fluor-4-({6-metoxi-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]kinolin-4-il}oxi)anilin (31c)

A vegyületet a **31a** előállításánál ismertetett molarányokkal és reakciókörülményeket alkalmazva állítottam elő.

R_t : 0,43 perc, 1,71 perc. Tisztaság: 100,00 % (ESI) $m/z = 441$ $[\text{M} + \text{H}]^+$

^1H NMR δ 8,44 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H); 7,50 (s, 1H); 7,36 (s, 1H); 7,06 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H); 6,56 (dd, $J^1 = 13,2$ Hz, $J^2 = 2,4$ Hz, 1H); 6,46 (dd, $J^1 = 8,7$, $J^2 = 2,4$ Hz, 1H); 6,38 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H); 5,47 (s, 2H); 4,17 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H); 3,94 (s, 3H); 2,51-2,33 (m, 10H); 2,15 (s, 3H); 1,96 (m, 2H)

Termelés: 2,21 g (92 %) Megjelenés: amorf, barna por.

3-fluor-4-({6-metoxi-7-[3-(4-metilpiperidin-1-il)propoxi]kinolin-4-il}oxi)anilin (31d)

R_t : 0,43 perc, 1,71 perc. Tisztaság: 100,00 % (ESI) $m/z = 440$ $[\text{M} + \text{H}]^+$

^1H NMR δ 8,47 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H); 7,53 (s, 1H); 7,48 (s, 1H); 7,07 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H); 6,54 (dd, $J^1 = 13,2$, $J^2 = 2,4$ Hz, 1H); 6,45 (dd, $J^1 = 8,7$, $J^2 = 2,4$ Hz, 1H); 6,41 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H); 5,47 (s, 2H); 4,24 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H); 3,94 (s, 3H); 3,52 (d, $J = 10,0$ Hz, 2H); 3,28-3,23 (m, 5H); 2,92 (m, 2H); 2,24 (m, 2H); 1,32 (m, 2H); 0,92 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H)

Termelés: 1,91 g (87 %) Megjelenés: barna por. Op.: 272-274 °C.

3-fluor-4-({6-metoxi-7-(3-piperidin-1-il)propoxi]kinolin-4-il}oxi)anilin (31e)

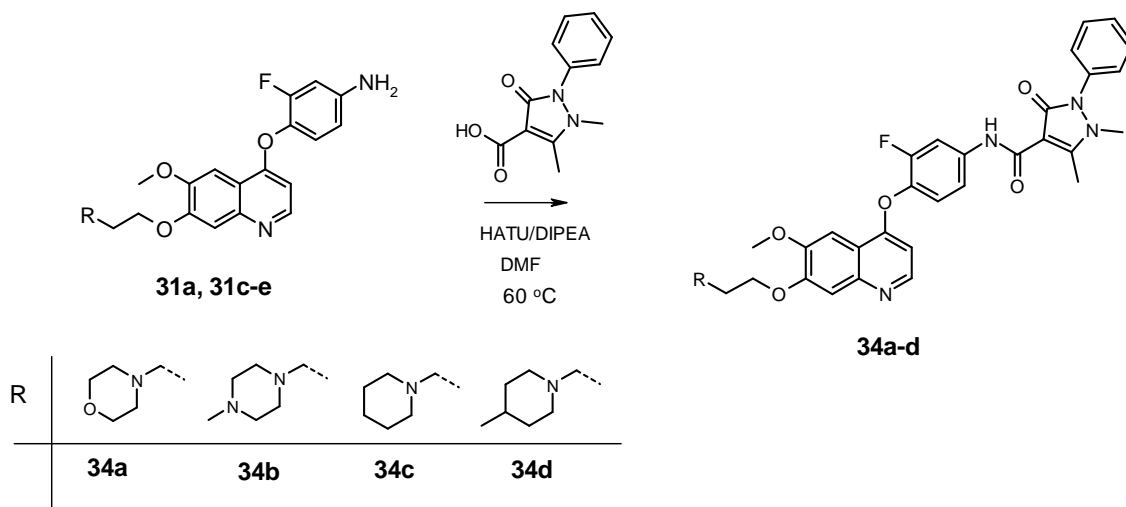
R_t : 0,43 perc, 2,02 perc. Tisztaság: 100,00 % (ESI) $m/z = 426$ $[\text{M} + \text{H}]^+$

^1H NMR δ 8,44 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,06 (dd, $J^1 = 9,2$, $J^2 = 8,8$ Hz, 1H), 6,55 (dd, $J^1 = 13,2$, $J^2 = 2,5$ Hz, 1H), 6,47 (ddd, $J^1 = 8,8$, $J^2 = 2,5$ and $0,8$ Hz, 1H), 6,38 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,17 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,42 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,35 (m, 4H), 1,95 (m, 2H), 1,50 (m, 4H), 1,38 (m, 2H)

Termelés: 1,76 g (90 %) Megjelenés: Világosbarna por.

Foretinib analóg antipirin-karboxamidok előállítása

A foretinib analógiájára, a **31a** és **31c-e** köztitermékekből HATU/DIPEA kapcsolással állítottam elő a következő vegyületeket. [79]



12. ábra Foretinib analóg antipirin-karboxamidok előállítása

N-[3-fluor-4-((6-metoxi-7-[(3-morfolin-4-il)propoxi]kinolin-4-il)oxi)fenil]-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-karboxamid (**34a**)

100 mg **31a** (0,235 mmol) aminoszármazékot, 54 mg (0,251 mmol) 1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-karbonsavat, 116 mg (0,305 mmol) HATU-t és 99 mg (0,133 ml, 0,76 mmol) DIPEA-t 5 ml száraz DMF-ben kevertetem 60 °C-on 5 órán keresztül. Miután VRK szerint a kiindulóanyagok elreagáltak, a reakcióelegyet vákuumban bepároltam, majd a bepárlás maradékát megosztottam 15 ml telített kálium-karbonát és 40 ml THF-etil-acetát (1:1) között. A szerves fázis elválasztása után, a vizes fázist ismét 1x40 ml etil-acetáttal kiráztam, majd az egyesített fázisokat MgSO_4 felett szárítottam. A szárítószer kiszűrése után, az anyalúgot csökkentett nyomáson bepároltam. A termékeket minden esetben oszlopkromatográfiával tisztítottam. (Kieselgel 60 töltet (0,0023-0,2 mm), kloroform-metanol 15:1)

A kapott termékeket DIPE-vel szűrőre vittem és acetonitrillel mostam.

R_t: 2,53 perc, 2,29 perc, 0,45 perc Tisztaság: 100,00 % (ESI) m/z = 642 [M + H]⁺

¹H NMR δ 10,96 (s, 1H); 8,47 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H); 7,98 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H); 7,60-7,36 (m, 9H); 7,46 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H); 4,20 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H); 3,95 (s, 1H); 3,59-3,58 (m, 4H); 3,37 (s, 3H); 2,71 (s, 3H); 2,47-2,45 (m, 4H); 2,39 (m, 4H); 1,98 (q, 2H)

Termelés: 36 mg (26 %) Megjelenés: fehér por. Op.: 124-126 °C (acetonitril)

A következő vegyületeket (**34b-d**) a **34a** előállításánál ismertetett molarányokkal és reakciókörülményeket alkalmazva állítottam elő:

***N*-[3-fluor-4-({6-metoxi-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]kinolin-4-il}oxi)fenil]-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-karboxamid (34b)**

R_t: 2,38 perc, 2,05 perc, 0,45 perc, Tisztaság: 100,00 % (ESI) m/z = 655 [M + H]⁺

¹H NMR δ 10,96 (s, 1H); 8,46 (d, 1H, *J* = 5,2 Hz); 7,98 (d, 1H, *J* = 12,4 Hz); 7,60-7,38 (m, 9H); 6,46 (d, 1H, *J* = 5,1 Hz); 4,18 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz); 3,95 (s, 3H); 3,37 (s, 3H); 2,71 (s, 3H); 2,44-2,35 (m, 10H); 2,16 (s, 3H); 1,96 (q, 2H)

Termelés: 38 mg (28 %) Megjelenés: fehér por. Op.: 127-129 °C (acetonitril)

***N*-[3-fluor-4-({6-metoxi-7-[(3-piperidin-1-il)propoxi]kinolin-4-il}oxi)fenil]-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-karboxamid (34c)**

R_t: 2,57 perc, 2,37 perc, 0,45 perc Tisztaság: 100,00 % (ESI) m/z = 640 [M + H]⁺

¹H NMR δ 10,98 (bs, 1H); 9,02 (bs, 1H); 8,52 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H); 7,98 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H); 7,60-7,38 (m, 8H); 6,55 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H); 4,18 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H); 3,97 (s, 3H); 3,54 (s, 3H); 3,37 (s, 3H); 2,94 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H); 2,71 (s, 3H); 2,26 (m, 2H); 1,88-1,64 (m, 6H); 1,03 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H)

Termelés: 34 mg (26 %) Megjelenés: fehér por. Op.: 135-137 °C. (acetonitril)

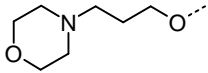
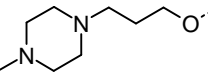
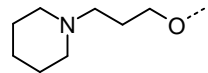
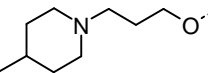
***N*-[3-fluor-4-({6-metoxi-7-[3-(4-metilpiperidin-1-il)propoxi]kinolin-4-il}oxi)fenil]-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-karboxamid (34d)**

R_t: 0,44 perc, 2,51 perc, 2,67 perc Tisztaság: 100,00 % (ESI) m/z = 654 [M + H]⁺

^1H NMR δ 10,97 (s, 1H); 8,48 (s, 1H); 7,97 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H); 7,60-7,37 (m, 9H); 6,49 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H); 4,24 (m, 2H); 3,96 (s, 3H); 3,37 (m, 10H); 2,71 (s, 3H); 2,17 (m, 2H); 1,78-1,55 (m, 4H); 0,93 (m, 3H)

Termelés: 41 mg (31 %) Megjelenés: fehér, amorf por. Op.: 176-178 °C. (DIPE)

9. Táblázat Oldalláncsal rendelkező antipirinsavamid származékok

Vegyület	R ₁	R ₂	R ₃
34a	OMe		Me
34b	OMe		Me
34c	OMe		Me
34d	OMe		Me

Oldalláncot nem tartalmazó, 7-metoxi és 6,7-dimetoxi kinolin származékok előállítása

Munkám során az 7-es helyzetű oldallánc szerepét is vizsgáltam, ezért elkészítettem a három szénatom hosszúságú oldalláncot nem tartalmazó, 7-metoxi és a 6,7-dimetoxiszármazékokat is. [80-81] A 7-MeO és 7-diMeO származékok előállítása irodalmi módszer alapján történt a kereskedelemben kapható 4-klór-7-metoxikinolin és 4-klór-6,7-dimetoxikinolinból kiindulva. [82]

4-(2-fluor-4-nitrofenoxi)-7-metoxikinolin (35a)

A vegyületet a **28** előállításánál ismertetett molarányokkal és reakciókörülményeket alkalmazva állítottam elő.

R_t: 2,84 perc. Tisztaság: 99,06 % (ESI) $m/z = 315$ [M + H]⁺

^1H NMR δ 8,71 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H); 8,46 (dd, $J^1 = 10,5$ Hz, $J^2 = 2,5$ Hz, 1H); 8,21-8,14 (m, 2H); 7,64 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,48 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H); 7,33 (dd, $J^1 = 9,1$ Hz, $J^2 = 2,4$ Hz, 1H); 6,79 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H); 3,95 (s, 3H)

Termelés: 2,31 g (73 %) Megjelenés: sárgás-fehér por.

4-(2-fluor-4-nitrofenoxi)-6,7-dimetoxikinolin (35b)

A vegyületet a **28** előállításánál ismertetett molarányokkal és reakciókörülményeket alkalmazva állítottam elő. A terméket DIPE-vel eldörzsölve vittem szűrőre.

R_t: 2,78 perc. Tisztaság: 99,06 % (ESI) $m/z = 345$ [M + H]⁺

$^1\text{H NMR } \delta$ 8,57 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,45 (dd, $J^1 = 10,5$ Hz, $J^2 = 2,6$ Hz, 1H), 8,20 (ddd, $J^1 = 9,0$, $J^2 = 2,6$ és $J^3 = 1,4$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J^1 = 9,0$, $J^2 = 8,1$ Hz, 1H), 7,46 (s, 2H), 6,78 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,92 (s, 3H)

Termelés: 1,68 g (49 %) Megjelenés: sárga kristályok

3-fluor-4-[(7-metoxikinolin-4-il)oxi]anilin (36a)

A vegyületet a **31a** előállításánál ismertetett molarányokkal és reakciókörülményeket alkalmazva állítottam elő.

R_t: 0,46 perc, 2,31 perc, 2,52 perc. Tisztaság: 97,50 % (ESI) $m/z = 285$ [M + H]⁺

$^1\text{H NMR } \delta$ 8,61 (m, 1H); 8,22 (m, 1H); 7,40 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H); 7,30 (m, 1H); 7,09 (m, 1H); 6,58 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H); 6,53 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H); 6,48-6,45 (m, 1H); 5,70 (bs, 2H); 3,94 (s, 3H)

Termelés: 1,98 g (95 %) Megjelenés: amorf, barna por. Op.: 154-156 °C

4-[(6,7-dimetoxikinolin-4-il)oxi]-3-fluoranilin (36b)

A vegyületet a **31a** előállításánál ismertetett molarányokkal és reakciókörülményeket alkalmazva állítottam elő.

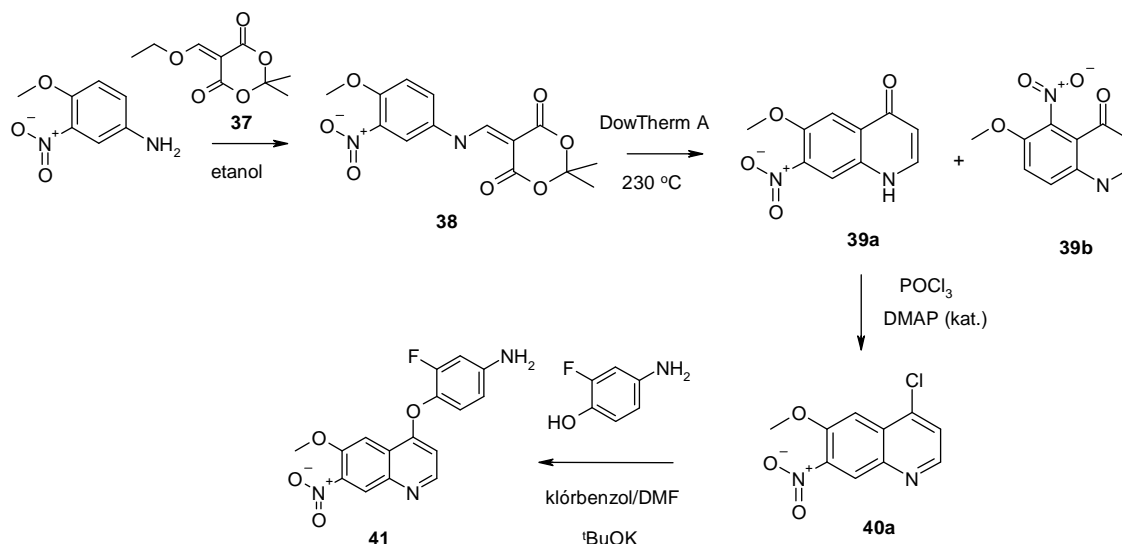
R_t: 2,40 perc Tisztaság: 96,62 % (ESI) $m/z = 315$ [M + H]⁺

$^1\text{H NMR } \delta$ 8,45 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H); 7,51 (s, 1H), 7,38 (s, 1H); 7,07 (dd, $J^1 = 9,1$ $J^2 = 8,9$ Hz, 1H); 6,55 (dd, $J^1 = 13,1$, $J^2 = 2,4$ Hz, 1H); 6,47 (dd, $J^1 = 8,9$, $J^2 = 2,4$ Hz, 1H); 6,39 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H); 5,47 (bs, 2H); 3,94 (s, 6H)

Termelés: 1,42 g (92 %) Megjelenés: amorf, barna por. Op.: 184-186 °C

7-nitro-6-metoxi-kinolin származékok előállítása

A 7-nitro-6-metoxi-kinolin származékokat a megfelelő anilinből állítottam elő az ábrán látható reakcióúton. Első lépésben a kereskedelemben kapható anilint kapcsoltam a **37** Meldrum-sav addukttal, majd az így nyert **38** terméket, Dowtherm® A oldószerben 230 °C – on gyűrűt zártam. [83] A keletkezett **39a** kinolon származékot foszfor-oxikloriddal klóroztam, megkapva **40a** klórvegyületet, melyet DMF-ben reagáltattam el a ^tBuOK jelenlétében 4-amino-2-fluorfenollal, nyerve a **41** terméket. (13. ábra)



13. ábra A 7-nitro-6-metoxi-kinolin származékok előállítása

5-(etoximetilidén)-2,2-dimetil-1,3-dioxán-4,6-dion (37) [84]

10,00 g (0,069 mol) 2,2-dimetil-1,3-dioxán-4,6-diont (Meldrum-sav) feloldottam 180 ml száraz etil-alkoholban majd 30,83 g (34,60 ml, 0,207 mol) trietil-ortoformiátot adtam az elegyhez és refluxáltattam 1 órán keresztül. A sötétbarna elegyet ezután vákuumban alaposan bepároltam, majd a maradékot 70,00 ml éterben feloldottam és az oldatot 0-5 °C-ra hűtöttem. A kivált terméket leszűrtem, exsziátorban szárítottam és tisztítás nélkül használtam fel a következő reakciólépésben. Mivel a termék szobahőmérsékleten szemmel láthatóan bomlékony volt, -20 °C-on tároltam. A termék LC-MS mérés körülményei között elbomlik. Termelés: 10,01 g (71 %) Megjelenés: Szürkészöld kristályok.

5-[[4-metoxi-3-nitrofenil]amino]metilidén}-2,2-dimetil-1,3-dioxán-4,6-dion (38)

3,00 g (0,018 mol) 4-metoxi-3-nitroanilint és 3,56 g (0,018 mol) 37 Meldrum-adduktot 110 ml etanolban kevertettem 80 °C-on 2 órán keresztül. Miután a reakció lejártszódot, a reakció elegyet 0 °C-ra hűtöttem, a kivált terméket kiszűrtem.

R_t: 3,31 perc Tisztaság: 100,00 % (ESI) m/z = 323 [M + H]⁺

¹H NMR δ 11,25 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H); 8,52 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H); 8,22 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H); 7,90 (dd, *J*¹ = 10,4 Hz, *J*² = 2,6 Hz, 1H); 7,42 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H); 3,94 (s, 3H); 1,67 (s, 6H)

Termelés: 5,01 g (87 %) Megjelenés: világoszöld amorf por. Op.: 233-236 °C (bomlik)

6-metoxi-7-nitrokinolin-4(1H)-on előállítása (39a)

Egy 500 ml-es gömblombikban fűtőkráter segítségével 240 ml Dowtherm® A-t refluxhőmérsékletig hevítettem és 3 részletben, intenzív keverés mellett 3,22 g (10 mmol) 38

Meldrum-adduktot adagoltam forró oldószerbe, majd 3-4 perc kevertetés után megszüntettem a fűtést és az elegy egy éjszakán át szobahőmérsékleten keveredett. A kivált terméket szűrtem, alaposan leszivattam majd forró hexánnal (50 ml) és etil-acetáttal (50 ml) mostam.

R_t: 2,11 perc Tisztaság: 97,53 % (ESI) m/z = 221 [M + H]⁺

Termelés: 0,18 g (81 %) Megjelenés: tört-fehér por.

A vegyületről NMR felvétel nem készült, mert a kivált termék a két regioizomer 4:1 arányú keveréke volt, ezért a tisztítást a klórozási lépés után végeztem el.

4-klór-6-metoxi-7-nitrokinolin (40a)

A 10 mmol (2,20 g) **39a+39b** izomerkeverék kiindulóanyagot 110 ml foszfor-oxikloridban (egyben oldószer is) szuszpendáltam, majd 10 mg DMAP-ot adtam a reakcióelegyhez és 70 °C-on kevertetem 1 órát. Miután a reakció végbement, a reakcióelegyet bepároltam, a szilárd maradékról pedig 2x50 ml száraz toluolt pároltam le. Ezután a nyersterméket 100 ml kloroformban oldottam, majd 25 ml telített NaHCO₃-tal mostam. A szerves fázist elválasztottam és 20 ml desztillált vízzel kiráztam, majd az oldatot magnézium-szulfáton szárítottam. A két regioizomert oszlokkromatográfiásan választottam el. (Kieselgel 60, 63-200 µm, eluens kloroform-metanol 20:1)

R_t: 3,75 perc Tisztaság: 97,53 % (ESI) m/z = 239 [M + H]⁺

¹H NMR δ 8,84 (d, J = 4,7 Hz, 1H); 8,63 (s, 1H); 7,91 (d, J = 4,7 Hz, 1H); 7,71 (s, 1H); 4,10 (s, 3H)

Termelés: 1,31 g (55 %) Megjelenés: sárgásfehér kristályos anyag. Op.: 200-202 °C

4-klór-6-metoxi-5-nitrokinolin (40b)

R_t: 3,75 perc Tisztaság: 94,90 % (ESI) m/z = 239 [M + H]⁺

¹H NMR δ 8,81 (d, J = 4,7 Hz, 1H); 8,36 (d, J = 9,5 Hz, 1H); 8,03 (d, J = 9,5 Hz, 1H); 7,87 (d, J = 4,7 Hz, 1H); 4,08 (s, 3H)

Termelés: 0,50 g (21 %) Megjelenés: sárgásfehér kristályok. Op.: 147-149 °C

3-fluor-4-[(6-metoxi-7-nitrokinolin-4-il)oxi]anilin (41)

Egy 25 ml-es reaktoredényben 1,20 g (3,64 mmol) **40a** klór-származékot, 0,55 g (4,33 mmol) 4-amino-2-fluorfenolt és 0,41 g (4,33 mmol) ^tBuOK-t szuszpendáltam 15 ml száraz DMF-ben, argon atmoszféra alatt. A reakcióelegyet 140 °C-on, 40 percig mikrohullámmal kezeltem. A reakcióelegyet bepároltam, majd a maradékot 40 ml kloroform és 40 ml víz között

megosztottam. A kloroformos fázist elválasztottam és MgSO_4 -on szárítottam, a szárítószert kiszűrtem és a termék oldatát vákuumban bepároltam.

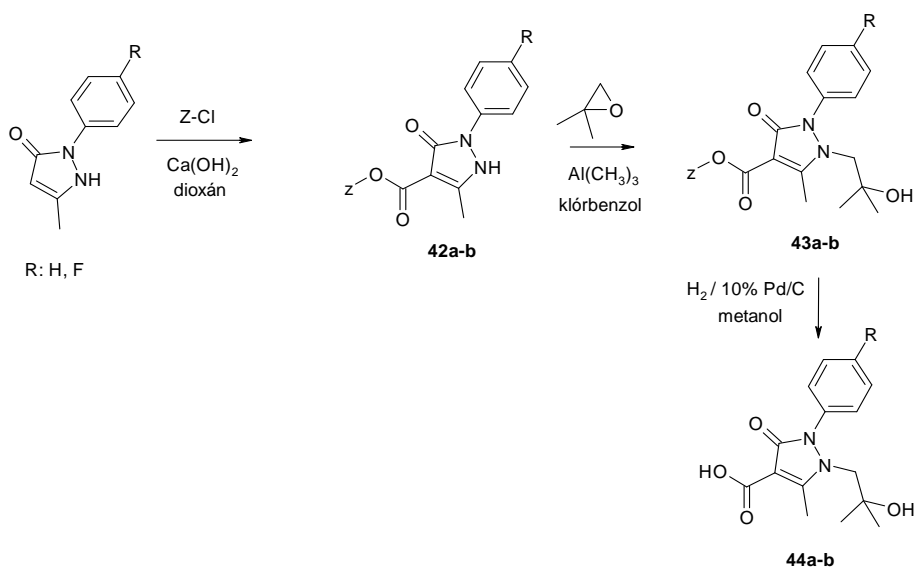
R_t : 3,75 perc. Tisztaság: 94,90 % (ESI) $m/z = 330$ $[\text{M} + \text{H}]^+$

Termelés: 0,74 g (45 %) Megjelenés: barna, amorf por.

^1H NMR felvétel a vegyületről nem készült, tisztítás nélkül használtam fel a következő reakciólépésben.

7-es és 6,7-helyettesített antipirin karboxamid tartalmú kinolin származékok előállítása

Munkám részeként a hidrofób 2-fenil-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-on szerkezeti elemet módosítottam, ehhez a nitrogénen helyettesített származékokat a kereskedelemben kapható 5-metil-2-fenil-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-onból és 2-(4-fluorfenil)-5-metil-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-onból indultam ki, felhasználva a közölt analógiákat. (14. ábra)



14. ábra Helyettesített 2-fenil-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-on származékok

Benzil-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-karboxilát (42a)

3,48 g (0,02 mol) 5-metil-2-fenil-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ont és 1,78 g (0,024 mol) száraz kalcium-hidroxidot 25 ml dioxánban szuszpendáltam majd 3,41 ml (4,07 g, 0,024 mol) benzil kloroformátot adtam az elegyhez és kevertettem egy éjszakán át. Miután a reakció befejeződött, 20ml 10% sósavat adtam a reakcióelegyhez, melynek a hatására először az oldhatatlan szerves részek beoldódtak, majd 1-2 óra elteltével termék kiválás volt megfigyelhető. A nyersteget szűrtem, 2x10 ml etil-acetáttal, végül 10ml hideg acetonnitrillel mostam és a terméket kálium-hidroxid felett exsziátorban szárítottam.

R_t: 4,26 perc Tisztaság: 98,51 % (ESI) m/z = 309 [M + H]⁺

¹H NMR δ 11,40 (bs, 1H); 7,68 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H); 7,48-7,32 (m, 8H); 5,28 (s, 2H); 2,33 (s, 3H)

Termelés: 5,00 g (81 %) Megjelenés: tört-fehér amorf por. Op.: 148-150 °C

Benzil-2-(4-fluorfenil)-5-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-karboxilát (42b)

A vegyületet a **42a** előállításánál ismertetett molarányokkal és reakciókörülményeket alkalmazva állítottam elő.

R_t: 4,32 perc. Tisztaság: 100,00 % (ESI) m/z = 327 [M + H]⁺

¹H NMR δ 11,20 (bs, 1H); 7,69 (m, 2H); 7,43-7,32 (m, 7H); 5,27 (s, 2H); 2,31 (s, 3H)

Termelés: 4,71 g (72 %) Megjelenés: törtfehér por. Op.: 178-180 °C

Benzil-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-karboxilát (43a)

1,54 g (5 mmol) **42a** 1H-pirazol származékot argon atmoszférában szuszpendáltam 25 ml klórbenzolban és 0 °C-ra hűtöttem. A szuszpenzióhoz intenzív kevertetés közben 1,06 g (0,0148 mol, 7,40 ml) Al(CH₃)₃ 2M toluolos oldatát csepegtettem, a reakciót heves gázfejlődés kísérte. Kevertetem 20-30 percig, ezután 1,75 g (2,1 ml, 24,3 mmol) 2,2-dimetiloxiránt adtam az oldathoz és szobahőmérsékleten kevertetem 2 napig. Miután a VRK analízis szerint reakció befejeződött, a reakcióelegyet 40 ml THF-vel hígítottam és 10ml telített Na₂SO₄ oldatot adtam hozzá és kevertetem 30 percet. A reakcióelegyet ezután 100 ml etil-acetát oldatba öntöttem és Celit padon átszűrtem. A fázisokat szétválasztottam, majd a vizes fázist még 1x30 ml etil-acetáttal ráztam és az egyesített szerves fázisokat MgSO₄-on szárítottam. A szárítószer kiszűrése és az anyalúg bepárlása után kaptam az olajos nyersterméket, melyet oszlopkromatográfiával tisztítottam. (Szilikagél 60 (0,0023-0,2 mm) eluens: hexán/etil-acetát 1:1) A tisztított terméket DIPE-vel szűrőre vittem.

R_t: 3,12 perc Tisztaság: 97,15 % (ESI) m/z = 381 [M + H]⁺

¹H NMR δ 7,53-7,22 (m, 8H); 7,23 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H); 5,21 (s, 2H); 4,78 (s, 1H); 3,77 (s, 2H); 2,65 (s, 3H); 0,95 (s, 6H)

Termelés: 0,78 g (41 %) Megjelenés: tört-fehér amorf por.

Benzil-2-(4-fluorfenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-karboxilát (43b)

A termék előállítása **43a** előállításával azonos molarányokkal és alkalmazott reakciókörülményekkel történt.

R_t: 3,11 perc Tisztaság: 97,15 % (ESI) m/z = 399 [M + H]⁺

¹H NMR δ 7,45-7,26 (m, 9H); 5,20 (s, 2H); 4,76 (s, 1H); 3,74 (s, 2H); 2,64 (s, 3H); 0,96 (s, 6H)

Termelés: 0,59 g (33 %) Megjelenés: tört-fehér amorf por. Op.: 181-183 °C

1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-karbonsav (44a)

1,63 g (5 mmol) **43a** benzil-észtert feloldottam 60 ml metanolban és 10% Pd/C katalizátor jelenlétében, légköri nyomáson hidrogéneztem. Miután a reakció végbement, a katalizátort Celiten kiszűrtem és az anyalúgot vákuumban bepároltam. A terméket DIPE-ben szuszpendáltam és kiszűrtem.

R_t: 2,29 perc Tisztaság: 97,60 % (ESI) m/z = 291 [M + H]⁺

¹H NMR δ 12,13 (bs, 1H); 7,56 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H); 7,46 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H); 7,32 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H); 4,84 (s, 1H); 3,85 (s, 2H); 2,68 (s, 3H)

Termelés: 1,08 g (87 %) Megjelenés: pelyhes fehér kristályok. Op.: 216-218 °C.

2-(4-fluorfenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-karbonsav (44b)

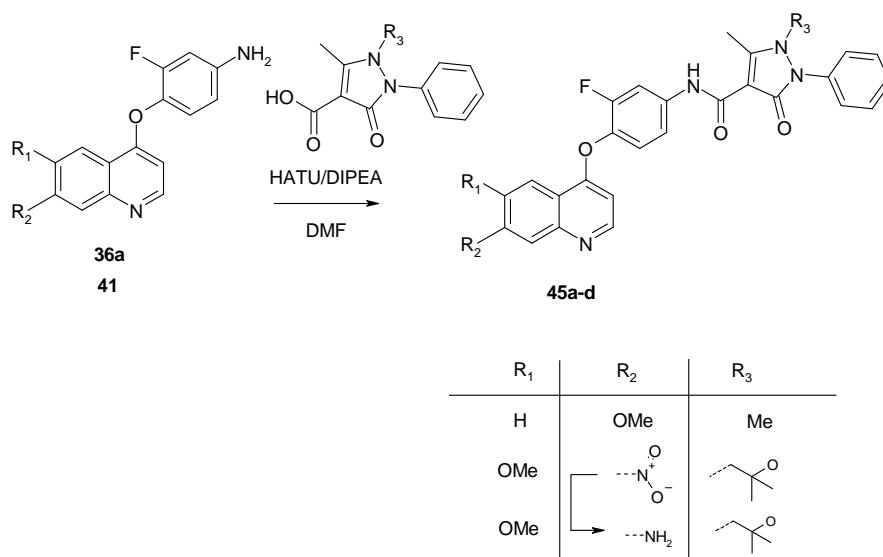
A termék előállítása **44a** előállításával azonos molarányokkal és alkalmazott reakciókörülményekkel történt.

R_t: 2,41 perc Tisztaság: 98,34 % (ESI) m/z = 309 [M + H]⁺

¹H NMR (300 MHz) DMSO δ 12,12 (bs, 1H); 7,39 (d, *J* = 6,6 Hz, 4H); 3,82 (s, 2H); 2,67 (s, 3H); 0,95 (s, 6H)

Termelés: 1,14 g (91 %) Megjelenés: pelyhes fehér kristályok.

A karboxamid származékok előállítása is HATU mediálta kapcsolással történt, száraz DMF-ben, DIPEA jelenlétében.



15. ábra Pirazol-karboxamid származékok előállítása

***N*-{3-fluor-4-[(7-metoxikinolin-4-il)oxi]fenil}-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-karboxamid (45a)**

A termék előállítása **36a** aminből, **34a** előállításával azonos molarányokkal és alkalmazott reakciókörülményekkel történt.

R_t: 3,14 perc Tisztaság: 98,82 % (ESI) m/z = 499 [M + H]⁺

¹H NMR δ 10,97 (s, 1H); 8,63 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H); 8,22 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H); 7,97 (dd, *J*¹ = 13,1 Hz, *J*² = 1,9 Hz, 1H); 7,62-7,32 (m, 8H); 7,29 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H); 6,48 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H); 3,94 (s, 3H); 3,37 (s, 3H); 2,71 (s, 3H)

Termelés: 0,095 g (54 %) Megjelenés: fehér kristályok. Op.: 217-219 °C.

***N*-{3-fluor-4-[(6-metoxi-7-nitrokinolin-4-il)oxi]fenil}-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-karboxamid (45b)**

A termék előállítása **41** aminből, **34a** előállításával azonos molarányokkal és alkalmazott reakciókörülményekkel történt.

R_t: 3,96 perc Tisztaság: 96,62 % (ESI) m/z = 544 [M + H]⁺

¹H NMR δ 10,99 (s, 1H); 8,70 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H); 8,55 (s, 1H); 8,00 (dd, *J*¹ = 13,2 Hz, *J*² = 2,1 Hz, 1H); 7,91 (s, 1H); 7,62-7,37 (m, 7H); 6,78 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H); 4,09 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 2,71 (s, 3H)

Termelés: 0,047 g (26 %) Megjelenés: fehér kristályok. Op.: 225-227 °C.

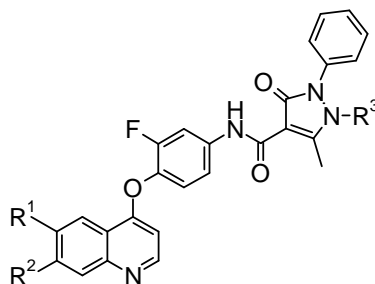
***N*-{3-fluor-4-[(6-metoxi-7-nitrokinolin-4-il)oxi]fenil}-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-karboxamid (45c)**R_t: 3,96 perc Tisztaság: 96,62 % (ESI) m/z = 602 [M + H]⁺¹H NMR δ 10,97 (s, 1H); 8,71 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H); 8,55 (s, 1H), 8,00 (dd, *J*¹ = 13,2 Hz, *J*² = 2,1 Hz, 1H); 7,91 (s, 1H); 7,57 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H); 7,50-7,34 (m, 5H); 6,78 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H); 4,83 (s, 1H); 4,08 (s, 3H); 3,87 (s, 2H); 2,80 (s, 3H); 0,97 (s, 6H)

Termelés: 0,087 g (48%) Megjelenés: törtfehér por. Op.:158-160 °C.

***N*-{4-[(7-amino-6-metoxikinolin-4-il)oxi]-3-fluorfenil}-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-karboxamid (45d)**A terméket **45c** nitrovegyületből, **31a** előállításával megegyező módon preparáltam.R_t: 3,05 perc Tisztaság: 98,88 % (ESI) m/z = 514 [M + H]⁺¹H NMR δ 11,02 (s, 1H); 8,50 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H); 8,04 (dd, *J*¹ = 13,2 Hz, *J*² = 2,1 Hz, 1H); 7,63-7,40 (m, 8H); 7,15 (s, 1H); 6,98 (bs, 2H); 6,65 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H); 4,05 (s, 3H); 3,82 (s, 3H); 2,71 (s, 3H)

Termelés: 0,084 g (94%) Megjelenés: bézs színű por.

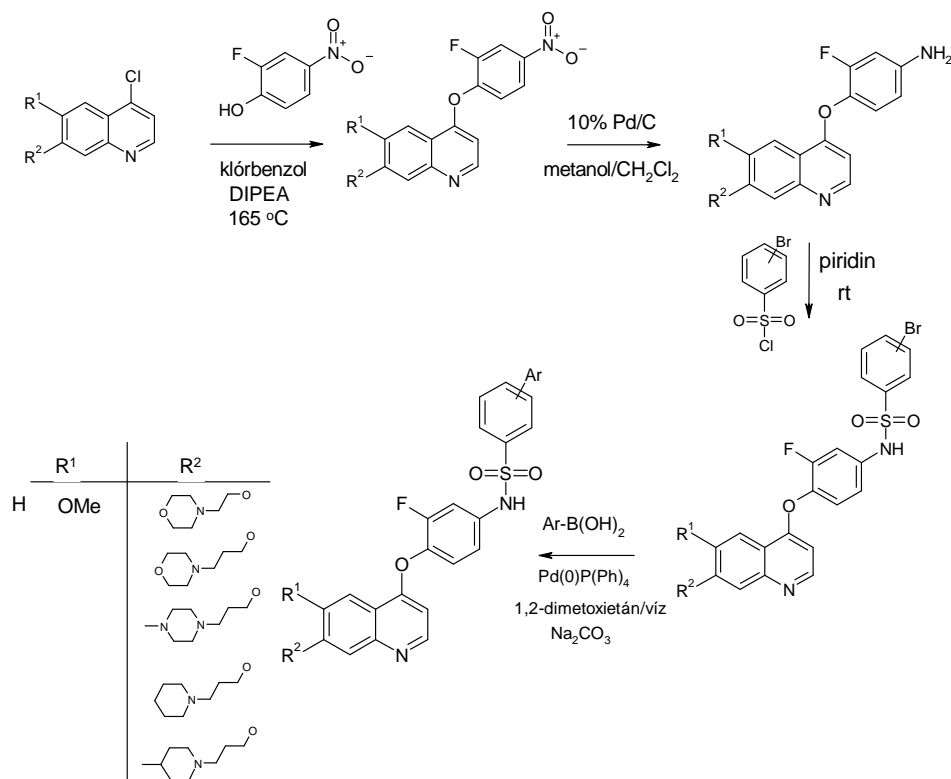
Az előállított termékeket a 10. táblázat tartalmazza.

10. Táblázat Oldalláncat nem tartalmazó pirazol-karboxamid származékok

Vegyület	R ₁	R ₂	R ₃
45a	H	OMe	Me
45b	H	NO ₂	Me
45c	OMe	NO ₂	
45d	OMe	NH ₂	

4.5.2. *N*-[4-(kinolin-4-il)]oxi]fenil]benzolszulfonamid származékok előállítása

Az antipirin-karboxamid származékokat szulfonamid-származékokra cseréltem a szerkezet-hatás összefüggés feltérképezése céljából. Az előző fejezetekben leírt anilin származékokat (**31a-e**, **36-b**) aromás bróm-tartalmú szulfonsav-kloridokkal reagáltattam, majd az így nyert köztitermékeket Pd-katalizált Suzuki-kapcsolással építettem tovább. (16. ábra)



16. ábra Kinolin-vázis szulfonamid származékok előállítása

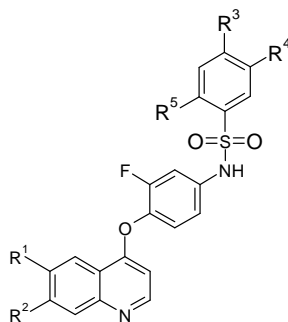
Általános eljárás a *N*-[4-(kinolin-4-il)oxifenil]benzolszulfonamid származékok előállítására [85]

A 7- és 6,7-helyettesített származékokat a 16. ábrán látható módon állítottam elő.

Az 2,00 mmol amino származékot (**36a** illetve **36b**) 6-8 ml száraz piridinben oldottam, majd 0,56 g (2,20 mmol) 3-illetve 4-brómbenzolszulfonil-kloridot adtam az oldathoz és 60 °C-on kevertetem 2 órát. Miután a reakció végbement, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároltam, majd a nyersterméket megosztottam 25 ml kloroform és 5 ml telített NaHCO₃ között. A szerves fázist elválasztottam és az oldatot MgSO₄-on szárítottam. A szárítószer kiszűrése és az anyalóg bepárlása után kaptam az olajos terméket, melyet DIPE-ben szuszpendálva vittem szűrőre.

Az elkészült bróm-tartalmú köztitermékeket a 11. táblázat tartalmazza.

11. táblázat. A kinolin-vázis bróm tartalmú köztitermékek



Vegyület	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
46a	H	OMe	H	Br	H
46b	H	OMe	Br	H	H
46c	H	OMe	H	Br	F
46d	OMe	OMe	H	Br	H
47a	OMe		H	Br	H
48b	OMe		H	Br	F
48c	OMe		H	Br	F
48d	OMe		H	Br	H
48e	OMe		Br	H	H

3-bróm-N-{3-fluor-4-[(7-metoxikinolin-4-il)oxi]fenil}benzolszulfonamid (46a)

R_t: 3,45 perc Tisztaság: 97,51 % (ESI) m/z = 505 [M + H]⁺

¹H NMR δ 10,84 (bs, 1H); 8,78 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H); 8,31 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H); 7,95-89 (m, 2H); 7,82 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,61-7,44 (m, 4H); 7,22 (dd, *J*¹ = 11,7 Hz, *J*² = 2,3 Hz, 1H); 7,06 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); 6,63 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H); 3,98 (s, 3H)

Termelés: 0,69 g (68 %) Megjelenés: bézs színű por. Op.: 188-190 °C

4-bróm-N-{3-fluor-4-[(7-metoxikinolin-4-il)oxi]fenil}benzolszulfonamid (46b)

R_t: 3,41 perc Tisztaság: 96,42 % (ESI) m/z = 505 [M + H]⁺

¹H NMR δ 10,81 (bs, 1H); 6,60 (m, 1H); 8,17 (dt, *J*¹ = 9,1 Hz, *J*² = 3,7 Hz, 1H); 7,85-7,81 (m, 2H); 7,76-7,72 (m, 2H); 7,41-7,34 (m, 2H); 7,31-7,26 (m, 2H); 7,18 (d, 1H, *J* = 11,9 Hz); 7,02 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz); 6,38 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H); 3,94 (s, 3H)

Termelés: 0,72 g (71 %) Megjelenés: bézs színű por. Op.: 182-184 °C.

4-bróm-2-fluor-*N*-{3-fluor-4-[(7-metoxikinolin-4-il)oxi]fenil}benzolszulfonamid (46c)

R_t: 3,41 perc Tisztaság: 97,18 % (ESI) m/z = 521 [M + H]⁺

¹H NMR δ 11,11 (bs, 1H); 8,59 (m, 1H); 8,16 (dd, 1H, $J^1 = 9,2$ Hz, $J^2 = 3,1$ Hz); 7,90-7,81 (m, 2H); 7,65 (dd, $J^1 = 8,4$ Hz, $J^2 = 1,6$ Hz, 1H); 7,40-7,37 (m, 2H); 7,28 (dd, $J^1 = 9,2$ Hz, $J^2 = 2,1$ Hz, 1H); 7,17 (dd, $J^1 = 12,2$ Hz, $J^2 = 1,9$ Hz, 1H); 7,03 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H); 6,36 (m, 1H); 3,93 (s, 3H)

Termelés: 0,80 g (77 %) Megjelenés: bézs színű por. Op.: 187-189 °C

3-bróm-*N*-{4-[(6,7-dimetoxikinolin-4-il)oxi]-3-fluorfenil}benzolszulfonamid (46d)

R_t: 3,32 perc Tisztaság: 90,64 % (ESI) m/z = 535 [M + H]⁺

¹H NMR δ 10,78 (bs, 1H); 8,61 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H); 7,93-7,89 (m, 2H); 7,81 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,61-7,55 (m, 2H); 7,52-7,42 (m, 2H); 7,21 (dd, $J^1 = 11,9$ Hz, $J^2 = 2,5$ Hz, 1H); 7,06 (dd, $J^1 = 8,8$ Hz, $J^2 = 1,0$ Hz, 1H); 6,58 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H); 3,98 (s, 3H); 3,95 (s, 3H)

Termelés: 0,72 g (67 %) Megjelenés: világoszöld amorf por. Op.: 132-134 °C

3-bróm-*N*-[(3-fluor-4-{6-metoxi-7-[(3-morfolin-4-il)propoxi]kinolin-4-il)oxi]fenil]benzolszulfonamid (47a)

R_t: 0,46 perc 2,57 perc, 2,89 perc Tisztaság: 100,00 % (ESI) m/z = 648 [M + H]⁺

¹H NMR δ 10,60 (bs, 1H); 8,45 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H); 7,91-7,78 (m, 3H); 7,70 (s, 1H); 7,59-7,48 (m, 3H); 7,16 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H); 7,00 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 4,18 (m, 2H); 3,92 (s, 3H); 3,59 (t, $J = 4,1$ Hz, 4H); 2,46 (m, 4H), 1,94 (m, 2H); 1,28 (m, 2H)

Termelés: 0,84 g (65 %) Megjelenés: tört-fehér amorf por.

5-bróm-2-fluor-*N*-[3-fluor-4-({6-metoxi-7-[(3-morfolin-4-il)propoxi]kinolin-4-il)oxi]fenil]benzolszulfonamid (48b)

R_t: 2,71 perc, 2,53 perc, 0,44 perc. Tisztaság: 98,57 % (ESI) m/z = 666 [M + H]⁺

¹H NMR δ 10,90 (bs, 1H); 8,44 (m, 1H); 7,94 (m, 2H); 7,48-7,34 (m, 4H); 7,15 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H); 7,02 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 6,34 (s, 1H); 4,20 (m, 2H); 3,92 (s, 3H); 3,39-3,30 (m, 7H); 1,99 (m, 2H); 1,09 (m, 3H)

Termelés: 0,89 g (69 %) Megjelenés: tört-fehér amorf por. Op.: 123-125. °C

5-bróm-2-fluor-*N*-[3-fluor-4-({6-metoxi-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]kinolin-4-il}oxi)fenil]benzolszulfonamid (48c)

R_t: 2,63 perc, 2,42 perc. Tisztaság: 98,14 % (ESI) m/z = 678 [M + H]⁺

¹H NMR δ 8,44 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H); 7,90 (dd, *J*¹ = 2,5 Hz, *J*² = 1,7 Hz, 1H); 7,80 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H); 7,48 (s, 1H); 7,37-7,34 (m, 1H); 7,26-7,21 (m, 2H); 7,05 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H); 6,89 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H); 6,35 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H); 4,18 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H); 3,92 (s, 3H); 2,49-2,33 (m, 10H); 2,20 (s, 3H); 1,97 (m, 2H)

Termelés: 0,59 g (44 %) Megjelenés: tört-fehér amorf por. Op.: 115-117 °C (DIPE)

3-bróm-*N*-[3-fluor-4-({6-metoxi-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]kinolin-4-il}oxi)fenil]benzolszulfonamid (48d)

R_t: 2,62 perc, 2,42 perc, 0,45 perc, Tisztaság: 98,71 % (ESI) m/z = 659 [M + H]⁺

¹H NMR δ 8,45 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H); 7,89 (dd, *J*¹ = 1,7 Hz, *J*² = 1,7 Hz, 1H); 7,84 (dd, *J*¹ = 8,0 Hz, *J*² = 1,7 Hz, 1H); 7,79 (dd, *J*¹ = 8,0 Hz, *J*² = 1,7 Hz, 1H); 7,54 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,48 (s, 1H); 7,37 (s, 1H); 7,31 (m, 1H); 7,10 (dd, *J*¹ = 12,4 Hz, *J*² = 2,5 Hz, 1H); 6,95 (dd, *J*¹ = 8,9 Hz, *J*² = 2,5 Hz, 1H); 6,35 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H); 4,18 (t, *J* = 12,3 Hz, 2H); 3,92 (s, 3H); 2,50-2,44 (m, 10H); 2,23 (s, 3H); 1,96 (m, 2H)

Termelés: 0,76 g (58 %) Megjelenés: tört-fehér amorf por. Op.: 82-84 °C (DIPE)

4-bróm-*N*-[3-fluor-4-({6-metoxi-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]kinolin-4-il}oxi)fenil]benzolszulfonamid (48e)

R_t: 2,60 perc, 2,50 perc, 0,45 perc Tisztaság: 100,00 % (ESI) m/z = 661 [M + H]⁺

¹H NMR δ 8,44 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H); 7,82-7,79 (m, 2H); 7,73-7,71 (m, 2H); 7,47 (s, 1H); 7,37-7,29 (m, 2H); 7,12 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H); 6,96 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 6,35 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H); 4,17 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H); 3,92 (s, 3H); 3,40-3,36 (m, 4H); 2,49-2,41 (m, 6H); 2,21 (s, 3H); 1,96-1,94 (m, 2H).

Termelés: 0,41 g (31 %) Megjelenés: tört-fehér amorf por. Op.: 177-179 °C (DIPE)

Suzuki-kapcsolás termékeinek előállítása

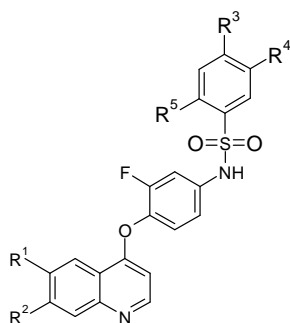
A brómvegyületeket Pd(0)-katalizált Suzuki kapcsolással, DME-ben, vizes Na₂CO₃ jelenlétében reagáltattam a megfelelő heterociklusos boronsavakkal.[86-87]

A reakció általános leírása:




1 mmol bróm-származékhoz 4-5 ml oxigénmentesített DME-ben, argon atmoszféra alatt és 5 mol % tetrakisz(trifenilfoszfán)-palládium(0)-t adva az elegyet 1 órát kevertetem egy mikrohullámú reaktorcsőben. Az 1 óra elteltével 1,2 mmol boronsav származékot 2,2 mmol

Na₂CO₃ -ot és 1 ml kiforralt, desztillált vizet adtam a reakcióelegyhez, majd a reakcióelegyet 120 °C-on 20 percig mikrohullámmal kezeltem. Miután a reakció végbement, a reakcióelegyet 20 ml EtOAc-tal hígítottam és fázisokat rázótolcsérben elválasztottam. A vizes fázis pH-ját 1M-os vizes NaH₂PO₄ oldattal pH = 7-re állítottam és 20 ml EtOAc-tal extraháltam, majd az egyesített szerves fázist szárítottam. A nyersterméket acetonitrillel forralva jutottam a kívánt termékekhez.

12. táblázat. 7- és 6,7-helyettesített, oldalláncot nem tartalmazó kinolin származékok.



Vegyület	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
50a	H	OMe	H		H
50b	H	OMe	H		H
50c	H	OMe	H		H
50d	H	OMe	H		H
51a	H	OMe		H	H
51b	H	OMe		H	H
51c	H	OMe		H	H
51d	H	OMe		H	H
51e	H	OMe		H	H

51f	H	OMe		H	H
52a	OMe	OMe	H		H
52b	OMe	OMe	H		H

A következő vegyületeket (7-metoxi származékok) a **46a** köztitermékéből állítottam elő:

***N*-{3-fluor-4-[(7-metoxikinolin-4-il)oxi]fenil}-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)benzolszulfonamid (50a)**

R_t: 3,08 perc Tisztaság: 95,61 % (ESI) m/z = 505 [M + H]⁺

¹H NMR δ 10,61 (bs, 1H); 8,50 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H); 8,25 (s, 1H); 8,15 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H); 7,91 (m, 2H); 7,84 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H); 7,62-7,55 (m, 2H); 7,40-7,34 (m, 2H); 7,27 (dd, *J*¹ = 9,1 Hz, *J*² = 2,5 Hz, 1H); 7,20 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H); 7,16 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H); 6,28 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H); 3,90 (s, 3H); 3,87 (s, 3H)

Termelés: 0,16 g (32 %) Megjelenés: sárga kristályok. Op.: 196-198 °C

***N*-{3-fluor-4-[(7-metoxikinolin-4-il)oxi]fenil}-3-(2-furil)benzolszulfonamid (50b)**

R_t: 3,55 perc Tisztaság: 100,00 % (ESI) m/z = 491 [M + H]⁺

¹H NMR δ 10,68 (bs, 1H); 8,52 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H); 8,16 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H); 8,06 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H); 8,00-7,96 (m, 2H); 7,83 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H); 7,71-7,62 (m, 2H); 7,40-7,36 (m, 2H); 7,34 (s, 1H); 7,29 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H); 7,25 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H); 7,18 (m, 1H); 7,12 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H); 7,0 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H); 6,66 (m, 1H); 6,28 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H);

Termelés: 0,17 g (36 %) Megjelenés: fehér amorf por. Op.: 198-200 °C

***N*-{3-fluor-4-[(7-metoxikinolin-4-il)oxi]fenil}-3-(3-tienil)benzolszulfonamid (50c)**

R_t: 3,62 perc Tisztaság: 99,25 % (ESI) m/z = 507 [M + H]⁺

¹H NMR δ 10,65 (bs, 1H); 8,50 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H); 8,15 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H); 8,07-8,00 (m, 2H); 7,73-7,62 (m, 4H); 7,56 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H); 7,39-7,34 (m, 2H); 7,27 (dd, 1H, *J* = 9,2 Hz, *J* = 2,4 Hz); 7,19 (dd, 1H, *J* = 12,0 Hz, *J* = 2,4 Hz); 7,05 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz); 6,28 (d, 1H, *J* = 5,1 Hz); 3,92 (s, 3H)

Termelés: 0,17 g (34 %) Megjelenés: világossárga amorf por. Op.: 244-246 °C

N-{3-fluor-4-[(7-metoxikinolin-4-il)oxi]fenil}-3-(3-furil)benzolszulfonamid (50d)R_t: 3,50 perc Tisztaság: 98,44% (ESI) m/z = 491 [M + H]⁺¹H NMR δ 10,63 (bs, 1H); 8,51 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H); 8,14 (s, 1H); 8,16 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H); 7,90 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,80 (s, 1H); 7,70-7,62 (m, 2H); 7,38 (m, 2H); 7,27 (dd, *J*¹ = 9,1 Hz, *J*² = 2,3 Hz, 1H); 7,18 (dd, *J*¹ = 12,1 Hz, *J*² = 2,3 Hz, 1H); 7,03 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H); 6,99 (m, 1H); 6,28 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H); 3,93 (s, 3H)

Termelés: 0,23 g (46 %) Megjelenés: fehér por. Op.: 218-220 °C.

A következő vegyületeket a **46b** köztitermékből állítottam elő:**N-{3-fluor-4-[(7-metoxikinolin-4-il)oxi]fenil}-2'-(trifluormetil)bifenil-4-szulfonamid (51a)**R_t: 3,90 perc Tisztaság: 96,95 % (ESI) m/z = 569 [M + H]⁺¹H NMR (300 MHz) DMSO δ (ppm) 10,77 (bs, 1H); 8,56 (m, 1H); 8,16 (m, 1H); 8,05-8,00 (m, 4H); 7,93 (m, 2H); 7,79-7,75 (m, 2H); 7,39 (m, 2H); 7,26 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H); 7,19 (s, 1H); 7,06 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H); 6,37 (m, 1H); 3,92 (s, 3H)

Termelés: 0,27 g (48 %) Megjelenés: sárga kristályok Op.: 154-156 °C

N-{3-fluor-4-[(7-metoxikinolin-4-il)oxi]fenil}-4-(2-tienil)benzolszulfonamid (51b)R_t: 3,56 perc Tisztaság: 97,81 % (ESI) m/z = 507 [M + H]⁺¹H NMR δ 10,68 (bs, 1H); 8,56 (m, 1H); 8,16 (dt, *J* = 9,1 Hz, *J* = 3,6 Hz, 1H); 7,90-7,81 (m, 4H); 7,69 (m, 2H); 7,41-7,35 (m, 2H); 7,28 (dt, *J*¹ = 9,0 Hz, *J*² = 4,0 Hz, 1H); 7,21-7,16 (m, 2H); 7,04 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H); 6,35 (m, 1H); 3,93 (s, 3H)

Termelés: 0,27 g (51 %) Megjelenés: sárga kristályok Op.: 191-193 °C

N-{3-fluor-4-[(7-metoxikinolin-4-il)oxi]fenil}-4-(1-metil-1H-pirazol-4 il)benzolszulfonamid (51c)R_t: 3,00 perc Tisztaság: 99,53 % (ESI) m/z = 505 [M + H]⁺¹H NMR δ 10,60 (bs, 1H); 8,58-8,55 (m, 1H); 8,28 (s, 1H); 8,18-8,14 (m, 1H); 7,97 (m, 1H); 7,78-7,76 (m, 4H); 7,40-7,35 (m, 2H); 7,30-7,26 (m, 1H); 7,19-7,15 (m, 1H); 7,03 (m, 1H); 6,35 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H); 3,93 (s, 3H); 3,88 (s, 3H)

Termelés: 0,25 g (50 %) Megjelenés: sárga kristályok Op.: 174-176 °C

N-{3-fluor-4-[(7-metoxikinolin-4-il)oxi]fenil}-4-piridin-4-il)benzolszulfonamid (51d)R_t: 2,62 perc Tisztaság: 100,00 % (ESI) m/z = 502 [M + H]⁺

^1H NMR δ 10,79 (bs, 1H); 8,69 (m, 2H); 8,57 (m, 1H); 8,15 (m, 1H); 8,06-8,02 (m, 2H); 7,97-7,93 (m, 2H); 7,62 (m, 2H); 7,39 (s, 1H); 7,39 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H); 7,30-7,18 (m, 2H); 7,05 (dd, $J^1 = 7,1$ Hz, $J^2 = 1,6$ Hz, 1H); 6,37 (dd, $J^1 = 3,4$ Hz, $J^2 = 1,3$ Hz, 1H); 3,92 (s, 3H)
Termelés: 0,31 g (61 %) Megjelenés: sárga kristályok Op.: 251-253 °C

2'-fluor-N-{3-fluor-4-[(7-metoxikinolin-4-il)oxi]fenil}bifenil-4-szulfonamid (51e)

R_t: 3,68 perc Tisztaság: 98,00 % (ESI) m/z = 519 [M + H]⁺

^1H NMR δ 10,78 (bs, 1H); 8,57 (m, 1H); 8,17 (dt, $J^1 = 9,1$ Hz, $J^2 = 3,3$ Hz); 7,94-7,91 (m, 2H); 7,81-7,78 (m, 2H); 7,62-7,05 (m., 8H); 7,06 (dd, $J^1 = 8,5$ Hz, $J^2 = 1,5$ Hz, 1H); 6,37 (m, 1H); 3,93 (s, 3H)

Termelés: 0,31 g (59 %) Megjelenés: sárga kristályok Op.: 168-170 °C

N-{3-fluor-4-[(7-metoxikinolin-4-il)oxi]fenil}-4-piridin-3-il)benzolszulfonamid (51f)

R_t: 2,82 perc Tisztaság: 98,35 % (ESI) m/z = 502 [M + H]⁺

^1H NMR δ 10,78 (bs, 1H); 8,96 (s, 1H); 8,63 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H); 8,57 (dd, $J^1 = 3,5$ Hz, $J^2 = 1,5$ Hz, 1H); 8,17 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H); 8,14 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H); 7,97-7,95 (m, 4H); 7,53 (m, 1H); 7,93-7,36 (m, 2H); 7,26 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H); 7,19 (s, 1H); 7,06 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H); 6,36 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H); 3,92 (s, 3H);

Termelés: 0,29 g (59 %) Op.: 198-200 °C

A következő termékeket (6,7-dimetoxi származékok) a **46d** köztitermékéből állítottam elő.

N-{4-[(6,7-dimetoxikinolin-4-il)oxi]-3-fluorfenil}-3-(3-tienil)benzolszulfonamid (52a)

R_t: 3,42 perc Tisztaság: 99,24% (ESI) m/z = 537 [M + H]⁺

^1H NMR δ 10,62 (bs, 1H); 8,37 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H); 8,07 (s, 1H); 8,00 (m, 2H); 7,72 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H); 7,71 (m, 1H); 7,65 (m, 1H); 7,58 (m, 1H); 7,45 (s, 1H); 7,37 (m, 1H); 7,33 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H); 7,19 (dd, $J^1 = 12,1$ Hz, $J^2 = 2,2$ Hz, 1H); 7,05 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H); 6,28 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H); 3,93 (s, 3H); 3,90 (s, 3H)

Termelés: 0,18 g (34 %) Megjelenés: sárgásfehér por. Op.: 92-94 °C.

N-{4-[(6,7-dimetoxikinolin-4-il)oxi]-3-fluorfenil}-3-(1H-pirazol-4-il)benzolszulfonamid (52b)

R_t: 2,89 perc Tisztaság: 97,64 % (ESI) m/z = 521 [M + H]⁺

^1H NMR δ 13,10 (bs, 1H); 10,58 (bs, 1H); 8,36 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H); 8,31 (s, 1H); 7,96 (s, 1H); 7,89 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H); 7,62-7,55 (m, 2H); 7,46 (s, 1H); 7,38 (s, 1H); 7,33 (d, $J = 8,7$

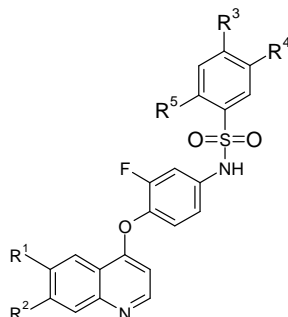
Hz, 1H); 7,18 (dd, $J^1 = 12,0$ Hz, $J^2 = 2,4$ Hz, 1H); 7,05 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H); 6,28 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H); 3,93 (s, 3H); 3,90 (s, 3H)

Termelés: 0,19 g (36 %) Megjelenés: tört-fehér por. Op.: 231-233 °C.

Az oldallácot tartalmazó szulfonamid származékokat szintén a megfelelő bróm-tartalmaú intermedierekből állítottam el, Suzuki kapcsolással.

A termékeket az **50a-52b** vegyületek előállításánál ismertetett molarányokkal és reakció körülményeket alkalmazva állítottam elő és oszlopkromatográfiával tisztítottam. (Kieselgel 60, kloroform-metanol 10:1)

13. táblázat. Oldallácot tartalmazó kinolin szulfonamidok előállítása



Vegyület	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
53a	OMe		H		H
53b	OMe		H		H
53c	OMe		H		H
54a	OMe		H		F
54b	OMe		H		F
54c	OMe		H		F
55a	OMe		H		F
55b	OMe		H		F

55c	OMe		H		F
55d	OMe		H		F
56a	OMe		H		H
56b	OMe		H		H
56c	OMe		H		H
56d	OMe		H		H
56e	OMe		H		H
56f	OMe		H		H
57a	OMe			H	H
57b	OMe			H	H
58	OMe		H		F

***N*-(3-fluor-4-((6-metoxi-7-[(3-morfolin-4-il)propoxi]kinolin-4-il)oxifenil)-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)benzolszulfonamid (53a)**

R_f: 2,49 perc, 2,24 perc, 0,45 perc Tisztaság: 100,00 % (ESI) m/z = 648 [M + H]⁺

¹H NMR δ 10,30 (bs, 1H); 8,36 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H); 8,25 (s, 1H); 7,92 (s, 1H); 7,91 (s, 1H); 7,84 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H); 7,59-7,55 (m, 2H); 7,46 (s, 1H); 7,37-7,32 (m, 2H); 7,18 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H); 7,04 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H); 6,27 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H); 4,18 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H); 3,90 (s, 3H); 3,88 (s, 3H); 3,59-3,57 (m, 4H); 2,49-2,39 (m, 6H); 1,97 (m, 2H)

Termelés: 0,11 g (17 %) Megjelenés: tört-fehér por. Op.: 127-129 °C

***N*-[3-fluor-4-((6-metoxi-7-[(3-morfolin-4-il)propoxi]kinolin-4-il)oxi)fenil]-3-(piridin-4-il)benzolszulfonamid (53b)**

R_f: 0,45 perc, 2,18 perc Tisztaság: 100,00 % (ESI) m/z = 645 [M + H]⁺

^1H NMR δ 10,90 (bs, 1H); 8,69 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H); 8,37 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H); 8,15 (s, 1H); 8,10 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H); 7,78-7,71 (m, 3H); 7,45 (s, 1H); 7,37-7,32 (m, 2H); 7,19 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H); 7,04 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H); 6,28 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H); 4,18 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H); 3,90 (s, 3H); 3,58 (t, $J = 4,1$ Hz, 4H); 2,49-2,39 (m, 6H); 1,97 (m, 2H)

Termelés: 0,13 g (21 %) Megjelenés: Megjelenés: tört-fehér por. Op.: 187-189 °C.

***N*-[3-fluor-4-({6-metoxi-7-[(3-morfolin-4-il)propoxi]kinolin-4-il}oxi)fenil]-3-(3-furil)benzolszulfonamid (53c)**

R_t: 2,86 perc, 2,64 perc Tisztaság: 100,00 % (ESI) $m/z = 634$ [M + H]⁺

^1H NMR δ 10,60 (bs, 1H); 8,37 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H); 8,31 (s, 1H); 7,97 (s, 1H); 7,91 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H); 7,80 (s, 1H); 7,69-7,55 (m, 2H); 7,46 (s, 1H); 7,37 (s, 1H); 7,35 (s, 1H); 7,32 (s, 1H); 7,18 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H); 7,03 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 6,99 (s, 1H); 6,27 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H); 4,18 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H); 3,90 (s, 3H); 3,59-3,58 (m, 4H); 2,49-2,39 (m, 6H); 1,97 (m, 2H)

Termelés: 0,20 g (32 %) Megjelenés: Megjelenés: sárga por. Op: 110-112 °C (DIPE)

2-fluor-*N*-[3-fluor-4-({6-metoxi-7-[(3-morfolin-4-il)propoxi]kinolin-4-il}oxi)fenil]-5-(3-tienil)benzolszulfonamid (54a)

R_t: 2,91 perc, 2,79 perc Tisztaság: 98,35 % (ESI) $m/z = 668$ [M + H]⁺

^1H NMR δ 10,95 (bs, 1H); 8,36 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H); 8,08-8,01 (m, 3H); 7,68 (s, 1H); 7,57-7,45 (m, 3H); 7,36-7,33 (m, 2H); 7,20 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H); 7,07 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H); 6,27 (m, 1H); 4,18 (m, 2H); 3,89 (s, 3H); 3,58 (m, 4H); 3,31 (m, 2H); 2,40 (m, 4H); 1,97 (m, 2H)

Termelés: 0,21 g (31 %) Megjelenés: sárgásfehér por. Op.: 222-224 °C.

2-fluor-*N*-[3-fluor-4-({6-metoxi-7-[(3-morfolin-4-il)propoxi]kinolin-4-il}oxi)fenil]-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)benzolszulfonamid (54b)

R_t: 2,45 perc, 2,20 perc, 0,45 perc Tisztaság: 100,00 % (ESI) $m/z = 666$ [M + H]⁺

^1H NMR δ 10,95 (bs, 1H); 8,37 (s, 1H); 8,26 (s, 1H); 7,95-7,91 (m, 3H); 7,45-7,33 (m, 4H); 7,19 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H); 7,06 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H); 6,28 (m, 1H); 4,18 (m, 2H); 3,89 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 3,58 (m, 4H); 3,31 (m, 2H); 2,40 (m, 4H); 1,97 (m, 2H)

Termelés: 0,18 g (28 %) Megjelenés: sárgásfehér por.

2-fluor-*N*-[3-fluor-4-({6-metoxi-7-[(3-morfolin-4-il)propoxi]kinolin-4-il}oxi)fenil]-5-(3-furil)benzolszulfonamid (54c)

R_t: 2,68 perc, 2,65 perc. Tisztaság: 97,65 % (ESI) $m/z = 652$ [M + H]⁺

^1H NMR δ 11,90 (bs, 1H); 8,37 (m, 2H); 8,00 (m, 2H); 7,78 (s, 1H); 7,53-7,35 (m, 4H); 7,20 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H); 7,07 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H); 7,01 (s, 1H); 6,29 (s, 1H); 4,18 (m, 2H); 3,90 (s, 3H); 3,58 (m, 4H); 3,30 (m, 2H); 2,49-2,41 (m, 4H); 1,98 (m, 2H)

Termelés: 0,21 g (31 %) Megjelenés: sárgásfehér por. Op.: 218-220 °C.

2-fluor-*N*-[3-fluor-4-({6-metoxi-7-[(2-morfolin-4-il)etoxi]kinolin-4-il}oxi)fenil]-5-(3-tienil)benzolszulfonamid (55a)

R_t: 2,83 perc Tisztaság: 100,00 % (ESI) $m/z = 654$ [M + H]⁺

^1H NMR δ 11,01 (bs, 1H); 8,37 (m, 1H); 8,08 (m, 2H); 8,00 (s, 1H); 7,69 (s, 1H); 7,57-7,36 (m, 5H); 7,21 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H); 7,08 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H); 6,28 (m, 1H); 4,26 (m, 2H); 3,89 (s, 3H); 3,59 (m, 4H); 2,79 (m, 2H); 2,50 (m, 2H); 1,04 (m, 2H)

Termelés: 0,17 g (27 %) megjelenés: tört-fehér kristályok o.p. 227- 229 °C

2-fluor-*N*-[3-fluor-4-({6-metoxi-7-[(2-morfolin-4-il)etoxi]kinolin-4-il}oxi)fenil]-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)benzolszulfonamid (55b)

R_t: 2,47 perc Tisztaság: 98,25 % (ESI) $m/z = 652$ [M + H]⁺

^1H NMR δ 10,90 (bs, 1H); 8,38 (m, 1H); 8,26 (m, 1H); 7,95 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H); 7,90 (m, 2H); 7,45-7,35 (m, 4H); 7,16 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H); 7,07 (m, 1H); 6,29 d, $J = 4,5$ Hz, 1H); 4,26 (m, 2H); 3,89 (m, 3H); 3,86 (s, 3H); 3,59 (m, 5H); 3,36 (s, 3H); 2,79 (m, 2H)

Termelés: 0,13 g (35 %) Megjelenés: tört-fehér kristályok. Op: 144 – 146 °C

2-fluor-*N*-[3-fluor-4-{{6-metoxi-7-(2-morfolin-4-il)etoxi}kinolin-4-il}oxifenil]-5-(2-tienil)benzolszulfonamid (55c)

R_t: 2,98 perc Tisztaság: 100,00 % (ESI) $m/z = 654$ [M + H]⁺

^1H NMR δ 11,00 (bs, 1H); 8,32 (m, 1H); 7,99 (m, 2H); 7,60-7,20 (m, 8H); 7,15 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H); 6,24 (m, 1H); 4,26 (m, 2H); 3,89 (s, 3H); 3,59 (m, 6H); 2,79 (m, 2H)

Termelés: 0,18 g (28 %) Megjelenés: sárga kristályok. Op.: 213-215 °C.

4-fluor-*N*-[3-fluor-4-({6-metoxi-7-[(2-morfolin-4-il)etoxi]kinolin-4-il}oxi)fenil]-bifenil-3-szulfonamid (55d)

R_t: 3,12 perc Tisztaság: 95,17 % (ESI) $m/z = 648$ [M + H]⁺

^1H NMR δ 11,10 (bs, 1H); 8,37 (m, 1H); 8,04 (m, 2H); 7,66 (s, 1H); 7,56-7,41 (m, 8H); 7,21 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H); 7,10 (m, 1H); 6,29 (m, 1H); 4,26 (m, 2H); 3,89 (s, 3H); 3,59 (m, 8H); 2,79 (m, 2H)

Termelés: 0,23 g (35 %) Megjelenés: sárga kristályok Op.: 206–208 °C.

***N*-[3-fluor-4-({6-metoxi-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]kinolin-4-il}oxi)fenil]-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)benzolszulfonamid (56a)**

R_t: 2,37 perc, 2,19 perc 0,44 perc. Tisztaság: 100,00 % (ESI) m/z = 661 [M + H]⁺

¹H NMR δ 10,60 (bs, 1H); 8,36 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H); 8,25 (s, 1H); 7,92 (s, 1H); 7,91 (s, 1H); 7,83 (dd, *J*¹ = 7,6 Hz, *J*² = 9,5, 1H); 7,61 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H); 7,79-7,53 (m, 2H); 7,45 (s, 1H); 7,36 (s, 1H); 7,33 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H); 7,15 (dd, *J*¹ = 12,2 Hz, *J*² = 2,4 Hz, 1H); 7,02 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H); 6,27 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H); 4,16 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H); 3,90 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 2,45-2,37 (m, 7H); 2,17 (s, 3H); 1,95 (m, 2H)

Termelés: 0,24 g (36 %) Megjelenés: sárga kristályok. Op.: 113-115 °C (DIPE)

***N*-[3-fluor-4-({6-metoxi-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]kinolin-4-il}oxi)fenil]-3-(3-furil)benzolszulfonamid (56b)**

R_t: 2,65 perc, 2,50 perc 0,45 perc. Tisztaság: 99,99 % (ESI) m/z = 647 [M + H]⁺

¹H NMR δ (ppm) 10,30 (bs, 1H); 8,37 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H); 8,31 (s, 1H); 7,97 (s, 1H); 7,89 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H); 7,80 (s, 1H); 7,68 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H); 7,60 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H); 7,45 (s, 1H); 7,36 (s, 1H); 7,31 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); 7,16 (dd, *J*¹ = 12,2 Hz, *J*² = 2,3 Hz, 1H); 7,02 (dd, *J*¹ = 8,8 Hz, *J*² = 2,3 Hz, 1H); 6,99 (s, 1H); 6,27 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H); 4,16 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H); 3,90 (s, 3H); 2,46-2,38 (m, 10H); 2,18 (s, 3H); 1,95 (m, 2H)

Termelés: 0,20 g (31 %) Megjelenés: sárga kristályok. Op.: 90-92 °C (DIPE)

***N*-[4-({6-metoxi-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]kinolin-4-il}oxi)fenil-3-fluor]-3-(3-tienil)benzolszulfonamid (56c)**

R_t: 2,73 perc, 2,59 perc 0,45 perc Tisztaság: 99,33 % (ESI) m/z = 663 [M + H]⁺

¹H NMR δ 10,30 (bs, 1H) 8,37 (d, *J* = 5,2Hz, 1H); 8,07 (s, 1H); 8,01-8,00 (m, 2H); 7,72-7,70 (m, 2H); 7,65-7,56 (m, 2H); 7,46 (s, 1H); 7,36 (s, 1H); 7,33 (dd, *J*¹ = 9,1 Hz, *J*² = 2,1 Hz, 1H); 7,30 (m, 1H); 7,18 (dd, *J*¹ = 12,2 Hz, *J*² = 2,3 Hz, 1H); 7,04 (dd, *J*¹ = 9,1 Hz, *J*² = 2,3 Hz, 1H); 6,27 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H); 4,17 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H); 3,90 (s, 3H); 2,47 (m, 2H), 2,40 (m, 8H); 2,19 (s, 3H); 1,95 (m, 2H)

¹³C NMR δ 159,2; 155,4; 149,7; 148,9; 146,5; 140,4; 139,7; 137,7; 136,6; 136,1; 130,6; 130,2; 128,0; 126,0; 125,2; 124,6; 123,9; 122,8; 117,4; 114,6; 109,4; 109,1; 108,7; 108,1; 99,2; 66,9; 55,9; 54,7; 54,4; 52,6; 45,6; 26,1.

Termelés: 0,24 g (37 %) Megjelenés: sárga kristályok. Op.: 110-112 °C (DIPE)

***N*-[3-fluor-4-({6-metoxi-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]kinolin-4-il}oxi)fenil]-3-(2-tienil)benzolszulfonamid (56d)**

R_t: 2,79 perc, 2,60 perc. Tisztaság: 98,00 % (ESI) m/z = 663 [M + H]⁺

¹H NMR δ 8,36 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H); 7,96 (m, 2H); 7,70-7,62 (m, 4H); 7,45 (s, 1H); 7,36 (m, 2H); 7,19 (m, 2H); 7,02 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 6,28 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H); 4,16 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H); 3,89 (s, 3H); 3,40-3,36 (m, 4H); 2,49-2,41 (m, 6H); 2,20 (s, 3H); 1,95-1,90 (m, 2H)

Termelés: 0,08 g (12 %) Megjelenés: sárgásfehér por. Op.: 98-100 °C (DIPE)

***N*-[3-fluor-4-({6-metoxi-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]kinolin-4-il}oxi)fenil]-3-(2-furil)benzolszulfonamid (56e)**

R_t: 2,72 perc, 2,55 perc Tisztaság: 98,14 % (ESI) m/z = 647 [M + H]⁺

¹H NMR δ 10,90 (bs, 1H); 8,38 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H); 8,06 (s, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,70-7,60 (m, 2H); 7,46 (s, 1H); 7,36 (s, 1H); 7,30 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H); 7,16 (s, 1H); 7,11 (s, 1H); 6,99 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H); 6,65 (s, 1H); 6,28 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H); 4,17 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H); 3,90 (s, 3H); 2,49-2,38 (m, 9H); 2,18 (s, 3H); 1,95-1,90 (m, 3H)

Termelés: 0,15 g (24 %) Megjelenés: világossárga kristályok Op.: 90-92 °C (DIPE)

***N*-[3-fluor-4-({6-metoxi-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]kinolin-4-il}oxi)fenil]-3-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)benzolszulfonamid (56f)**

R_t: 2,59 perc Tisztaság: 97,02 % (ESI) m/z = 711 [M + H]⁺

¹H NMR δ 10,60 (bs, 1H); 8,31 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H); 8,13 (s, 1H); 8,06 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 8,02-7,98 (m, 2H); 7,79-7,68 (m, 4H); 7,45 (s, 1H); 7,35 (m, 2H); 7,19 (dd, *J*¹ = 12,2, *J*² = 2,4 Hz, 1H); 7,03 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); 6,27 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H); 4,16 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H); 3,89 (s, 3H); 2,51-2,40 (m, 12 H); 2,18 (m, 3H); 1,94 (m, 3H)

Termelés: 0,78 g (11 %) Megjelenés: tört-fehér amorf por. Op.: 118-120 °C

***N*-[3-fluor-4-({6-metoxi-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]kinolin-4-il}oxi)fenil]-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)benzolszulfonamid (57a)**

R_t: 2,35 perc, 2,15 perc, 0,45 perc Tisztaság: 100,00 % (ESI) m/z = 661 [M + H]⁺

¹H NMR δ 10,20 (bs, 1H); 8,42 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H); 8,27 (s, 1H); 7,97 (s, 1H); 7,78-7,76 (m, 4H); 7,46 (s, 1H); 7,35 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H); 7,31 (s, 1H); 7,16 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H); 7,01 (d, *J*

= 8,5 Hz, 1H); 4,16 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H); 3,90 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 2,45-2,37 (m, 10H); 2,17 (s, 3H); 1,96 (m, 2H)

Termelés: 0,22 g (34 %) Megjelenés: tört-fehér por. Op.: 148-150 °C.

***N*-[3-fluor-4-({6-metoxi-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]kinolin-4-il}oxi)fenil]-4-(3-tienil)benzolszulfonamid (57b)**

R_t: 2,73 perc, 2,59 perc, 0,45 perc Tisztaság: 98,83 % (ESI) $m/z = 663 [M + H]^+$

¹H NMR δ 10,30 (bs, 1H); 8,41 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H); 8,08 (dd, $J^1 = 2,5$ Hz, $J^2 = 1,8$ Hz, 1H); 7,96 (s, 1H); 7,93 (s, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,81 (s, 1H); 7,71-7,69 (m, 1H); 7,63 (dd, $J^1 = 5,0$ Hz, $J^2 = 1,1$ Hz, 1H); 7,46 (s, 1H); 7,36 (s, 1H); 7,34 (s, 1H); 7,31 (s, 1H); 7,17 (dd, $J^1 = 12,2$ Hz, $J^2 = 2,3$ Hz, 1H); 7,02 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 6,33 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H); 4,17 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H); 3,90 (s, 3H); 2,49-2,39 (m, 10H); 2,18 (s, 3H); 1,97 (m, 2H)

Termelés: 0,16 g (25 %) Megjelenés: sárga kristályok. Op.: 125-127 °C (DIPE)

2-fluor-*N*-[3-fluor-4-({6-metoxi-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]kinolin-4-il}oxi)fenil]-5-(3-tienil)benzolszulfonamid (58)

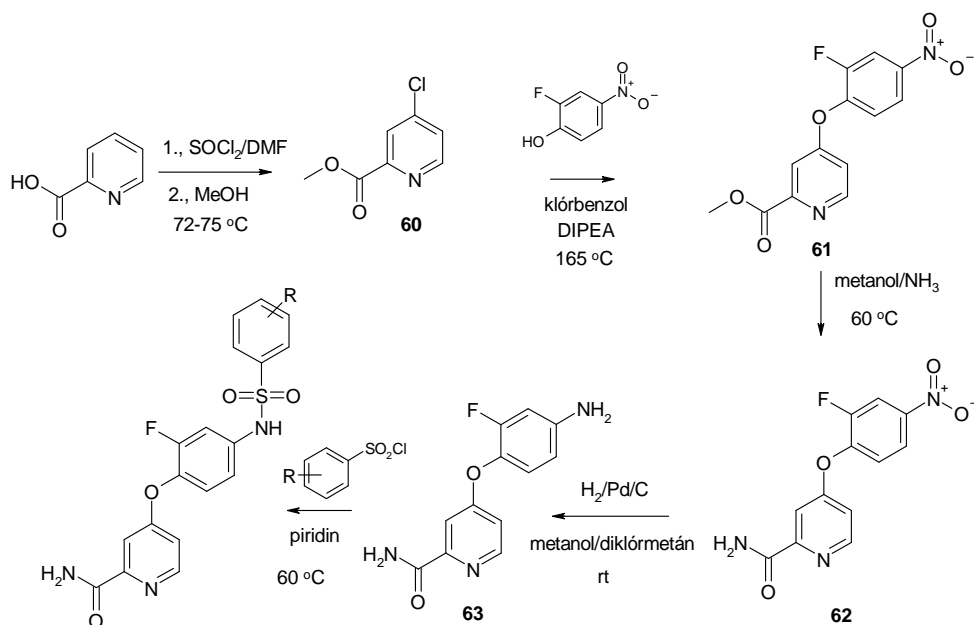
R_t: 2,60 perc, 2,79 perc Tisztaság: 99,99 % (ESI) $m/z = 681 [M + H]^+$

¹H NMR δ 8,37 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H); 8,08 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H); 7,97 (s, 1H); 7,68 (s, 1H); 7,55-7,44 (m, 3H); 7,35-7,26 (m, 2H); 7,15 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H); 7,02 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 6,28 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H); 4,17 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H); 3,89 (s, 3H); 2,49-2,38 (m, 9H); 2,23 (s, 3H); 1,97-1,91 (m, 3H)

Termelés: 0,15 g (23 %) Megjelenés: Op.: 162-164 °C (DIPE)

4.6. 2-Aminopiridin származékok előállítása

A célkitűzéseim között szerepelt, hogy a kinolin vázat egyéb, izosztér/bioizosztér szerkezetekkel helyettesítsem, így a kinolin vázat 2-aminopiridinre cseréltem. A vegyületek előállítását a kereskedelemben kapható piridin-2-karbonsavból, az E7050 (golvatinib) előállításánál közölt szintézisúton végeztem. [88]



16. ábra A 2-Aminopiridin származékok összefoglaló szintézis ábrája

Metil-4-klórpiridin-2-karboxilát (60) [89]

0,948 g (0,013 mol, 1,00 ml) száraz DMF-et és 49,20 g (30,00 ml, 0,410 mol) tionil-kloridot összemérem és kevertetem 40-50 °C-on 30 percig, majd 10,00 g (0,081 mol) piridin-2-karbonsavat adtam a reakcióelegyhez és 75 °C-on kevertetem 16 órán át. A reakció befejeződését a gázfejlődés megszűnte jelezte, sárga csapadék kiválás volt megfigyelhető. A szuszpenziót vákuumban bepároltam és 3x50 ml száraz toluolt pároltam le a maradékról, ezután az így nyert terméket előre behűtött -10 °C-os metanollal kezeltem, ezt követően az oldatot állni hagytam. A kivált terméket (sósavas só) kiszűrtem, ezután telített NaHCO₃ és 70 ml kloroform között megosztottam. A szerves fázist elválasztottam, MgSO₄ felett szárítottam és a szárítószer kiszűrése és az oldat bepárlása után kaptam a kívánt terméket.

R_t: 2,53 perc Tisztaság: 95,66 % (ESI) m/z = 172 [M + H]⁺

A termékről NMR felvétel nem készült, a szerkezetét LC-MS igazolta.

Termelés: 10,34 g (74 %) Megjelenés: fehér kristályok. Op.: 56-58 °C

Metil-4-(2-fluor-4-nitrofenoxi)piridin-2-karboxilát (61)

1,72 g (10 mmol) 60 klórvegyületet, 1,90 g (12 mmol) 2-fluor-4-nitrofenolt és 1,55 g (2,1 ml, 12 mmol) DIPEA-t 20 ml klórbenzolban összemérem és 160 °C-on 1 órán keresztül mikrohullámú edényben melegítettem. A reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároltam és a maradékot 20 ml 20 %-os nátrium-karbonát és 50 ml kloroform között megosztottam. A kloroformos fázist vízzel mostam, elválasztottam és magnézium-szulfát felett szárítottam. A

szárítószer kiszűrése és az oldat bepárlása után kaptam a nyersteget, melyet 10-20 ml DIPE-vel eldörzsöltem.

R_t: 3,40 perc Tisztaság: 97,91 % (ESI) m/z = 293 [M + H]⁺

¹H NMR δ 8,69 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H); 8,44 (m, 1H); 8,20 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H); 7,70 (s, 1H); 7,66 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H); 7,40 (t, *J* = 2,9 Hz, 1H); 3,86 (s, 3H)

Termelés: 1,64 g (56 %) Megjelenés: tört-fehér kristályok. Op.: 139-141 °C.

4-(2-fluor-4-nitrofenoxi)piridin-2-karboxamid (62)

2,93 g (10 mmol) **61** észtert szuszpendáltam 60 ml ammóniával 0 °C-on telített metanolban és nyomásálló reakcióedényben 50-55 °C-on kevertetem 10 órát. Miután a reakció végbement, a reakcióelegyet jeges hűtéssel 0 °C-ra hűtöttem, majd kivált terméket szűrtem.

R_t: 3,16 perc Tisztaság: 98,52 % (ESI) m/z = 278 [M + H]⁺

¹H NMR δ 8,62 (m, 1H); 7,44 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H); 8,22-8,16 (m, 2H); 7,76 (s, 1H); 7,68 (m, 1H); 7,55 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H); 7,37 (m, 1H)

Termelés: 2,05 g (74 %) Megjelenés: barna amorf por. Op.: 204-206 °C

4-(4-amino-2-fluorfenoxi)piridin-2-karboxamid (63)

A 2,77 g (10 mmol) **62** nitrovegyületet 350 ml metanol és 50 ml DKM keverékében oldottam, majd (120 mg) 10% Pd/C jelenlétében hidrogéneztem. A katalizátor kiszűrése után a termék oldatát csökkentett nyomáson bepároltam kapva a kívánt terméket, melyet DIPE-ben szuszpendálva szűrőre vittem.

R_t: 2,38 perc Tisztaság: 94,59 % (ESI) m/z = 248 [M + H]⁺

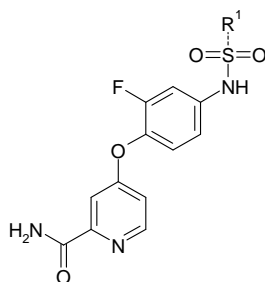
¹H NMR δ 8,49 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H); 8,08 (s, 1H); 7,68 (s, 1H); 7,35 (m, 1H); 7,14 (m, 1H); 7,02 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H); 6,53 (dd, *J*¹ = 15,4 Hz, *J*² = 2,1 Hz, 1H); 6,45 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 5,50 (s, 2H)

Termelés: 1,75 g (71 %) Megjelenés: barna por. Op.: 181-183 °C.

Piridin-2-karboxamid vázas szulfonamid származékok előállítása

A következő származékokat a 80. oldalon található általános leírás szerinti molarányokat és reakciókörülményeket alkalmazva állítottam elő. (aminok kapcsolása piridinben)

14. Táblázat Piridin-2-karboxamid származékok



Vegyület	R ₁	Vegyület	R ₁
64a		64e	
64b		64f	
64c		64g	
64d			

4-(4-[(2,6-difluorfenil)szulfonil]amino)-2-fluorfenoxi)piridin-2-karboxamid (64a)R_t: 3,37 perc. Tisztaság: 98,98 % (ESI) m/z = 424 [M + H]⁺¹H NMR δ 11,29 (s, 1H); 8,52 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H); 8,10 (s, 1H); 7,75-7,70 (m, 2H); 7,39-7,29 (m, 4H); 7,20 (s, 1H); 7,16 (m, 1H); 7,05 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H)

Termelés: 0,14 g (34 %) Megjelenés: fehér, amorf por. Op.: 156-158 °C.

4-(4-[(2,5-difluorfenil)szulfonil]amino)-2-fluorfenoxi)piridin-2-karboxamid (64b)R_t: 3,52 perc. Tisztaság: 98,50 % (ESI) m/z = 424 [M + H]⁺¹H NMR δ 11,10 (bs, 1H); 8,51 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H); 8,10 (s, 1H); 7,73-7,54 (m, 4H); 7,38-7,32 (m, 2H); 7,20 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H); 7,14 (dd, *J*¹ = 5,6 Hz, *J*² = 2,6 Hz, 1H); 7,04 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H)

Termelés: 0,16 g (39 %) Megjelenés: fehér, amorf por. Op.: 131-133 °C.

4-[2-fluor-4-([2-fluor-5-(trifluormetil)fenil]szulfonil)amino]fenoxi]piridin-2-karboxamid (64c)

R_t: 3,52 perc Tisztaság: 98,50 % (ESI) m/z = 424 [M + H]⁺

¹H NMR δ 11,18 (s, 1H); 8,51 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H); 8,16-8,10 (m, 3H); 7,77 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H); 7,70 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H); 7,39 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); 7,34 (m, 1H); 7,19 (dd, *J*¹ = 12,0 Hz, *J*² = 2,1 Hz, 1H); 7,13 (m, 1H); 7,05 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H);

Termelés: 0,21 g (49 %) Megjelenés: tört-fehér kristályok. Op.: 200-202 °C.

4-[2-fluor-4-([2-(trifluormetoxi)fenil]szulfonil)amino]fenoxi]piridin-2-karboxamid (64d)

R_t: 3,76 perc. Tisztaság: 93,75 % (ESI) m/z = 472 [M + H]⁺

¹H NMR δ 10,90 (bs, 1H); 8,51 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H); 8,09 (s, 1H); 8,04 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H); 7,80 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H); 7,69 (s, 1H); 7,61-7,57 (m, 2H); 7,37-7,32 (m, 2H); 7,17 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H); 7,14-7,13 (m, 1H); 6,99 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H)

Termelés: 0,32 g (67 %) Megjelenés: fehér por. Op.: 182-184 °C.

4-[4-([2-klór-4-(trifluormetil)fenil]szulfonil)amino]-2-fluorfenoxi]piridin-2-karboxamid (64e)

R_t: 3,97 perc Tisztaság: 96,88 % (ESI) m/z = 490 [M + H]⁺

¹H NMR δ 11,29 (s, 1H); 8,50 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H); 8,31 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 8,16 (s, 1H); 8,09 (s, 1H); 7,96 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H); 7,70 (s, 1H); 7,38-7,32 (m, 2H); 7,18 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H); 7,13 (m, 1H); 7,03 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H)

Termelés: 0,29 g (59 %) Megjelenés: fehér por. Op.: 218-218 °C.

4-(4-[(5-bróm-2-tienil)szulfonil]amino)-2-fluorfenoxi]piridin-2-karboxamid (64f)

R_t: 3,74 perc Tisztaság: 94,34% (ESI) m/z = 474 [M + H]⁺

¹H NMR δ 10,94 (s, 1H); 8,53 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H); 8,11 (s, 1H); 7,72 (s, 1H); 7,47 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H); 7,40 (s, 1H); 7,36-7,33 (m, 2H); 7,22 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H); 7,17 (dd, *J*¹ = 8,2 Hz; *J*² = 2,6 Hz, 1H); 7,06 (dd, *J*¹ = 8,1 Hz; *J*² = 1,3 Hz, 1H)

Termelés: 0,14 g (29 %) Megjelenés: tört-fehér amorf por. Op.: 190-192 °C.

4-(4-[(3-brómfenil)szulfonil]amino)-2-fluorfenoxi]piridin-2-karboxamid (64g)

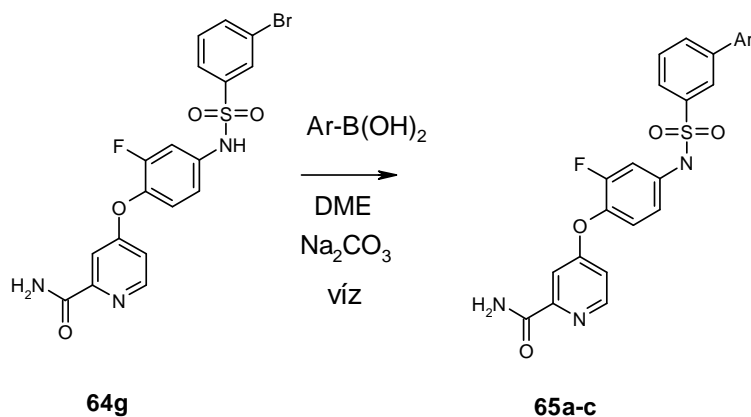
R_t: 3,71 perc Tisztaság: 99,19 % (ESI) m/z = 467 [M + H]⁺

^1H NMR δ 10,71 (bs, 1H) 8,52 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H); 8,10 (s, 1H); 7,93 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H); 7,88 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,76 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,71 (s, 1H); 7,57 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H); 7,38-7,33 (m, 2H); 7,18 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 7,13 (dd, $J^1 = 5,4$ Hz, $J^2 = 2,7$ Hz, 1H); 7,00 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H)

Termelés: 0,30 g (65 %) Megjelenés: sárgás-fehér kristályok. Op.: 94-96 °C.

Piridin-2-karboxamid származékok előállítása

A **64g** bróm-származékból kiindulva Suzuki-reakcióval készítettem el az ismertett származékokat. (17. ábra)



17. ábra Biaril tartalmú piridin-2-karboxamid származékok előállítása

A következő táblázatban található származékokat az **50a** előállításánál leírt általános leírás szerinti molarányokat és reakciókörülményeket alkalmazva állítottam elő.

15. táblázat A Suzuki-reakcióval előállított karboxamidok

Vegyület	65a	65b	65c
R₁			

4-[2-fluor-4-([3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]szulfonil)amino)fenoxi]piridin-2-karboxamid (65a)

R_t: 3,24 perc Tisztaság: 99,01 % (ESI) m/z = 468 [M + H]⁺

¹H NMR δ 10,60 (bs, 1H); 8,47 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H); 8,23 (s, 1H); 8,09 (s, 1H); 7,94 (m, 1H); 7,89 (m, 1H); 7,82-7,81 (m, 1H); 7,69 (s, 1H); 7,57-7,56 (m, 2H); 7,34-7,31 (m, 1H); 7,29 (s, 1H); 7,15 (dd, *J*¹ = 12,2 Hz, *J*² = 2,3 Hz, 1H); 7,10-7,04 (m, 1H); 7,01 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 3,87 (s, 3H)

Termelés: 0,30 g (65 %) Megjelenés: sárgás-fehér kristályok.

4-[2-fluor-4-([3-(3-furil)fenil]szulfonil)amino)fenoxi]piridin-2-karboxamid (65b)

R_t: 3,73 perc Tisztaság: 97,63% (ESI) m/z = 454 [M + H]⁺

¹H NMR δ 10,60 (bs, 1H); 8,47 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H); 8,30 (s, 1H); 8,30 (s, 1H); 8,15 (s, 1H); 7,99 (s, 1H); 7,85 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H); 7,79 (s, 1H); 7,70-7,61 (m, 3H); 7,33 (m, 2H); 7,19 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,15 (dd, 1H, *J*¹ = 12,7 Hz, *J*² = 2,4 Hz); 7,05-7,00 (m, 1H); 6,98 (s, 1H)

Termelés: 0,14 g (30 %) Megjelenés: sárgás-fehér kristályok. Op.: 174-176 °C.

4-[2-fluor-4-([3-(3-tienil)fenil]szulfonil)amino)fenoxi]piridin-2-karboxamid (65c)

R_t: 3,89 perc Tisztaság: 100,00 % (ESI) m/z = 470 [M + H]⁺

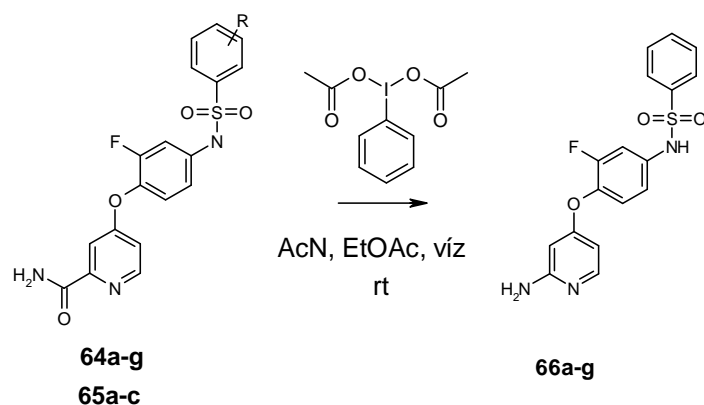
¹H NMR δ 10,65 (s, 1H); 8,47 (s, 1H); 8,09 (s, 2H); 8,01-7,99 (m, 2H); 7,71-7,61 (m, 4H); 7,56 (dd, 1H, *J*¹ = 5,0 Hz, *J*² = 1,1 Hz); 7,36-7,30 (m, 2H); 7,18 (dd, 1H, *J*¹ = 11,9 Hz, *J*² = 2,4 Hz); 7,09 (dd, *J*¹ = 5,5 Hz, *J*² = 2,7 Hz, 1H); 7,03 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H)

Termelés: 0,12 g (25 %) Megjelenés: sárgás-fehér kristályok. Op.: 194-196 °C.

4.6. 2-Aminopiridin származékok előállítása

A BMS-777607 kódjelű c-Met gátló 2-aminopiridin vázat tartalmaz (1. Táblázat), ezért a karboxamid funkció aminná történő alakítása révén e vegyület amino-csoporttá alakítása kézenfekvőnek tűnt, hogy c-Met gátló vegyületeket állítsak elő. Mind a Suzuki-reakcióval előállított, mind az acilezéssel nyert karbonsavamid származékokat Hofmann-lebontással a megfelelő aminná alakítottam.

A Hofmann-lebontást diacetoxi-fenil-λ³-jodánnal végeztem. [89] A reakció kivitelezésének általános leírását a következő vegyületen mutatom be.

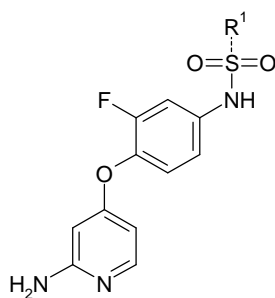


18. ábra 2-Aminopiridin származékok előállítása

100 mg (0,21 mmol) **65c** karboxamid származékot 15 ml acetonitril, 10 ml etil-acetát és 2 ml víz elegyében oldottam és egy részletben 89 mg (0,27 mmol) diacetoxi(fenil)- λ^3 -jodánt adtam a reakcióelegyhez és intenzíven kevertettem 16 órán át. Miután a reakció a VRK szerint végbement, vákuumban bepároltam, majd a maradékot 30 ml NaHCO_3 és 30ml THF/EtOAc 1:1 elegyével 2-szer kiráztam. Az egyesített szerves fázisokat 5 %-os vizes $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ oldattal mostam. A szerves fázist elválasztottam, MgSO_4 -on szárítottam és a szárítószer kiszűrése után az oldatot vákuumban bepároltam és a maradékot DIPE-vel szűrőre vittem.

A nyerstermékeket oszlopkromatográfiával tisztítottam (Kieselgel 60, eluens: kloroform-metanol 10:1) E módszerrel a következő vegyületeket állítottam elő.

16. táblázat 2-Aminopiridin származékok



Vegyület	66a	66b	66c	66d	66e	66f	66g
R₁							

***N*-{4-[(2-aminopiridin-4-il)oxi]-3-fluorfenil}-3-(3-tienil)benzolszulfonamid (66a)**R_t: 3,21 perc Tisztaság: 99,23 % (ESI) m/z = 442 [M + H]⁺¹H NMR δ 10,60 (bs, 1H); 8,07 (s, 1H); 8,01 (s, 1H); 7,99 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H); 7,74 (s, 1H); 7,72-7,69 (m, 2H); 7,63 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,55 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H); 7,21 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H); 7,11 (dd, *J*¹ = 12,0 Hz, *J*² = 2,0 Hz, 1H); 6,97 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); 6,01 (dd, *J*¹ = 5,7 Hz, *J*² = 2,0 Hz, 1H); 5,92 (s, 2H); 5,76 (s, 1H)

Termelés: 0,13 g (29 %) megjelenés: fehér kristályok. Op.: 92-94 °C.

***N*-{4-[(2-aminopiridin-4-il)oxi]-3-fluorfenil}-3-(3-furil)benzolszulfonamid (66b)**R_t: 3,08 perc Tisztaság: 95,13 % (ESI) m/z = 426 [M + H]⁺¹H NMR δ (ppm) 10,60 (s, 1H); 8,29 (s, 1H); 7,97 (s, 1H); 7,89 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,79 (s, 1H); 7,74, (d, *J* = 5,5 Hz, 1H); 7,68-7,57 (m, 2H); 7,21 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H); 7,11 (dd, *J*¹ = 12,0 Hz, *J*² = 2,2 Hz, 1H); 6,98-6,96 (m, 2H); 6,02 (dd, *J*¹ = 5,6 Hz, *J*² = 3,8 Hz, 1H); 5,92 (s, 2H); 5,76 (s, 1H)

Termelés: 0,13 g (31 %) Megjelenés: fehér kristályok. Op.:88-90 °C.

***N*-{4-[(2-aminopiridin-4-il)oxi]-3-fluorfenil}-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)benzolszulfonamid (66c)**R_t: 2,70 perc Tisztaság: 99,14 % (ESI) m/z = 440 [M + H]⁺¹H NMR δ 10,56 (s, 1H); 8,23 (s, 1H); 7,92 (s, 1H); 7,89 (s, 1H); 7,83-7,81 (m 1H); 7,73 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H); 7,60-7,53 (m, 2H); 7,21 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H); 7,10 (dd, 1H, *J*¹ = 12,2 Hz, *J*² = 2,3 Hz); 6,97 (m, 1H); 6,01 (dd, 1H, *J*¹ = 5,8 Hz, *J*² = 2,1 Hz); 5,92 (s, 2H); 5,75 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H); 3,87 (s, 3H)

Termelés: 0,16 g (37 %) megjelenés: sárgásfehér kristályok. Op.: 108-110 °C.

***N*-{4-[(2-aminopiridin-4-il)oxi]-3-fluorfenil}-2,6-difluorbenzolszulfonamid (66d)**R_t: 2,49 és 2,68 perc Tisztaság: 96,51 % (ESI) m/z = 396 [M + H]⁺¹H NMR δ 11,20 (bs, 1H); 7,78-7,72 (m, 2H); 7,34-7,23 (m, 3H); 7,11 (dd, 1H, *J*¹ = 12,2 Hz, *J*² = 2,0 Hz); 6,98 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H); 6,07 (dd, 1H, *J*¹ = 5,7 Hz, *J*² = 2,0 Hz); 5,99 (s, 2H); 5,75 (s, 1H)

Termelés: 0,18 g (46 %) Megjelenés: fehér kristályok. Op.: 200-202 °C.

4-[2-fluor-4-([2-fluor-5-(trifluormetil)fenil]szulfonil)amino]fenoxi]piridin-2-karboxamid (66e)

R_t: 3,76 perc Tisztaság: 98,20 % (ESI) m/z = 446 [M + H]⁺

¹H NMR δ 11,30 (bs, 1H); 8,14 (m, 1H); 8,10 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H); 7,75-7,72 (m, 2H); 7,23 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H); 7,10 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H); 6,96 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H); 6,06-6,04 (m, 1H); 6,00 (s, 2H); 5,78 (s, 1H)

Termelés: 0,23 g (51 %) Megjelenés: fehér kristályok. Op.: 192-194 °C.

***N*-{4-[(2-aminopiridin-4-il)oxi]-3-fluorfenil}-2,5-difluorbenzolszulfonamid (66f)**

R_t: 2,76 perc Tisztaság: 99,17 % (ESI) m/z = 396 [M + H]⁺

¹H NMR δ 1,00 (bs, 1H); 7,76 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H); 7,67 (m, 1H); 7,57-7,47 (m, 2H); 7,18 (t, *J* = 9,1 Hz, 1H); 7,04 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H); 6,92 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 6,06 (dd, *J*¹ = 5,4 Hz, *J*² = 1,8 Hz, 1H); 5,92 (s, 2H); 5,75 (s, 1H)

Termelés: 0,20 g (51 %) Megjelenés: fehér kristályok. Op.: 88-90 °C.

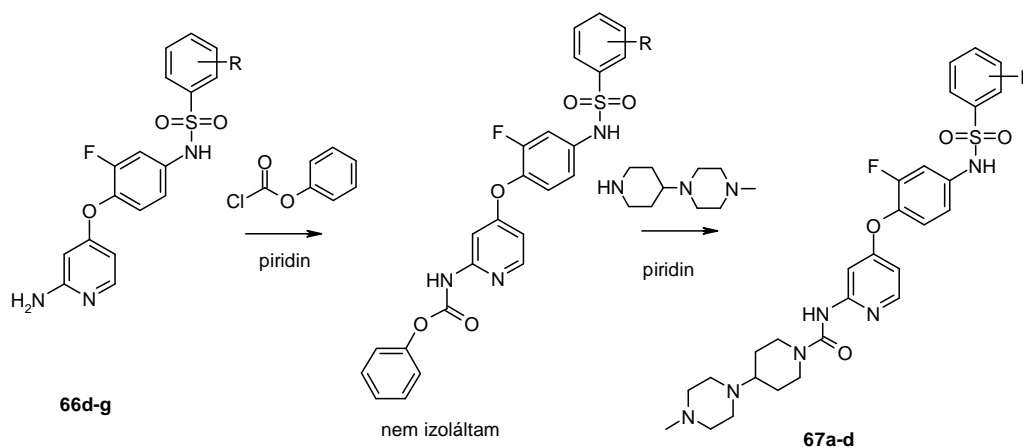
***N*-{4-[(2-aminopiridin-4-il)oxi]-3-fluorfenil}-2-(trifluorometoxi)benzolszulfonamid (66g)**

R_t: 3,05 perc Tisztaság: 97,94 % (ESI) m/z = 444 [M + H]⁺

¹H NMR δ 11,60 (bs, 1H); 8,03 (dd, *J*¹ = 8,2 Hz, *J*² = 1,4 Hz, 1H); 7,82 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H); 7,80-7,76 (m, 1H); 7,61-7,56 (m, 2H); 7,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H); 7,07 (dd, 1H, *J*¹ = 12,2 Hz, *J*² = 2,5 Hz); 6,93 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); 6,05 (dd, 1H, *J*¹ = 5,8 Hz, *J*² = 2,2 Hz); 5,95 (s, 2H); 5,76 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H)

Termelés: 0,19 g (45 %) Megjelenés: fehér kristályok. Op.: 80-82 °C.

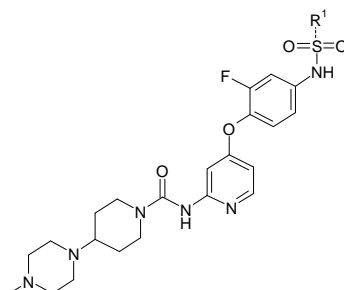
Célom volt, hogy a golvatinib (E7050) 1-metil-4-(piperidin-4-il)piperazinnal képzett karbamid szerkezeti elemét is ráépítsem a szulfonamid csoportot tartalmazó 2-aminopiridin származékokra, így a golvatinib szulfonamid származékait is előállítottam.



19. ábra A golvatinib analóg szulfonamid származékok előállítása

Az 1-metil-4-(piperidin-4-il)piperazin tartalmazó származékok előállítása

1,0 mmol 2-aminopiridin származékot 3,0 ml száraz piridinben feloldottam, majd 2,1 mmol (0,38 g, 0,30 ml) fenil-klórkarbonátot adtam az elegyhez. A fenil-klórkarbonát hozzáadása után fehér csapadék vált ki, mely fokozatosan feloldódott. Az aktív-észter képződését VRK analízissel ellenőriztem és nem izoláltam. (a reakcióelegyből vett mintát ammóniás-metanolban oldottam és állni hagytam 20 percig). Miután VRK analízis szerint a kiinduló amin származék elfogyott, 1,5 mmol 1-metil-4-(piperidin-4-i)piperazint adtam a reakcióelegyhez és 60 °C-on kevertettem 6 órát. A piridint vákuumban bepároltam, a maradékot 20 ml kloroform és 20 ml 10%-os Na₂CO₃ oldat között megosztottam. A szerves fázis elválasztása után, a vizes fázist még 2x10 ml kloroformmal ráztam, majd az egyesített szerves fázisokat MgSO₄-en szárítottam, a szárítószert kiszűrtem és az anyalúgot bepároltam. Az így kapott olajos nyertermékeket kloroform-metanol 10:1 (+0,5 V/V% TEA) eluenst használva, oszlopkromatográfiásan tisztítottam és DIPE-vel szuszpendálva szűrőre vittem.

17. táblázat 1-metil-4-(piperidin-4-il)piperazin tartalmú szulfonamid származékok

Vegyület	67a	67b	67c	67d
R ₁				

***N*-{4-[2-fluor-4-([2-fluor-5-(trifluorometil)fenil]szulfonil)amino]fenoxi]piridin-2-il}-4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-karboxamid (67a)**

R_t: 2,59 perc, 2,72 perc. Tisztaság: 99,20 % (ESI) m/z = 655 [M + H]⁺

¹H NMR δ 9,10 (s, 1H); 8,05-8,02 (m, 2H); 7,70 (m, 1H); 7,51 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H); 7,31 (s, 1H); 6,99 (t, *J* = 4,6 Hz, 1H); 6,88 (dd, *J*¹ = 12,8 Hz, *J*² = 2,0 Hz, 1H); 6,74 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 6,44 (dd, *J*¹ = 5,7 Hz, *J*² = 2,2 Hz, 1H); 4,10 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H); 3,60 (m, 1H); 2,96 (m,

2H); 2,74 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H); 2,26 (s, 3H); 1,72 (d, $J = 11,0$ Hz, 2H); 1,33-1,23 (m, 2H); 1,15-1,10 (m, 3H); 1,04-1,03 (m, 4H)

Termelés: 0,14 g (21 %) Megjelenés: tört-fehér por. Op.: 115-117 °C.

***N*-[4-(4-[(2,6-difluorfenil)sulfonil]amino)-2-fluorfenoxi]piridin-2-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-karboxamid (67b)**

R_t: 0,46 perc, 2,14 perc, 2,39perc Tisztaság: 93,36 % (ESI) $m/z = 605$ [M + H]⁺

¹H NMR δ 9,12 (s, 1H); 8,06 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H); 7,55 (m, 1H); 7,30 (d, $J = 1,74$ Hz, 1H); 7,18-7,11 (m, 2H); 7,06 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,96 (dd, $J^1 = 13,1$ Hz, $J^2 = 2,3$ Hz, 1H); 6,81 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 6,46 (dd, $J^1 = 5,6$ Hz, $J^2 = 2,3$ Hz, 1H); 4,09 (d, $J = 13,6$ Hz, 2H); 2,97-2,90 (m, 4H); 2,42 (m, 4H); 2,22 (s, 3H); 1,72 (m, 2H); 1,29-1,23 (m, 2H); 1,14-1,09 (m, 4H)

Termelés: 0,14 g (24 %) Megjelenés: tört-fehér por. Op.: 102-104 °C.

***N*-{4-[2-fluor-4-([2-(trifluormetoxi)fenil]sulfonil)amino]fenoxi]piridin-2-il}-4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-karboxamid (67c)**

R_t: 2,75 perc Tisztaság: 92,00% (ESI) $m/z = 653$ [M + H]⁺

¹H NMR δ 9,15 (s, 1H); 8,07 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H); 7,97 (dd, 1H, $J^1 = 5,8$ Hz, $J^2 = 1,3$ Hz); 7,72 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,54-7,50 (m, 2H); 7,30 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H); 7,16 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,00 (dd, $J^1 = 12,7$ Hz, $J^2 = 2,2$ Hz, 1H); 6,86 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H); 6,47 (dd, $J^1 = 5,6$ Hz, $J^2 = 2,3$ Hz, 1H); 4,09 (d, $J = 13,3$ Hz, 2H); 2,90-2,88 (m, 2H); 2,73 (m, 2H); 2,44-2,41 (m, 5H); 2,21 (s, 3H); 1,73 (d, $J = 11,7$ Hz, 2H); 1,29-1,23 (m, 3H); 1,11 (m, 1H)

Termelés: 0,16 g (24 %) Megjelenés: tört-fehér por. Op.: 116-118 °C.

***N*-[4-(4-[(2,6-difluorfenil)sulfonil]amino)-2-fluorfenoxi]piridin-2-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-karboxamid (67d)**

R_t: 0,46 perc, 2,27 perc, 2,49 perc Tisztaság: 93,60 % (ESI) $m/z = 605$ [M + H]⁺

¹H NMR δ 9,11 (s, 1H); 8,05 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H); 7,55 (m, 1H); 7,37-7,30 (m, 3H); 7,03 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H); 6,90 (dd, $J^1 = 13,2$ Hz, $J^2 = 2,1$ Hz, 1H); 6,76 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H); 6,46 (dd, $J^1 = 5,6$ Hz, $J^2 = 2,2$ Hz, 1H); 4,10 (d, $J = 12,9$ Hz, 2H); 2,90-2,89 (m, 3H); 2,39 (m, 4H); 2,20 (s, 3H); 1,72 (m, 2H); 1,29-1,23 (m, 2H); 1,14-1,09 (m, 4H)

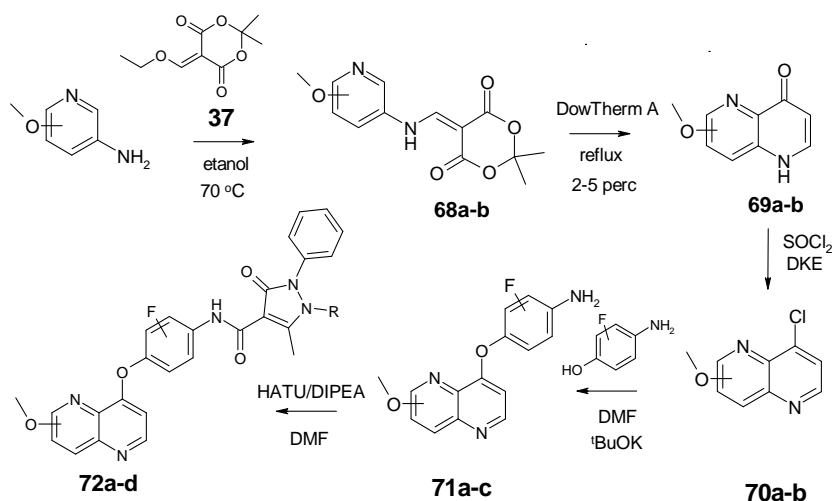
Termelés: 0,13 g (21%) Megjelenés: Megjelenés: tört-fehér por. Op.: 92-94 °C.

A termék 0,1 molekvivalens trietil-amin hidrokloridot tartalmaz, mely a biológiai mérést nem zavarja, ezért ez a vegyület is biológiai vizsgálat alá került.

4.7. 1,5- és 1,6-naftiridin vázas származékok előállítása

A kinolin-vázal bioizosztér naftiridin-vázal vegyületeket is előállítottam, azonban a helyettesített alapvázal származékok a kereskedelemben kevésbé elérhetőek. Az 5-metoxipiridin-3-aminból és a 6-metoxipiridin-3-aminból kiindulva, Meldrumsav-származékokon keresztül, termikus ciklizációval alakítottam ki a naftiridin vázat. [92]

Az aminokat a Meldrumsav-származékkal kapcsolva jutottam el a **68a-b** származékhoz, melyet DowTherm A-ban (Dífil) gyűrébe zártam nyerve a **69a-b** naftiridin származékokat, majd DKE-ben SOCl_2 -dal klórozva jutottam el **70a-b** klór-vegyületekhez. A klór-vegyületeket anilinnel reagáltattam el, majd



20. ábra Naftiridinvázas antipirinkarboxamid származékok előállítása

5-[[5-metoxipiridin-3-il)amino]metilidén}-2,2-dimetil-1,3-dioxán-4,6-dion (68a)

A vegyület a **38** előállításánál alkalmazott mólarányok és körülmények között történt.

R_t : 2,58 perc Tisztaság: 93,6 % (ESI) $m/z = 279 [M + H]^+$

$^1\text{H NMR } \delta$ 11,25 (s, 1H); 8,66 (s, 1H); 8,37 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H); 8,17 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 7,72 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H); 3,87 (s, 3H); 1,68 (s, 6H)

Termelés: 5,94 g (88 %) Megjelenés: szürkészöld por.

A terméket tisztítás nélkül használtam fel a következő reakcióban.

5-[[6-metoxipiridin-3-il)amino]metilidén}-2,2-dimetil-1,3-dioxán-4,6-dion (68b)

A vegyület a **38** előállításánál alkalmazott mólarányok és körülmények között történt.

R_t : 2,93 perc Tisztaság: 93,05 % (ESI) $m/z = 279 [M + H]^+$

Termelés: 5,33 g (77 %) Megjelenés: szürkészöld por. Op.: 214-216 °C

^1H NMR δ 11,24 (s, 1H); 8,45 (s, 1H); 8,38 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H); 7,96 (dd, $J^1 = 9,0$ Hz, $J^2 = 2,9$ Hz, 1H); 6,88 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H); 3,86 (s, 3H); 1,67 (s, 6H)

7-metoxi-1,5-naftiridin-4(1H)-on (69a)

A vegyület a **38** előállításánál alkalmazott molarányok és körülmények között történt.

R_t: 0,45 perc, Tisztaság: 97,76 % (ESI) $m/z = 177$ [M + H]⁺

Termelés: 1,94 g (61 %) Megjelenés: amorf, fehér por. A termékről NMR felvétel nem készült. Op.: 276-278 °C (bomlik)

6-metoxi-1,5-naftiridin-4(1H)-on (69b)

R_t: 0,46 perc, Tisztaság: 97,76 % (ESI) $m/z = 177$

^1H NMR δ 10,90 (bs, 1H); 7,95 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H); 7,15 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H); 3,94 (s, 3H)

Termelés: 2,13 g (67 %) Megjelenés: amorf, fehér por.

8-klór-3-metoxi-1,5-naftiridin (70a)

1,77 g (10 mmol) finoman elporított **69a** oxo-vegyületet 150 ml száraz DKE-ben szuszpendáltam és 1 csepp DMF-et és 2,39 g (1,42 ml, 20 mmol) tionil-kloridot adtam az elegyhez. A reakcióelegyet 4-5 órát refluxhőmérsékleten kevertettem, a kiindulóanyag 2-3 óra kevertetés után beoldódott. Miután a reakció VRK szerint végbement, az oldszert vákuumban lepároltam és a maradékról 30 ml száraz toluolt pároltam le, majd 30 ml telített NaHCO₃ és 50 ml kloroform között megosztottam. A szerves fázist elválasztottam, a vizes fázist még 1x30 ml kloroformmal extraháltam, majd az egyesített fázisokat MgSO₄-on szárítottam és a szárítószer kiszűrése után az oldatot vákuumban bepároltam és DIPE-ben szuszpendálva szőrőre vittem.

R_t: 2,56 perc Tisztaság: 97,76 % (ESI) $m/z = 195$ [M + H]⁺

Termelés: 1,38 g (72 %) Megjelenés: amorf barna por. Op.: 148-150 °C

8-klór-2-metoxi-1,5-naftiridin (70b)

A vegyületet teljesen **70a**-val megegyező módon állítottam elő.

R_t: 2,56 perc Tisztaság: 98,80 % (ESI) $m/z = 195$ [M + H]⁺

Termelés: 1,25 g (65 %) Megjelenés: világosbarna amorf por. Op.: 100-102 °C

3-fluor-4-[(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)oxi]anilin (71a)

A vegyület a **41** előállításánál alkalmazott molarányok és körülmények között történt.

R_t: 2,04 perc Tisztaság: 98,80 % (ESI) $m/z = 286$ [M + H]⁺

^1H NMR δ 8,72 (s, 1H); 8,66 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H); 7,76 (s, 1H); 7,06 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H); 6,58 (m, 1H); 6,54 (s, 1H); 6,47 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 5,48 (s, 2H); 3,99 (s, 3H)

Termelés: 0,47 g (46 %) Megjelenés: világosbarna amorf por. Op.: 171-173 °C

2-fluor-4-[(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)oxi]anilin(71b)

R_t : 2,06 perc Tisztaság: 98,57 % (ESI) $m/z = 286$ [M + H]⁺

^1H NMR δ 8,70 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 8,65 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H); 7,75 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H); 7,07 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H); 6,84 (m, 2H); 6,65 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H); 5,17 (s, 2H); 3,99 (s, 3H)

Termelés: 0,69 g (67 %) Megjelenés: világos barna por. Op.: 143-145 °C

3-fluor-4-[(6-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)oxi]anilin (71c)

R_t : 2,44 perc Tisztaság: 90,81 % (ESI) $m/z = 286$ [M + H]⁺

Termelés: 0,55 g (53 %) Megjelenés: világosbarna amorf por.

A termékről NMR felvétel nem készült, tisztítás nélkül használtam fel a következő lépésben.

A következő termékeket a már leírt módszerrel, HATU/ DIPEA kapcsolással állítottam elő **45a** vegyület előállításakor alkalmazott leírt molarányok és reakciókörülmények szerint.

***N*-{3-fluor-4-[(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)oxi]fenil}-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-karboxamid (72a)**

A terméket a **71a** aminből állítottam elő.

R_t : 3,00 perc Tisztaság: 97,72 % (ESI) $m/z = 500$ [M + H]⁺

^1H NMR δ 10,97 (s, 1H); 8,75 (m, 1H); 8,70 (m, 1H); 7,98 (d, $J=13,0$ Hz, 1H); 7,79 (m, 1H); 7,59-7,35 (m, 7H); 6,73 (m, 1H); 4,00 (s, 3H); 3,37 (s, 3H); 2,71 (s, 3H)

Termelés: 56 mg (32 %) Megjelenés: törtfehér por. Op.: 232-234 °C.

***N*-{3-fluor-4-[(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)oxi]fenil}-2-(4-fluorfenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-karboxamid (72b)**

71a amin és **43b** karbonsav kapcsolási reakciójával.

R_t : 3,06 perc Tisztaság: 99,24 % (ESI) $m/z = 576$ [M + H]⁺

^1H NMR δ 10,91 (s, 1H); 8,74 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H); 8,70 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H); 7,98 (m, 1H); 7,78 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H); 7,42-7,31 (m, 6H); 6,73 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H); 4,81 (s, 1H); 4,00 (3H); 3,84 (s, 2H); 2,78 (s, 3H); 0,97 (s, 6H)

Termelés: 84 mg (41 %) Megjelenés: törtfehér por. Op.: 233-235 °C

***N*-{2-fluor-4-[(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)oxi]fenil}-2-(4-fluorfenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-karboxamid (72c)**

A terméket **71b** amin és **43b** karbonsav kapcsolási reakciójával.

R_t: 2,99 perc Tisztaság: 98,38 % (ESI) m/z = 576 [M + H]⁺

¹H NMR δ 10,96 (s, 1H); 8,73 (m, 2H); 8,49 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H); 7,78 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H); 7,40 (d, *J* = 6,9 Hz, 4H); 7,33 (dd, *J*¹ = 11,7 Hz, *J*² = 2,7 Hz, 1H); 7,07 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz); 6,84 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H); 4,80 (s, 1H); 4,00 (s, 3H); 3,84 (s, 2H); 2,78 (s, 3H); 0,97 (s, 6H)

Termelés: 78 mg (39 %) Megjelenés: világosbarna por. Op.: 184-186 °C

***N*-{3-fluor-4-[(6-metoxi-1,5-naftiridin-4-yl)oxi]fenil}-1,5-dimethyl-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-karboxamid (72d)**

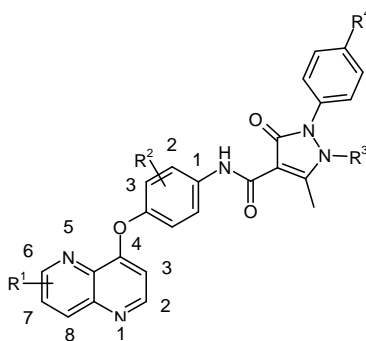
A terméket **71c** és 1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-karbonsav reakciójával állítottam elő.

R_t: 3,40 perc Tisztaság: 98,44 % (ESI) m/z = 500 [M + H]⁺

¹H NMR δ 10,94 (s, 1H); 8,60 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H); 8,28 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H); 7,96 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H); 7,62-7,29 (m, 8H); 6,94 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H); 3,94 (s, 3H); 3,37 (s, 3H); 2,71 (s, 3H)

Termelés: 45 mg (26 %) Megjelenés: tört-fehér por.

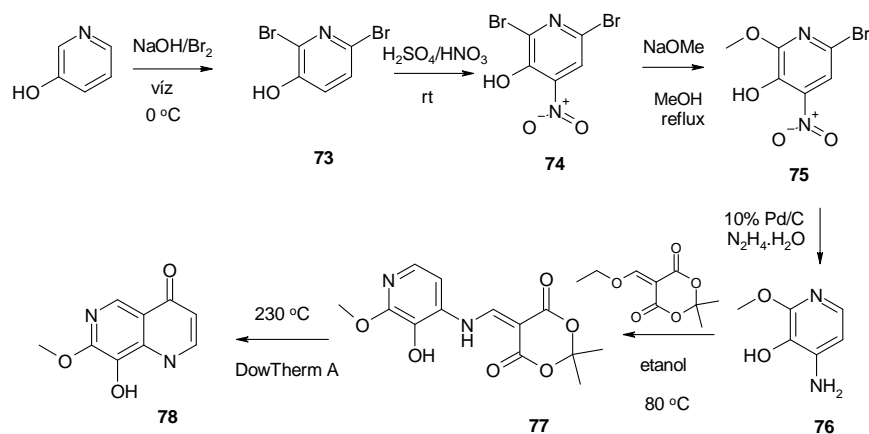
18. táblázat. Az előállított 1,5-naftiridin származékok



Vegyület	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
72a	7-MeO	3-F	Me	H
72b	7-MeO	3-F		F
72c	7-MeO	2-F		F
72d	6-MeO	3-F	Me	H

Oldalláncot tartalmazó 1,6-naftiridin származék előállítása

A 6,7-es helyzetben helyettesített naftiridin származékok esetén a megfelelő helyen helyettesített gyűrűt 3-hidroxi-piridinből kiindulva építettem fel. A szintézis alapját a megfelelő piridin származékok előállítását képezte. [95-96] (21. ábra)



21. ábra 7-es és 8-as helyzetben helyettesített naftiridingyűrű felépítése

2,6-dibrómpiridin-3-ol (73)

10,00 g (105 mmol) 3-hidroxi-piridint 50 ml 10 % NaOH oldatban feloldottam. Eközben 330 ml 10 %-os NaOH oldatból és 50,30 g (630 mmol, 16,30 ml) elemi brómból brómos vizet készítettem és a 3-hidroxi-piridin oldatát a brómos vízbe csepegtettem, -5 - 0 °C-on tartva az elegy hőmérsékletét. A 3-hidroxi-piridin oldat becsepegtetése után az oldatot 0 °C-on kevertettem 3 órát, majd szobahőmérsékleten 1 éjszakát. Az elegyből kis mennyiségű melléktermék kiválása volt megfigyelhető, melyet kiszűrtem, majd az anyalúg pH-ját 37 %-os vizes sósavval pH = 2-re állítottam. A kivált terméket szűrtem, 100 ml hideg vízzel mostam.

R_t: 3,01 perc Tisztaság: 92,00 % (ESI) m/z = 254 [M + H]⁺

¹H NMR δ 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H)

Termelés: 17,50 g (46 %) (a kiinduló anyagra tekintve) Op.: 154-156 °C (szén-tetraklorid)

A termék tartalmazott monobróm és tribróm szennyezőt is, azonban a további lépésekben tisztítás nélküli vegyületet használtam, az analitikai vizsgálatokhoz szén-tetrakloridból kristályosítottam át.

2,6-dibróm-4-nitropiridin-3-ol (74)

14,95 g (0,059 mol) **73** di-Br származékot 0 °C-on 80 ml cc. kénsavban oldottam, majd 3,1 ml (5,1 g, 0,07 mol) 100% füstölő salétromsavat csepegtettem az oldatba és szobahőmérsékletre engedtem. Miután a reakció végbement (4-5 óra) az elegyet 800-1000g tört jégre öntöttem,

majd a jég elolvadása után a kivált terméket szűrtem és 10-20 ml jeges vízzel mostam és KOH felett, exsziátorban szárítottam.

R_t: 3,27 perc Tisztaság: 96,30% (ESI) m/z = 299 [M + H]⁺

¹H NMR δ 8,11 (s, 1H); 5,20 (bs)

Termelés: 8,81 g (49 %) Megjelenés: citromsárga por. Op.: 153-155 °C

6-bróm-2-metoxi-4-nitropiridin-3-ol (75)

9,80 g (0,033 mol) **74** bróm származékot feloldottam 150 ml száraz metanolban, 15 ml 30 m/m %-os (0,068 mol) metanos NaOMe oldatot adtam az elegyhez és refluxáltam 16 órát át. Az elegyet vákuumban bepároltam, majd a maradékot 100 ml 5 N sósav (a sósavas oldatot extrakció előtt 0 °C-ra hűtöttem) és 150 ml etil-acetát között megosztottam. A vizes fázist még 2x50 ml etil-acetáttal extraháltam, majd az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfáton szárítottam. A szárítószer kiszűrése és a termék oldatának bepárlása után a nyersterméket 20-30 ml DIPE-vel szűrőre vittem.

Rt: 3,57 perc Tisztaság: 98,84 % (ESI) m/z = nem ionizál [M + H]⁺ (ESI) m/z = 247 [M + H]⁻

¹H NMR δ 11,5-10,5 (bs, 1H); 7,62 (s, 1H); 3,96 (s, 3H)

¹³C NMR δ 155,7; 142,7 135,94; 123,0, 113,9; 55,3.

Termelés: 5,82 g (72 %) Megjelenés: citromsárga por. Op.: 100-102 °C

4-amino-2-metoxipiridin-3-ol (76)

3,89 g (0,016 mol) **75** nitro-vegyületet feloldottam 70 ml etil-alkoholban, 150 mg 10% Pd/C katalizátort adtam az elegyhez és refluxhőmérsékletig melegítettem. A forrás kezdete után intenzív kevertetés mellett 2,78 g (2,75 ml, 0,094 mol) hidrazin-hidrátot csepegtettem az elegyhez. Az adagolást erős habzás kísérte. A hidrazin-hidrát becsepegtetése után az elegyet egy éjszakán át refluxáltattam és reakciót LC-MS segítségével kísértem. (a nitro-csoport könnyen redukálódott, a bróm viszont csak refluxhőmérséklet hatására lépett ki. A monobróm köztítméket LC-MS analízissel azonosítottam. (4-amino-6-bróm-2-metoxipiridin-3-ol, Rt:

2,46 perc, (ESI) m/z = 221 [M + H]⁺ (ESI) m/z = 219 [M + H]⁺)

Rt: 0,43 perc Tisztaság: 100,00% (ESI) m/z = 141 [M + H]⁺

Megjelenés: barna, levegőn sötétedő színű viszkózus olaj. Termelés: 1,15 g (53 %)

A terméket további tisztítás nélkül használtam fel a következő reakciólépésben.

5-[[3-hidroxi-2-metoxipiridin-4-il)amino]metilidén]-2,2-dimetil-1,3-dioxán-4,6-dion (77)R_t: 2,79 perc Tisztaság: 90,00% (ESI) m/z = 295 [M + H]⁺¹H NMR δ 11,45 (bs, 1H), 10,26 (s, 1H); 8,76 (s, 1H); 7,67 (d, 1H, J = 5,7 Hz); 7,37 (d, J = 5,7 Hz, 1H); 3,93 (s, 3H); 1,68 (s, 6H).

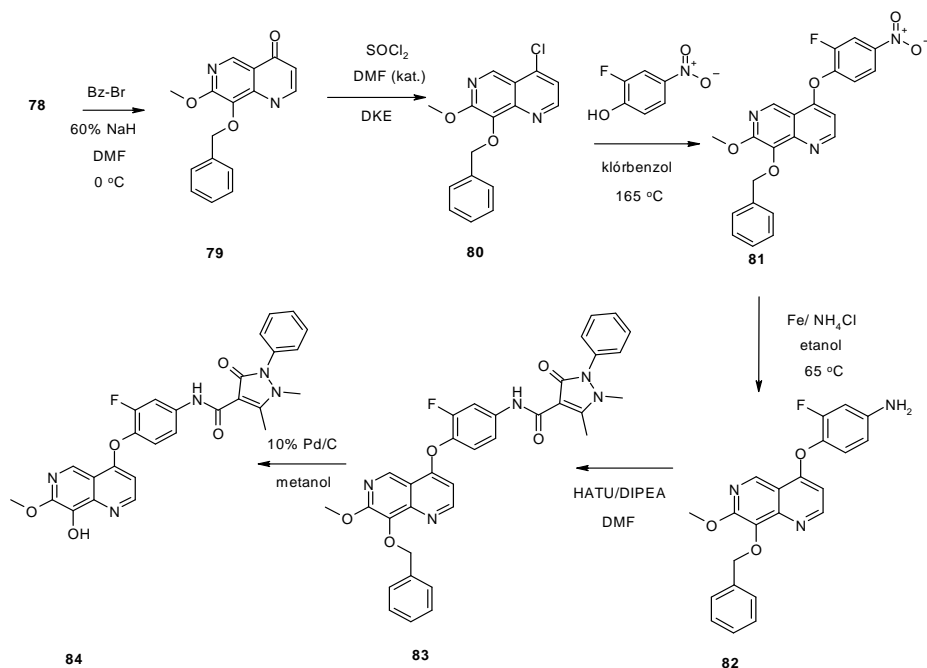
Termelés: 2,26 g (94 %) Megjelenés: világoszöld kristályok. Op.: 214-216 °C

8-hidroxi-7-metoxi-1,6-naftiridin-4(1H)-on (78)

260 ml Dowtherm A oldószert fűthető kráterrel forrásig hevítettem, majd 3 részletben, intenzív kevertetés mellett 1-2 perc időtartam alatt 3,60 g (0,012 mol) **77** Meldrum-adduktot adtam az elegyhez. A reakciót erős habzás kísérte. 2-5 perc elteltével az oldat sötétedni kezdett és megszűnt a habzás, ekkor a lombikot kiemelttem a fűtőkráterből és szobahőmérsékleten kevertettem 1 éjszakán át. A kivált terméket kiszűrtem, alaposan leszivattam, 100 ml dietil-éterrel mostam. A nyers terméket 40 ml etil-acetátban megforraltam és leszűrtem.

R_t: 1,46 perc Tisztaság: 99,26 % (ESI) m/z = nem ionizál [M + H]⁺ (ESI) m/z = 191 [M + H]⁻¹H NMR δ 11,20 (bs, 1H); 10,00 (bs, 1H); 8,42 (s, 1H); 7,71 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 5,92 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 3,99 (s, 3H)

Termelés: 1,58 g (68 %) Megjelenés: bézs színű amorf por.

**22. ábra** 7-es és 8-as helyzetben helyettesített naftiridingyűrű felépítése

8-(benziloxi)-7-metoxi-1,6-naftiridin-4(1H)-on (79)

0,37 g (9,25 mmol) 60 % NaH-t szuszpendáltam 20 ml száraz DMF-ben, ezután 1,50 g (7,85 mmol) **78** hidroxivagyületet adtam a szuszpenzióhoz és addig kevertetem, amíg a gázfejlődés meg nem szűnt. A szuszpenziót 0 °C-ra hűtöttem és 1,32 g (0,93 ml, 9,42 mmol) benzil-bromidot adtam az elegyhez és kevertetés mellett szobahőmérsékletre engedtem. Miután a reakció a VRK szerint lejátszódott, az elegyet csökkentett nyomáson bepároltam, majd a maradékot víz és THF/etil-acetát 1:1 között megosztottam. A szerves fázist elválasztottam és a vizes fázist még 2x60 ml etil-acetáttal extraháltam. Az egyesített szerves fázisokat MgSO₄-on szárítottam, majd a szárítószer kiszűrése után az anyalúgot bepároltam. A nyersterméket 40 ml acenitrilből átkristályosítottam, a bepárolt anyalúgot kromatográfiásan tisztítottam. (Kieselgel 60, kloroform-metanol 15:1)

R_t: 1,46 perc Tisztaság: 98,43 % (ESI) m/z = 283 [M + H]⁺

¹H NMR δ 11,26 (s, 1H); 8,61 (s, 1H); 7,74 (dd, 1H, *J*¹ = 7,5 Hz, *J*² = 5,7 Hz); 7,50 (m, 2H); 7,38-7,30 (m, 3H); 5,95 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 5,16 (s, 2H); 4,04 (s, 3H)

Termelés: 1,35 g (61 %) Megjelenés: világosbarna por. Op.: 174-176 °C

8-(benziloxi)-4-klór-7-metoxi-1,6-naftiridin (80)

1,00 g (3,56 mmol) **79** oxovegyületet feloldottam 170 ml száraz DKE-ben, ezután 0,54 ml (0,88 g, 7,40 mmol) tionil-kloridot adtam az elegyhez és refluxáltattam 6 órát. Miután a reakció VRK szerint lejátszódott, az elegyet vakuumban szárazra bepároltam és a szilárd nyersterméket 40 ml telített NaHCO₃ és 70 ml kloroform között megosztottam. A szerves fázist elválasztottam és a vizes fázist még 1x40 ml kloroformmal extraháltam. Az egyesített szerves fázisokat MgSO₄-on szárítottam, majd a szárítószer kiszűrése után az anyalúgot bepároltam. A terméket DIPE-vel eldörzsölve szűrőre vittem.

R_t: 4,43 perc, Tisztaság: 95,01 % (ESI) m/z = 301 [M + H]⁺

¹H NMR δ 9,05 (s, 1H); 8,96 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H); 7,66 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H); 7,53 (m, 2H); 7,39 (m, 1H); 7,38-7,31 (m, 2H); 5,33 (s, 2H); 4,06 (s, 3H)

Termelés: 0,98 g (92 %) Megjelenés: világosbarna kristályos por. Op.: 136-138 °C.

8-(benziloxi)-4-(2-fluor-4-nitrofenoxi)-7-metoxi-1,6-naftiridin (81)

A vegyületet a **28** nitroszármazék előállításával megegyező reakciókörülmények alkalmazásával állítottam elő.

R_t: 4,66 perc, Tisztaság: 97,19 % (ESI) m/z = 422 [M + H]⁺

¹H NMR δ 9,17 (m, 1H); 8,92 (dd, $J^1 = 3,3$ Hz, $J^2 = 1,7$ Hz, 1H); 8,48 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H); 8,26 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H); 7,81 (dd, $J^1 = 7,4$ Hz, $J^2 = 6,2$ Hz, 1H); 7,54 (m, 2H); 7,38-7,35 (m, 3H); 6,77 (m, 1H); 5,35 (s, 2H); 4,06 (s, 3H)

Termelés: 1,02 g (74 %) Megjelenés: törtfehér amorf por. Op.: 156-158 °C

4-[[8-(benziloxi)-7-metoxi-1,6-naftiridin-4-il]oxi]-3-fluoranilin (82)

0,41 g (1 mmol) **81** nitro származékot feloldottam 110 ml etil-alkoholban majd 0,81 g (14,4 mmol) vasport, 0,54 g (10 mmol) ammónium-kloridot és 12 ml vizet adtam az elegyhez. Intenzív keverés mellett 70 °C-on kevertetem 1 órát. Miután a reakció a VRK szerint végbement, reakcióelegyet Celiten átszűrtem, majd az anyalúgot vákuumban bepároltam. A maradékot 20 ml vízben szuszpendáltam majd 2x60 ml etil-acetáttal extraháltam. Az egyesített szerves fázisokat MgSO₄ felett szárítottam. A szárítószer kiszűrése után, az anyalúgot bepároltam.

R_t: 3,58 perc Tisztaság: 100,00% (ESI) m/z = 392 [M + H]⁺

¹H NMR δ 9,15 (s, 1H); 8,80 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H); 7,54 (m, 2H); 7,34-7,31 (m, 3H); 7,12 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H); 6,57 (dd, $J^1 = 13,2$ Hz, $J^2 = 2,4$ Hz, 1H); 6,49 (m, 1H); 6,46 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H); 5,54 (s, 2H); 5,32 (s, 2H); 4,04 (s, 3H)

Termelés: 0,31 g (82 %) Megjelenés: barna kristályok. Op.: 143-145 °C

N-(4-[[8-(benziloxi)-7-metoxi-1,6-naftiridin-4-il]oxi]-3-fluorfenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-karboxamid (83)

100 mg (0,25 mmol) **82** amin származékot, 59 mg (0,25 mmol) antipirin karbonsavat, 116 mg (0,30 mmol) HATU-t és 99 mg (0,133 ml, 0,76 mmol) DIPEA-t 5 ml száraz DMF-ben kevertetem 60 °C-on 5 órán át. Miután VRK szerint a kiindulóanyagok elreagáltak, a reakcióelegyet vákuumban bepároltam, majd a bepárlás maradékát megosztottam 15 ml telített kálium-karbonát és 40ml THF-etil-acetát (1:1) között. A szerves fázis elválasztása után, a vizes fázist ismét 1x40 ml etil-acetáttal extraháltam, majd az egyesített fázisokat MgSO₄ felett szárítottam.

A szárítószer kiszűrése után, az anyalúgot csökkentett nyomáson bepároltam. Az így kapott terméket DIPE-vel szűrőre vittem.

R_t: 4,25 perc Tisztaság: 97,81 % (ESI) m/z = 606 [M + H]⁺

¹H NMR δ 10,99 (s, 1H); 9,18 (s, 1H); 8,82 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H); 7,99 (dd, *J* = 13,2 Hz *J* = 2,4 Hz, 1H); 7,63-7,28 (m, 12H); 6,54 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H); 5,33 (s, 2H); 4,05 (s, 3H); 3,38 (s, 3H); 2,71 (s, 3H)

Termelés: 68 mg (44 %) Megjelenés: fehér, kristályos anyag. Op.: 120-122 °C.

***N*-{3-fluor-4-[(8-hidroxi-7-metoxi-1,6-naftiridin-4-il)oxi]fenil}-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-karboxamid (84)**

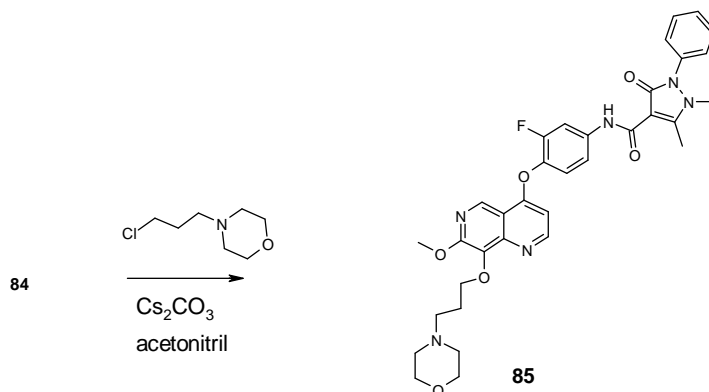
120 mg (0,198 mmol) **83** benzil-származékot 45 ml metanolban feloldottam és 10-20 mg 10% Pd/C katalizátor jelenlétében légköri nyomáson hidrogéneztem. Miután a reakció végbement, a katalizátort Celiten kiszűrtem és az anyalúgot csökkentett nyomáson bepároltam. A terméket DIPE-ben szuszpendáltam és kiszűrtem.

R_t: 3,08 perc Tisztaság: 93,71 % (ESI) m/z = 516 [M + H]⁺

¹H NMR δ 10,99 (s, 1H); 8,84 (s, 1H); 8,71 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H); 8,05 (s, 1H); 8,01 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H); 7,62-7,26 (m, 6H); 6,49 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H); 4,03 (s, 3H); 3,37 (s, 3H); 2,71 (s, 3H)

Termelés: 85 mg (83 %) Megjelenés: vörösesbarna por.

A termék NMR tisztasága csak 70 % volt, további tisztítás nélkül használtam a következő lépésben.



23. ábra 7-es és 8-as helyzetben helyettesített végtermék előállítás

***N*-{3-fluor-4-[[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-1,6-naftiridin-4-il]oxi]fenil}-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-karboxamid (85)**

80 mg (0,155 mmol) **84** hidroxi származékot 40 ml száraz acetonitrilben feloldottam és 105 mg (0,32 mmol) cézium-karbonátot mértem be, majd 20 percig kevertettem. Ezután 2-3 mg száraz kálium-jodidot és 4-(3-klórpropil)morfolin-hidrokloridot adtam a reakcióelegyhez majd

refluxáltattam 2 órát. A reakciót VRK-val követtem. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet megsűrtem, majd az anyalúgot vákuumban bepároltam. A szilárd maradékot 20ml víz és 40ml kloroform között megosztottam, majd a szerves fázist elválasztottam és MgSO₄ felett szárítottam. Az oldószert vákuumban lepároltam és a nyersterméket DIPE-vel szűrőre vittem és oszlopkromatográfiával tisztítottam. (Kieselgel 60, kloroform-metanol 10:1)
R_t: 3,22 perc Tisztaság: 95,02 % (ESI) m/z = 643 [M + H]⁺

¹H NMR δ 10,99 (s, 1H); 9,17 (s, 1H); 8,76 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H); 8,00 (dd, *J*¹ = 13,2 Hz, *J*² = 2,1 Hz, 1H); 7,63-7,36 (m, 7H); 6,51 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H); 4,29 (t, 2H, *J* = 6,3 Hz); 4,05 (s, 3H); 3,54 (t, 4H, *J* = 4,5 Hz); 2,71 (s, 3H); 2,54 (m, 2H); (s, 3H); 2,35 (m, 4H); 1,86 (m, 2H)
Termelés: 20 mg (21 %) Megjelenés: fehér, amorf por. Op.: 131-133 °C.

5. Eredmények

5.1 A SU11274 és származékainak előállítása és vizsgálata

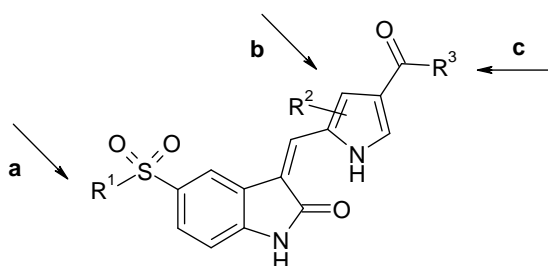
Munkám kezdeti fázisában a multikináz gátlóként ismert SU11274 c-Met gátlót állítottam elő, majd a referencia vegyület köré fókuszált vegyülettárat építettem. Az előállított vegyületekben a termodinamikusan stabilabb „Z” izomer keletkezése a kedvezményezett, ugyanis az 2-es helyzetű oxo-csoport és a pirrol NH között kialakuló hidrogénhíd stabilizálja a molekulát. [97]

A c-Met gátló referenciavegyület szerkezetéből kiindulva, vegyülettárat készítettem a szerkezet-hatás összefüggés felderítése céljából. Alapvetően a molekula három részét változtattam:

a., a szulfonamid részét, **b.**, a pirrol alkilcsoportjait, **c.**, a pirrol-karboxamid minőségét.

Az első lépésben az 5-ös helyzetben a szulfonamid csoport amin-szubsztituenseit változtatva állítottam elő egy 11 db molekulából álló vegyülettárat. Az előállított 5-ös helyzetű szulfonamid származékok nem mutattak c-Met kinázon kiemelkedő hatást, a vegyülettár egyik tagja sem gátolta a c-Met és az EGFR kinázt a kellő mértékben. A c-Met gátló hatás a referencia vegyületben megtalálható szerkezeti elemek más csoportokkal történő cseréjével jelentősen csökkent. Az előállított 5-szulfonamid származékok közül a táblázatban látható két vegyület – tulajdonképpen referencia anyagok- voltak a leghatásosabbak a biokémiai vizsgálat szerint.

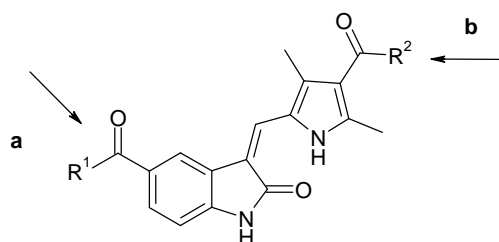
19. Táblázat Indol-2-on vázás vegyületek c-Met gátló értékei



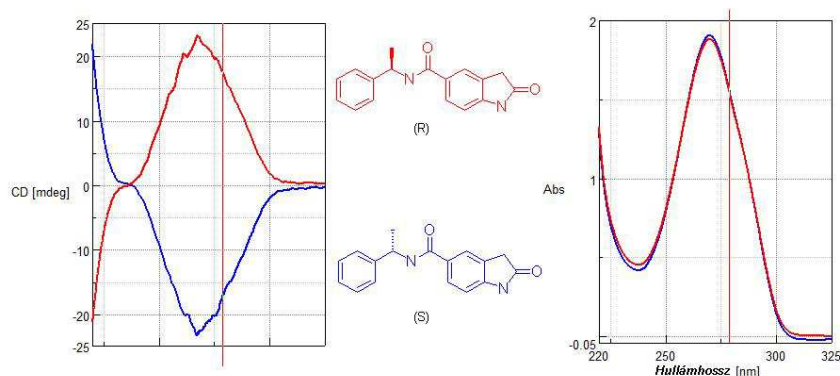
Vegyület	R ₁	R ₂	c-Met IC ₅₀ (μM)	EGFRwt IC ₅₀ (μM)	InsR IC ₅₀ (μM)
9 (SU11274)			0,75	>14	>14
9a (SU11271)			2,90	>14	>14

Míg a SU11274 egyik származéka sem mutatott hatást, magáról a referencia vegyületről társ-kutatócsoportunk kimutatta, hogy a c-Met gátlása révén a vegyület gátolta a HT168-M1 melanómasejtek vándolását és programozott sejthalált okozott, illetve xenograft egérmodellben csökkent a tumor térfogata 20 napos kezelés után. [21]

A második lépésben az 5-szulfonamid csoportot 5-karboxamidra cseréltem, változtatva a molekula 5-karboxamid amin részén **(a)** és a pirrol-karboxamid részen. **(b)**



A származékok előállításához 3 lépésben szintetizáltam a 2-oxoindolin-5-karbonsavat, majd a peptid kémiában is használatos HATU/DIPEA kapcsolószerrel preparáltam a 39 db **(16a-25d)** savamid származékot. Az c-Met *in vitro* mérésekben is hatékony (c-Met $IC_{50} = 20$ nM) PHA-665752 jelű vegyület, illetve a golvatinib szerkezetében is megtalálható 1-metil-4-piperidin-4-il-piperazin vázat is kombináltam az 5-karboxamid szerkezeti elemmel, de ezek a származékok is elvesztették c-Met gátló hatásukat és EGFR gátló hatást sem mutattak. Egy nagyobb mennyiségben készült köztiterméken CD méréssel ellenőriztük, hogy a feniletil-amin rész királis centruma nem szenvedett racemizációt a HATU/DIPEA-val történő kapcsolási reakció közben. Az egy kiralitáscentrumot tartalmazó köztitermékek (karbonsavak) rendkívül rossz oldhatósági tulajdonsággal rendelkeztek. A két kiralitáscentrumot tartalmazó vegyületek esetén, az NMR spektroszkópiai eredmények szerint enantiomertiszta terméket kaptunk.



24. ábra A **13e** és **13f** optikailag aktív vegyületek vizsgálata

5.2 A foretinib és származékainak előállítása és vizsgálata

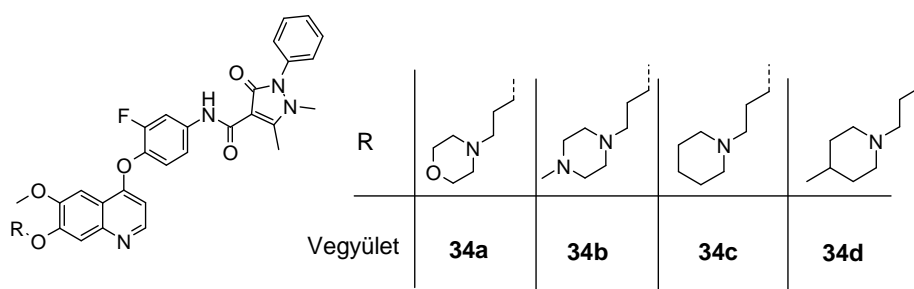
Az indol-2-on széria után a kinolin-vázás széles spektrumú kinázgátlóként ismert (XL-880, foretinib) alapján terveztem származékokat.

A foretinib előállítása után, a molekula köré fókuszált vegyülettárat készítettem, két helyen módosítva az alapvegyületet:

1. 7-es helyzetben az oldallánc minőségét,
2. *N*-(4-fluorfenil)ciklopropán-1,1-dikarboxamid hidrofób csoportot

Első lépésként az AMG-458 kódjelű klinikai c-Met gátló antipirinsavamid szerkezeti elemet tartalmazó hidrofób csoportját építettem a foretinib vázra. Az így előállított vegyületek rendkívül erős c-Met gátló hatással ($IC_{50} = 5-20$ nM) rendelkeztek, az EGFR kinázt viszont nem gátolták. (20. táblázat) E vegyületek a H1993 sejtvonalon is különösen erős hatást mutattak. ($IC_{50} = 2-74$ nM)

20. táblázat Kinolinvázás piridin karboxamidok gátlóértékei



Vegyület	c-Met IC_{50} (μ M)	EGFRwt IC_{50} (μ M)	EGFR _{L858R} IC_{50} (μ M)	InsR IC_{50} (μ M)	H1993 IC_{50} (μ M)	NIH3T3 IC_{50} (μ M)
45a	0,162	>16	>16	4,800	1,190	5,01
34a	0,007	>16	>16	0,170	0,005	0,074
34b	0,005	7,67	>16	0,039	0,002	0,066
34c	0,015	>16	>16	0,082	0,030	0,044
34d	0,020	>16	>16	0,032	0,074	0,045

Az oldallánccal rendelkező származékok (**34a-d**) rendkívül hatásosak voltak azon a sejtvonalon, amelyben amplifikált a c-Met, míg a nem-tumoros kontrollként használt NIH3T3 egér-fibroblaszt sejtvonalon is erős gátlási értékeket mutattak, amiből toxikus mellékhatásra következtethetünk. A **34a** származékot egy 36 kinázt tartalmazó szelektivitási panelen is vizsgáltuk, amely alapján a vegyületek a c-Met mellett az Abl (100 %), Axl (98 %), c-Kit (93 %), DDR1 (102 %), FLT3 (91 %), PDGFR β (79 %), RET (73%), Src (87 %), Syk (77 %), TRKA (102 %) és VEGFR2 (87 %) kinázokat gátolta 70% felett, 1 μ M koncentrációban.

5.3 Kinolin-vázis szulfonamid származékok vizsgálata

Az erős c-Met gátló hatás ismeretében *in silico* dokkolást hajtottunk végre, melynek eredményeként az antipirin-karboxamid szerkezet biaril-szulfonamidra történő cseréje is hatékony c-Met gátlókat prediktált és az EGFR fehérjébe történő dokkolás is elégséges értékeket mutatott még az oldallánc nélküli vegyületek (**50a-d**) esetén is, de a vegyületek végülis hatástlannak bizonyultak.

21. Táblázat Kinolin származékok dokkolási értékei és kinázgátló hatása

Vegyület	Illeszkedési érték (kcal/mol)	c-Met (gátlási%)	EGFR (gátlási%)
Antipirinsavamid származékok			
45a	-11,61	100 %	<10 %
AMG-458	-12,82	N.A.	<10 *
45b	-12,124	N.A.	N.A.
45c	-10,304	N.A.	N.A.
Szulfonamid származékok			
50a	-8,422693	-2,70	<10%
50c	-13,600008	6,10	<10%
50d	-7,950370	-0,50	<10%
52a	-13,531200	-14,00	<10%

* irodalmi adat [79]

Munkám korai fázisában előállítottam 11 db 6,7-dimetoxi és 7-metoxi származékot, melyek nem mutatták a kívánt hatást c-Met kinázon, bár a dokkoláskor jó illeszkedést mutattak.

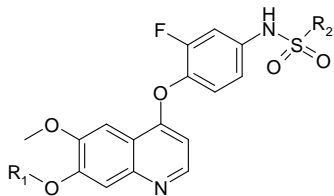
Kiindulva abból, hogy az antipirin-karbonsavamid származékok esetén az oldallánc bevezetése drasztikusan növelte a hatékonyságot és az oldhatóságot, előállítottam az oldalláncot tartalmazó származékokat is.

A kinolin szulfonamid származékok enzimés *in vitro* mérési körülmények között mind az EGFR, mind a c-Met kinázt egyaránt gátolták, ezért 34 származékot preparáltam a szerkezet-hatás összefüggés feltérképezése céljából, változtatva az oldallánc hosszát és a hidrofób csoport minőségét.

A biaril szubsztituensek közül az öttagú heterociklusos származékok voltak a legjobbak, míg a nagyobb térkitöltésű heterociklusos csoportok bevitelével eltűnt a hatás. A származékok közül az oldallánc hossza és minősége is hatással volt a vegyületek hatékonyságára: a kettősgátló hatás szempontjából egyedül a három szén atom hosszúságú piperazin oldalláncot tartalmazó származékok bizonyultak a leghatékonyabbak. (22. táblázat) Az így előállított

származékok közül kiemelkedő volt az **56c** számú vegyület, mely EGFR_{wt}, EGFR_{L858R} és c-Met kinázokat rendre ($IC_{50} = 398$ nM, $IC_{50} = 94$ nM és $IC_{50} = 310$ nM) gátlóértékkel gátolta.

22. Táblázat Oldalláncot tartalmazó kinolin szulfonamidok enzim hatása



Vegyület	R ₁	R ₂	c-Met IC ₅₀ (μM)	EGFR _{wt} IC ₅₀ (μM)	EGFR _{L858R} IC ₅₀ (μM)
53a			1,719	1,371	1,969
53b			3,780	3,590	8,960
53c			0,978	3,863	2,895
55a			8,942	11,830	6,610
55b			>14	>14	3,54
55c			13,430	>14	>14
55d			>14	>14	11,310

56a			0,564	0,084	0,369
56b			1,048	0,168	0,283
56c			0,398	0,094	0,310
56d			2,708	1,052	1,157
56e			2,705	1,907	1,900
56f			>14	>14	>14

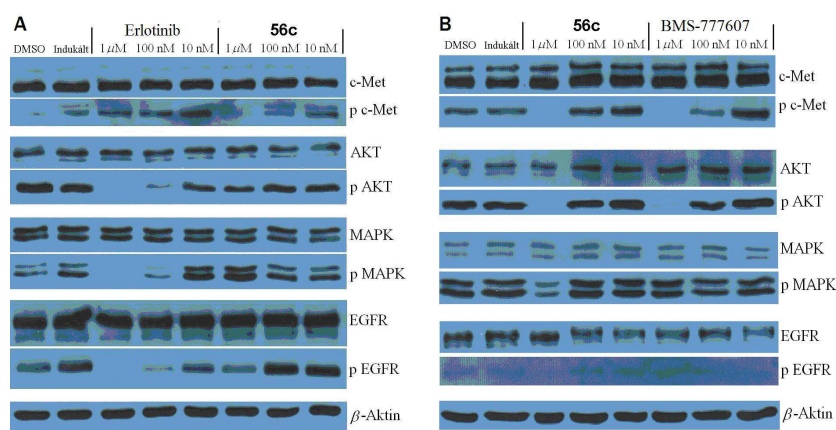
A c-Met és az EGFR gátlóhatás alapján kiválasztottuk a leghatékonyabb vegyületeket, melyeket sejtes vizsgálatnak is alávetettük, a vizsgálatokhoz c-Met (H1993) és EGFR (HCC827, A549, H1975) amplifikált, ill. overexpresszált tüdő-tumor sejt-vonalakat használtunk.

23. táblázat A vegyületek viabilitásra gyakorolt hatása HCC827, A549, H1975, H1193 és NIH3T3 sejt-vonalakon

Vegyület	HCC827 IC ₅₀ (μM)	H1975 IC ₅₀ (μM)	A549 IC ₅₀ (μM)	H1993 IC ₅₀ (μM)	NIH3T3 IC ₅₀ (μM)
53a	5,00	6,90	6,43	5,22	N.A.
53c	>10	8,20	8,20	4,45	N.A.
56d	5,03	4,52	3,92	4,03	N.A.
56a	2,83	6,12	8,85	6,24	2,48
56b	2,50	2,95	3,65	2,69	1,76
56c	1,94	2,30	4,75	1,35	2,35
58	2,82	4,10	4,36	4,00	N.A.

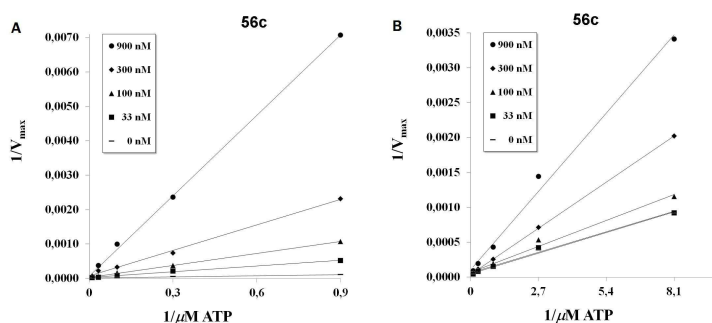
57b	4,61	7,71	6,78	5,03	N.A.
57a	>10	>10	>10	>10	N.A.
erlotinib	0,003	7,49	7,10	2,04	>10
crizotinib	>10	7,55	4,08	0,06	0,41

A leghatékonyabb vegyületekkel (**56a-c**) Western blot analízist végeztünk annak kiderítésére, hogy vajon a vegyületek a sejten belül is gátolják-e a két enzim foszforilációját. A három szulfonamid származék közül csak a 3-tienil származék gátolta számottevően a sejten belüli c-Met és az EGFR foszforilációt és a PI3K-Akt-mTOR, illetve a Ras-Raf-Mek-MAPK jelutak egy-egy tagjának autofoszforilációját. A Western blot analízishez két sejtvonalat, a HCC827-et (EGFR) és a H1993-t (c-Met) választottuk. (25. ábra)



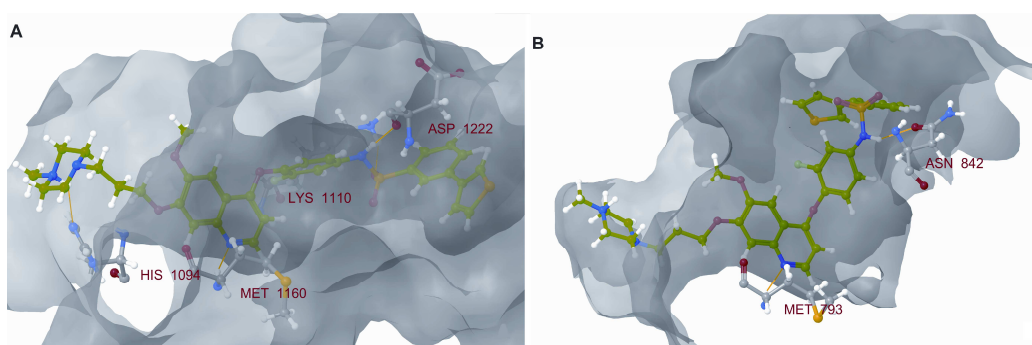
25. ábra A leghatékonyabb vegyület (**56c**) Western blot vizsgálata **A** HCC827 és **B** H1993 sejtvonalon.

A különböző vegyületek kináz enzimhez való kötődésének számos módja van. Egyik csoportjának jellegzetessége az ATP kompetitivitás, melynek eredménye, hogy a vegyület enzimgátlásra gyakorolt hatása az ATP koncentráció csökkenésével nő, ami a Lineweaver-Burk féle „kettős-reciprok” összefüggéssel kimutatható. Az enzimek aktivitását a kiválasztott vegyület különböző ATP és vegyületkoncentráció mellett ábrázolva az adatpontok egyenesre illeszkednek és az origóba tartanak. [98] A vegyületek dokkolási módját *in vitro* vizsgálatokkal is felderítettük és megállapítottuk, hogy az **56c** számú vegyület ATP kompetitív tulajdonságú. (26. ábra) A kötődés pontosabb feltérképezése céljából az inhibitorral kristályosított kinázok röntgenkristallográfiai vizsgálata lenne szükséges.



26. ábra Az **56c** vegyület ATP kompetíciójának vizsgálata.

A vegyület kötődési módját *in silico* módszerrel is modelleztük és mindkét kináz esetén korrelációt és egyben magyarázatot találtunk az ATP kompetitivitásra és az illeszkedés módjára. Az illesztéshez szükséges fehérjék szerkezetét a PDB adatbázisból EGFR (1XKK) és az c-Met (3LQ8) töltöttük le és mindkét kináz esetén ismert klinikai anyagok (foretinib és gefitinib) helyére illesztettük és megtaláltuk a főbb kölcsönhatáshoz szükséges pontokat. A kiemelt vegyület kinolin N atomja hidrogén-hidat képez a c-Met kináz esetén Met₁₁₆₀-nal a „hinge régióban”, míg a szulfonamid csoport a DFG motívummal (Asp₁₂₂₂ és Lys₁₁₁₀) létesít kötést az αC helixhez közel. A hidrofób csoport (tiofén, N-metilpirazol, furán) egy kisebb méretű hidrofób zsebbe illeszkedik közel a DGF a motívumhoz. Az EGFR kináz esetén az a kinolin nitrogén a Met₇₉₃-nal létesít kölcsönhatást hinge-régióánál, míg a szulfonamid-csoport az Asn₈₄₂-vel létesít kötést a DFG motívum mellett. Az oldallánc mindkét kináz esetében hidrogén hidat létesít a kötőhellyel, növelve a molekulák kötődési affinitását. (27. ábra)

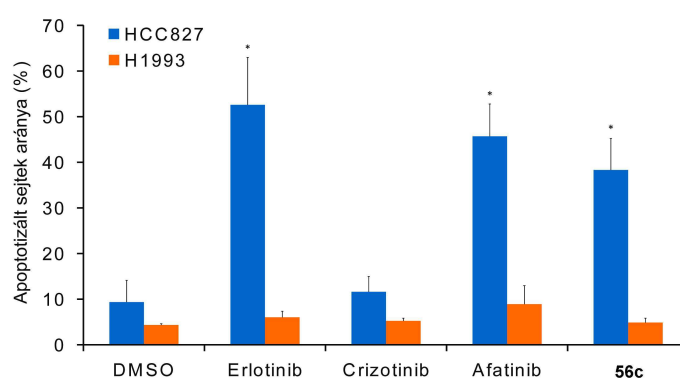


27. ábra *In silico* modellezés során prediktált kötődési módok az EGFR és c-Met kináz ATP kötőhelyén az **56c** számú vegyülettel.

A sejtek viabilitásának csökkenését a pl. a sejtciklus gátlása, programozott sejthalál (apoptózis) vagy esetleg nekrozis is okozhatja így a sejtek viabilitásának gátlása nem ad információt arról, hogy a megfigyelt gátlóhatás milyen típusú folyamat eredménye. A sejtpusztulás típusának felderítése is lényeges a gyógyszerkészítés megítélésének szempontjából, ugyanis ha a sejtek viabilitásának csökkenése nem programozott sejthalál,

hanem nekrozis is kíséri, citotoxikus hatásra utal. Áramlási citometriás mérések (FACS) segítségével megállapítható, hogy a sejt viabilitásának csökkenésében melyik típusú folyamat a meghatározó. Eredményeink alapján, hogy az **56c** számú anyag a reverzibilis (erlotinib) és irreverzibilis (afatinib) EGFR-gátlókkal megegyező mértékben indukált apoptózist HCC827 sejtvonalon. A c-Met amplifikált H1993-as sejtvonal esetén a kiemelt vegyület (**56c**) apoptózis indukáló képessége a referencia vegyületekétől bár kevással maradt el, árnyalja a képet, hogy a referenciaként használt crizotinib sem okozott apoptózist a DMSO kontrollhoz képest (28. ábra)

A crizotinib más kutatócsoport szerint sem okoz számottevő apoptózist ezen a sejtvonalon. [99]

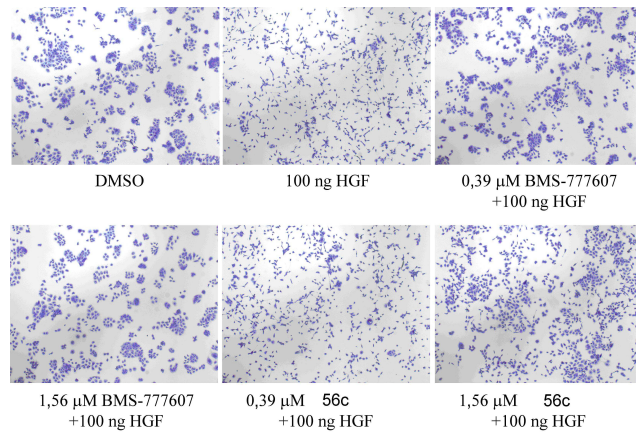


28. ábra Az **56c** apoptózis áramlási citometriás vizsgálata

A **56c** vegyület és három referenciaanyag apoptózis indukáló képessége 1 μ M koncentrációban, 24 óra kezelés mellett két sejtvonalon. Az adatok három független mérés átlagai, a hibásávok a szórást jelölik. * = $p < 0,05$

HGF-indukálta sejt szóródási vizsgálat

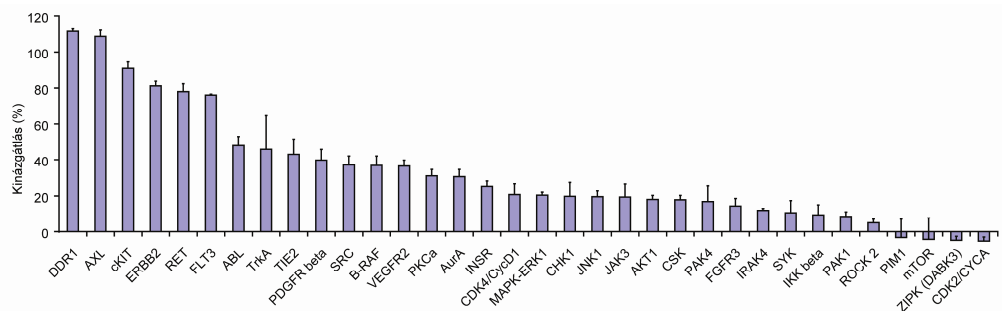
A kiemelt vegyületet (**56c**) DU145 prosztatarák sejteken is vizsgáltuk és azt találtuk, hogy $IC_{50} \sim 1,1 \mu$ M koncentrációban gátolja a HGF-indukálta sejt szóródást. Ez a modell a sejtek mozgékonyaságáról és áttétképző képességéről szolgáltat információt és egyértelműen igazoltuk, hogy az **56c** vegyület gátolja a sejt szóródást. (29. ábra)



29. ábra Az 56c számú vegyület HGF-indukált sejtszóródás gátlása

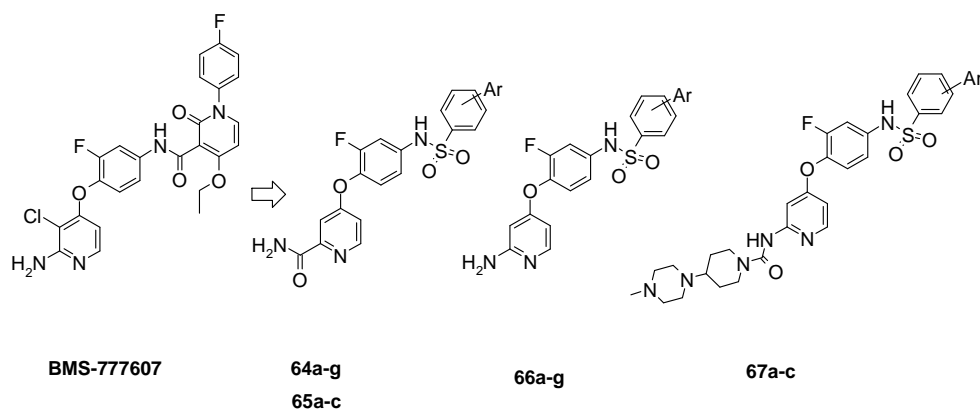
Az esetleges toxikus mellékhatások feltérképezése miatt az 56c vegyületet egy 36 kinázból álló, klinikailag releváns kinázokat tartalmazó panelen vizsgáltuk.

A vizsgálatok szerint, bár a vegyület számos kinázt gátol egyszerre, hat kinázt - DDR1 (111%), AXL (109%), cKIT (91%), ErbB2 (81%), RET (78%) és FLT3 (76%) gátolt 75 % felett, 1 μM vegyület koncentráció esetén, ami a 34a származékhoz képest megnövekedett szelektivitást jelent. (30. ábra)



30. ábra Az 56c vegyület szelektivitási vizsgálata

5.4. 2-Amino-piridin származékok vizsgálata



31. ábra 2-Aminopiridin származékok

Munkám folytatásaként más, a kinolin-vázzal izosztér vagy bioizosztér alapvázal rendelkező vegyületeket is előállítottam. A 4-fenoxipiridin-2-amin vázas vegyületeket a BMS-777607 kódjelű c-Met gátló és a már előzőleg bemutatott N-(4-fenoxipiridin-2-il)piperidin-1-karboxamid vázat tartalmazó golvatinib alapján vegyületeket állítottam elő, melyek *in silico* dokkolás alapján hatékonyak ígértek.

15 db vegyületet szintetizáltam és ezek közül egyik sem mutatta a kívánt gátlóhatást sem c-Met, sem EGFR kinázokon. (24. táblázat)

24. táblázat Amino-pridin és származékainak %-os gátlása 10 μ M és 1 μ M koncentrációban

Vegyület	c-Met (10 μ M) gátlási %	c-Met (1 μ M) gátlási %	EGFR IC ₅₀ (1 μ M)
Piridin-2-karboxamid származékok			
64a	67,2	9,3	>14
64c	-23,1	-16,4	>14
64d	-8,1	-7,1	>14
64b	5,6	1,7	>14
64g	-21,9	-13,0	>14
65a	12,1	9,4	>14
65c	11,6	11,0	>14
65b	3,9	3,4	>14
Piridin-2-amin származékok			
66d	15,4	5,5	>14
66e	5,0	3,4	>14
66f	14,9	7,8	>14
66c	12,1	11,0	>14
66a	7,7	3,4	>14
66g	7,7	2,8	>14
66b	-6,0	11,5	>14

4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-karboxamid származékok

A golvatinib (E7050) klinikai c-Met gátlóban is megtalálható karbamid szerkezeti elemet a 2-aminopiridin származékokra építettem és számítógépes predikcióval két különböző c-Met fehérjébe is illesztettük. A vegyülettípusból 3 db származékot készítettem el, de egyikük sem mutatta a kívánt hatást, bár a **67c** származék jó illeszkedést mutatott.

25. táblázat 4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-karboxamid hatása és dokkolási értékei

Vegyület	c-Met (10 µM) gátlási %	c-Met (1 µM) gátlási %	Illeszkedési érték 3U6I	Illeszkedési érték 3LQ8
golvatinib			-8,610	-11,067
67a	-2,1	-5,4	-8,249	-9,719
67b	18,7	2,8	-7,607	-9,640
67c	12,1	3,4	-6,984	-10,492

5.4 Naftiridin-vázás analógok előállítása

A kinolin-vázzal izosztérnek feltételezett naftiridin-vázat tartalmazó származékokat is előállítottam és vizsgáltam, hogy a gyűrű változtatása milyen változást okoz a c-Met gátló hatásban. Előzetes vizsgálatok előállítottam az AMG-458 kinolinvázás c-Met gátló 1,5-naftiridin és 1,6-naftiridin analógjait és megállapítottam, hogy a naftiridin származékok közül a 7-metoxi-1,5-naftiridin váz mutatott a kinolin vázzal hasonló gátlóhatást c-Met kinázon.

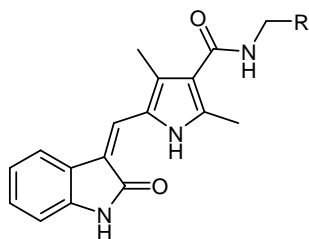
26. táblázat A naftiridin vázas származékok hatása

Vegyület	c-Met IC ₅₀ (µM)	Illeszkedési érték 3U6I	Illeszkedési érték 3LQ8
45a	0,056	-11,334	-11,606
72d	0,442	-10,602	-8,11
72a	0,032	-4,634	-3,998
72b	>10	-10,602	-8,118
72c	>10	-10,594	-7,841
85	>10	Nincs illeszkedés	-10,415

5.6. Platina hordozóhoz köthető származékok előállítása és vizsgálata

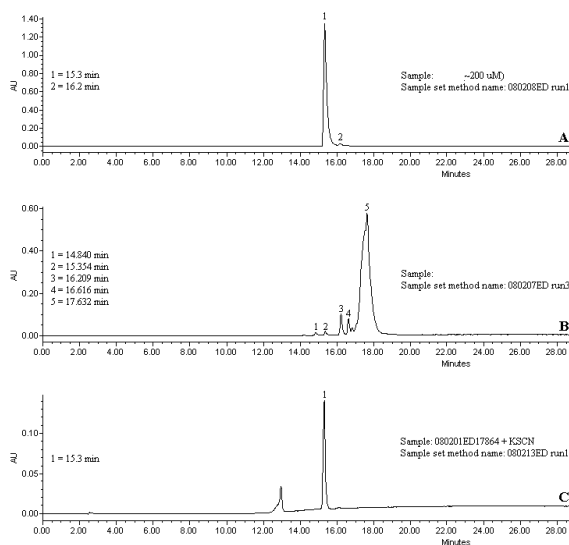
A platina hordozóhoz köthető sunitinib analógok vizsgálatához néhány származékot állítottam elő. Társ-kutatócsoporthoz vizsgálta a Pt-nitrogén kötése erősséget, majd a komplex bomlását. Az előállított származékok közül, a piridin származékokkal volt a ULSTM-sel történő kapcsolás a leghatékonyabb. A **27a** szulfoxid és **27b** szulfon származékokat nem sikerült a Pt-hordozóhoz kötni, míg a tiol származék **26c** túl erős kovalens kötéssel kötődött a hordozóhoz és nem lehetett Pt-kompleket kálium-rodaniddal bontani, ezért munkám folytatásaként a piridin származékokra fókuszáltam.

27. táblázat Piridingyűrűt tartalmazó platinához köthető származékok



Vegyület száma	26a	26b	26c	27a	27b
R					
Becsült pKa	5,14	2,35	-	-	-

A nitrogének bázicitását az ACD LogP programmal becsültem meg. A sejtes vizsgálatokban a **26a** származék felelt meg a legjobban az elvárásainknak. A komplex-képződési reakció is jó termeléssel (56 %), illetve kálium-rodanidos hasítás is sikeres volt. A komplex-képzési reakciót és analitikai követését az Utrechti Egyetemen (Utrecht University) végezték.

32. ábra A **26a** származék ULS™-hez kötése és hasítása

6. Megbeszélés

Kutatómunkám célja, hogy a szakirodalomban új c-Met és EGFR kinázokat is gátló vegyületeket állítsak elő, továbbá az előállított vegyületek biológiai hatását enzimes és sejtes rendszerekben tanulmányozzuk. Amint az irodalmi bevezetésben ismertetésre került, a két kináz szerkezetileg jelentős mértékben különbözik, ezért a fő stratégia az volt, hogy olyan multikináz inhibitorokat találjak, melyek mindkét kinázt mikromol alatti IC_{50} hatékonysággal gátolják.

Doktori munkám első fázisában olyan vegyületcsaládokat kerestünk, melyek elsősorban c-Met gátló hatással rendelkeznek, mivel az eddig ismert c-Met gátlók közül számos különböző struktúrájú széles spektrumú vegyület található. A fent említett szerkezet alapeleme a 3-[(3,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-il)metilidén]-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-on váz, melyet a megfelelő indol-2-on és a pirrol-aldehid származék kondenzációs reakcióval állítható elő irodalmi leírás alapján. A vegyületcsalád nem ismeretlen a klinikai alkalmazásban levő gyógyszerek között, a Sutent® (sunitinib-maleát) is tartalmazza a vázat, azonban nem c-Met hanem FLT3 gátlóként, RRC (renal cell carcinoma – vese sejt karcinóma) és imatinib-rezisztens GIST (gastrointestinal stromal tumor) tumorok ellen. [100-101]

Az indol-2-on szerkezeten a következő változtatásokat végeztem:

- a., az 5-ös helyzetben a szulfonamid csoport cseréje 5-karboxamid csoportra
- b., a pirrol-rész 3 és 5-ös helyzetű alkilcsoportjait (metil, izopropil)
- c., pirrol-karboxamid részét. (alifás, ciklikus aminok)

Munkám kezdetekor a legismertebb vegyületek a SU11274 és a PHA665752 indol-2-on vázas c-Met gátlók voltak, melyek szubmikromoláris IC_{50} -nel rendelkeztek. Előállítottam a SU11274 c-Met gátló vegyületet, mely köré fókuszált vegyülettárat készítettem, kutatócsoportunk pedig enzimes vizsgálatoknak vetette alá. A SU11274 nem bizonyult olyan hatékony gátlószernek, mint amilyenek a szakirodalom írta, (20-40 nM vs. 1 μ M) míg a PHA-665752 az irodalomban közölt IC_{50} értéket mutatta. Vegyületeink közül csak a referencia vegyületek gátolták a c-Met kinázt míg az EGFR gátló hatással nem rendelkező a vegyülettár egyik tagja sem.

6.1. 4-fenoxikinolin vázas vegyületek

Antipirin-karboxamid csoportot tartalmazó vegyületek

A kinolin vázas vegyületek népszerű csoportját képezik a c-Met gátlást célzó vegyületeknek, összesen hét molekula van klinikai fejlesztés alatt. A klinikai fejlesztés alatt álló molekularészek (három szénatom hosszúságú oldallánc és az antipirinsav-amid szerkezeti elem) kombinálásával rendkívül hatékony (c-Met $IC_{50} = 5-20$ nM) c-Met gátló vegyületeket (**34a-d**) sikerült fejleszteni, melyek H1993 sejttes vizsgálatokban is nanomólos tartományban (Met $IC_{50} = 5-70$ nM) hatásosak. E vegyületek esetén is a három szénlánc hosszúságú, 1-metilpiperazint (**34b**) tartalmazó vegyület volt a leghatásosabb. Erős toxicitásra utalt, hogy a vegyületek a nem-tumoros kontrollként használt NIH3T3 sejtvonal életképességét is erősen gátolták.

Aromás szulfonamidok szerkezet-hatás összefüggése

Az *in silico* illesztés alapján a hidrofób csoport cseréje biaril-szulfonamid csoportra gyümölcsöző elképzelésnek bizonyult és bár csökkent a c-Met gátló hatás, sikerült egy olyan molekula részletet találni, mely az EGFR kináz hidrofób zsebébe is illeszkedik.

A vegyületek előállítására szintén leírt módszerekkel 7 lépésben történt, a heterociklusos boronsavakkal történő kapcsolás esetén reakcióidőt és az oldószerigényt jelentősen lecsökkentette a mikrohullámú reaktor használata. (20-30 perc)

A biológiai eredmények alapján a következő megállapításokat tehetjük:

a., szulfonamid rész cserélhető az eddig ismert c-Met gátló vegyületek N-fenilmalonamid motívummal, mely a c-Met gátló hidrofób csoportjában található meg és esszenciális az EGFR gátló hatás is szempontjából. Bár az antipirin-savamid szerkezeti elemet tartalmazó vegyületek a c-Met kinázt rendkívül hatékonyan gátolják, a vegyületek EGFR kináz ellen hatástalanok.

b. a 3 szénatomot tartalmazó oldallánc megléte kulcsfontosságú mindkét kináz elleni hatás szempontjából (**52a** vs. **56c**)

c. az oldallánc hosszúsága és minősége is nagyban befolyásolja a c-Met és az EGFR gátló hatás mértékét, három szénatom hosszúságú 3-(4-metilpiperazin-1-il)propán-1-ol megléte felelős a kettős gátló hatásért. A leghatékonyabb vegyületeknek az **56a-c** származékok mutatkoztak az enzimes vizsgálatokban, melyeket további sejttes vizsgálatoknak vetettünk alá.

Vegyület	c-Met IC ₅₀ (μM)	EGFRwt IC ₅₀ (μM)	EGFR ^{L858R} IC ₅₀ (μM)	HCC827 IC ₅₀ (μM)	H1993 IC ₅₀ (μM)
Oldallánc nélküli származékok					
50a	>10	>10	>10	>10	N.A.
50c	>10	>10	>10	>10	N.A.
52a	>10	>10	>10	>10	N.A.
Morfolint tartalmazó származékok					
53a	1,719	1,371	1,969	5,00	5,22
53c	0,978	3,863	2,895	>10	4,45
1-metilpiperazint tartalmazó származékok					
56a	0,564	0,084	0,369	2,83	2,48
56b	1,048	0,168	0,283	2,50	1,76
56c	0,398	0,094	0,310	1,940	1,35

27. táblázat A kinolinvázis vegyületek összehasonlítása

Aromás szulfonamidok biokémiai jellemzése

A vegyületeket először enzimes vizsgálatoknak vetettük alá, majd leghatékonyabbnak talált vegyületeket sejtes rendszerben vizsgáltuk, referencia vegyületként klinikai fejlesztés alatt álló c-Met gátlókat (crizotinib, BMS-777607) használva. A sejtes vizsgálatok alapján megállapíthatjuk, hogy az **56c** 3-tienil vegyület gátolta a legerősebben mindkét kinázt és a sejtes hatás alapján is a legjobbnak bizonyult, továbbá a nem-tumoros kontrollként használt NIH3T3 sejt vonal viabilitását sem csökkentette olyan mértékben, mint a **34a-d** antipirinsavamid származékok.

A Western blot analízis egyértelműen igazolta, hogy a vegyület két sejt vonalon (HCC827 és H1993 sejt vonalon) is gátolta a PI3K-Akt-mTOR és a Ras-Raf-Mek-MAPK kináz jelutat. Az ATP kompetitivitás vizsgálattal sikerült kimutatni, hogy a vegyület ATP kompetitív tulajdonságú, ami megerősíti azt az elképzelést, hogy a számítógépes illesztést az ATP kötőhelyre végezzük, bár a kevert kinetikájú kötődést nem zárja ki.

A kiemelt vegyületet FACS és kináz szelektivitási vizsgálatnak is alávetettük. A FACS vizsgálat azt mutatta, hogy a leghatékonyabb vegyület a HCC827-es sejt vonalon az erlotinibbel és az irreverzibilis EGFR gátló afatinibbel hasonló mértékű programozott sejthalált (apoptózist) okozott. A vegyület szelektivitását tekintve a cél kinázokon kívül a DDR1 (111%), AXL (109%), c-Kit (91%), ErbB2 (81%), RET (78%) és FLT3 (76%) kinázokat gátolta 50%-nál nagyobb mértékben.

6.2. 4-fenoxipiridin-2-amin származékok

A golvatinib, mely a foretinibhez hasonlóan tartalmazza az *N*-(4-hidroxifenil)-*N'*-fenilciklopropán-1,1-dikarboxamid molekularészt, szintén alkalmas alapváznak tűnt, arra hogy a karboxamid részt szulfonamiddal helyettesítve a kinolin szériához hasonlóan nemcsak c-Met, hanem EGFR kinázok ellen is hatékony vegyületeket kapjunk. A vegyületek előállítása irodalmi leírás szerint történt, az 2-aminopiridin származékok 6 lépésben, míg az karbamid funkció kialakítása 2 lépéssel növelte meg a szintézisút hosszát.

Az *in silico* dokkolás adatok ellenére az elkészült vegyületek nem mutattak sem c-Met, sem EGFR gátló hatást, ezért sejtes vizsgálatoknak sem vetettük alá.

6.3. 1,5-naftiridin és 1,6-naftiridin származékok előállítása

Az előzetes eredmények alapján kézenfekvőnek tűnt, hogy kinolin alapváz más kondenzált biciklusos szerkezetekkel is helyettesíthető. A dokkolási eredményeink alapján a 1,5 illetve 1,6-naftiridin származékok is alkalmasnak tűntek, ezért e vegyülettípusokból is állítottam elő.

Első megközelítésként az AMG-458 számú c-Met gátló antipirinsav analógokat állítottam elő és vizsgáltuk a c-Met gátló hatást, majd megállapítottuk, hogy a 7-metoxi származék (**72a**) hasonlóan hatékony (c-Met IC₅₀ = 32 nM), mint annak kinolin analógja, míg a 6-os helyzetű metoxi csoport (**72d**) drasztikusan (1 nagyságrenddel) rontotta a hatást. Kiindulva a kedvező enzimes eredményekből és a számítógépes illesztésből 3-hidroxipiridinből előállítottam 12 lépésben az oldalláncot tartalmazó tartalmazó **85** származékot, azonban ennek hatása messze elmaradt a várt hatástól.

6.4. Platinához köthető származékok

Elképzelésünk szerint a piridin nitrogén komplexáló képességét befolyásolva előlíthatóak olyan származékok, melyek alkalmasak ULSTM konjugátum előállítására. A tioéterről (**26c**), majd ezt szulfoná (**27a**) és szulfoxiddá (**27b**) alakított származékokról megállapíthatjuk, hogy nem alkalmasak biokonjugátumok készítésére. A piridin gyűrűt tartalmazó származékok beváltották a hozzájuk fűzött reményeket, a biokonjugátum képzés szempontjából a legideálisabb a **26a** származék bizonyult, azonban ez a származék is rossz oldhatósági tulajdonsággal rendelkezik. Módosított lizozimhoz (N-acetilmuramid glikánhidroláz enzim) kötött származéka 28-szoros dúsulást mutatott a HK2 immortalizált vesetubulus sejtekben, ami a koncepció igazolását is jelenti. [102]

7. Következtetések

A doktori munkám során, racionális hatóanyag kutatás eszközeit használva állítottam elő olyan molekulákat, melyek két klinikailag releváns célpont, a c-Met, mind az EGFR kináz ellen is hatékonyak. A sejtes és enzimes mérések validálásához referenciaként használt vegyületekre is szükség volt, ezért a munkám kezdetekor még kereskedelemben nem kapható c-Met gátló vegyületeket (SU11274 1,1 gramm és foretinib 14 mg) előállítottam. E szerkezetekből kiindulva elkészített fókuszált vegyülettárakat is készítettem, melyekből nyert biológiai eredmények alapján, új származékokat terveztem, továbbá a c-Met gátló molekularészek kombinálásával rendkívül hatékony c-Met gátló vegyületeket állítottam elő.

A SU11274 indol-2-on vázat tartalmazó c-Met gátló köré tervezett vegyülettár egyik tagja sem gátolta egyszerre mindkét kinázt, sőt a módosítás a c-Met gátló hatást is drámaian csökkentette. Az 5-ös helyzetű szulfonamid karboxamidra történő cseréje nem hozott javulást a két kináz gátlásában.

A szerkezeti vázak közül a 6-os és 7-es helyzetben helyettesített kinolin származékok váltották be a hozzájuk fűződő reményeket, míg az indol-2-on és a 4-fenoxipiridin-2-amin alapváz analógok teljesen hatástalanok voltak. Sikeresen előállítottam kinolin vázzal izosztér 1,5- illetve 1,6-naftiridin vázas vegyületeket, de csak az 1,5-naftiridin vázas, ismert c-Met gátló vegyület szerkezeti elemeit tartalmazó vegyületek mutattak erős c-Met gátló hatást. A kinolin-vázás vegyületek alapján tervezett 1,6-naftiridin-vázás vegyületek sem váltották be a hozzájuk fűzött reményeket.

A leghatékonyabb vegyület biológiai jellemzése során elmondhatjuk, hogy sikerült olyan molekulát fejleszteni, amelyik mind a két kinázt mikromol alatti IC_{50} értékkel gátolja. A vegyület csökkentette mindkét kináz autofoszforilációját a sejtes (H1993 és HCC827) modellekben, továbbá a HCC827 sejtvonalon programozott sejthalált indukált, míg a H1993 sejtvonalon a referencia vegyülethez (crizotinib) hasonló, kismértékű apoptózist okozott.

Az fenti eredményeket figyelembe véve a vegyületcsalád alkalmas arra, hogy még hatékonyabb EGFR/c-Met kettősgátlók fejlesztésének kiindulási molekulája legyen rákellenes gyógyszerek fejlesztéséhez.

8. Összefoglalás

Doktoranduszi kutatómunkám célja volt, hogy szakirodalomban ezidáig ismeretlen c-Met és EGFR kinázt egyaránt gátló multikináz inhibitorokat állítottam elő. A hatékony vegyületek tervezéséhez első lépésként fókuszált vegyülettárakat készítettem, majd ezek vizsgálatából származó adatokra épülő *in silico* számításokat felhasználva, terveztem újabb származékokat. Kutatócsoportunk, illetve pályázatok keretében együttműködő más kutatócsoportok az előállított vegyületeket elsősorban c-Met (H1993) illetve EGFR expresszázó tumorsejtonalakon (HCC827, A431, H1975) vizsgálták, továbbá a hatékony vegyületeket nemcsak tumor, hanem más jeltovábbítási betegségek ellen is tesztelték.

A vizsgálatok elvégzéséhez és az eredmények validálásához szükség volt a jelenleg ismert klinikai anyagok szintézisére is, ezért két különböző kémiai szerkezetű, klinika I. és II. fázisban levő, a doktori munkám kezdetekor a kereskedelemben még nem elérhető c-Met gátlókat (SU11274, foretinib) is előállítottam.

Céлом volt, hogy ezeket a kémiai szerkezeteket felhasználva először szintetizáljak olyan vegyületeket, melyek a c-Met és EGFR kinázt szubmikromolárisan gátolják, törekedve a minnél ideálisabb célfehérjék iránti szelektivitásra, alacsonyabb toxicitásra és kedvező oldhatósági tulajdonságokra. A korábbi kutatási eredményeket is figyelembe véve, más kémiai szerkezeteket előállítottam az *in silico* illesztést és predikciókat figyelembe véve. Tevékenységem során négy különböző kémiai szerkezetet (3-(1*H*-pirrol-2-il-metilidén)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-on, 4-fenoxikinolin, 4-fenoxipiridin-2-amin és 4-fenoxi-1,5-naftiridin) is megvizsgáltam, melyek közül a 4-fenoxikinolin vázat tartalmazó származékok esetén sikerült mindkét kinázt gátló vegyületet fejleszteni. Munkám eredményeként a szakirodalomban először sikerült EGFR/c-Met kettős gátló hatású molekulákat előállítanom, melyeket vizsgálva megállapíthatjuk, hogy a klinikailag releváns sejtvonalakban gátolják a c-Met és az EGFR autofoszforilációját és programozott sejthalállal elpusztítja a tumor sejteket. A (3-(1*H*-pirrol-2-il-metilidén)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-on vázat tartalmazó molekulacsalád gyógyszerjelölt molekulájából olyan származékot is sikerült előállítanom, mely platina hordozóhoz (ULSTM) kapcsolható és ezért farmakológiai szempontból célzott terápiára ígéretes gyógyszerjelölt molekula.

9. Summary

My doctoral thesis was aimed to design and synthesize multikinase inhibitors of both c-Met and EGFR kinases which were previously unknown in the literature. To design of effective compounds as a first step we tested focused compound libraries which were built on *in silico* calculations. The prepared compounds have been tested by our research group and collaborating groups in frame of international grants on H1993 expressed c-Met and HCC827, A431, H1975 expressed EGFR, furthermore the effective compounds have been examined not against tumor cell lines, but against other signal transduction-related diseases.

To set up the measurements and to validate the results it was necessary to synthesize known candidate compounds which have been under clinical trials. For this reason I prepared two c-Met inhibitors (SU11274, foretinib) with divergent chemical structures, which were under clinical trials and were not commercial available in the beginning of my research.

My aim was to utilize these chemical structures to develop those compounds which inhibits c-Met and EGFR kinases in submicromolar range, aiming to optimize more favorable kinase selectivity, lower cytotoxicity and better solubility. Based on the former results I synthesized and we examined four divergent chemical structures containing (3Z)-3-[(1H-pyrrol-2-yl)methylidene]-1,3-dihydro-2H-indol-2-one, 4-phenoxyquinoline, 4-phenoxy-pyridine-2-amine and 1,5-naphthyridine scaffold and from these structures only the 4-phenoxyquinoline-based compounds showed c-Met and EGFR inhibitory activity. As result of my work I managed to develop such compounds which inhibit both kinase in nanomolar range and inhibit the autophosphorylation of both kinases in clinically relevant tumor cell lines (HCC827 and H1993) in addition it induced apoptosis (programmed cell death) on HCC827.

During my scientific work such derivatives have been managed to synthesize which are suitable to link to platinum-based carrier (ULSTM) to be effective against renal fibrosis, that is why such compounds which contains (3Z)-3-[(1H-pyrrol-2-yl)methylidene]-1,3-dihydro-2H-indol-2-one scaffold were aimed to prepare which can be linked to platinum-carriers.

10. Irodalomjegyzék

- [1] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. (2013) Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 63 (1):11-30.
- [2] Tompa Anna. (2011) Daganatos betegségek előfordulása, a hazai és nemzetközi helyzet ismertetése. *Magy Tud*, 172 (2):1333-1343.
- [3] Dempke WC, Suto T, Reck M., (2010) Targeted therapies for non-small cell lung cancer, *Lung Cancer*, 67 (3):257-74.
- [4] Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, Zhou S, Diaz LA Jr, Kinzler KW. (2013) Cancer genome landscapes. *Science*, 339 (6127):1546-58.
- [5] Scheeff, Eric D.; Bourne, Philip E. (2005) Structural Evolution of the Protein Kinase–Like Superfamily. *PLoS Comput Biol*, 1:(5).
- [6] Manning G, Whyte DB, Martinez R, Hunter T, Sudarsanam S. (2002) The protein kinase complement of the human genome. *Science*, 298 (5600):1912-1934.
- [7] Cooper CS, Park M, Blair DG, Tainsky MA, Huebner K, Croce CM, Vande Woude GF. (1984) Molecular cloning of a new transforming gene from a chemically transformed human cell line. *Nature*, 311 (5981):29-33.
- [8] Bottaro DP, Rubin JS, Faletto DL, Chan AM, Kmiecik TE, Vande Woude GF, Aaronson SA (1991) Identification of the hepatocyte growth factor receptor as the met proto-oncogene product". *Science*, 251 (4995): 802–4.
- [9] Stella MC, Comoglio PM. (1999) HGF: a multifunctional growth factor controlling cell scattering. *Int J Biochem Cell Biol*, 31 (12):1357-62.
- [10] Birchmeier C, Birchmeier W, Gherardi E, Vande Woude GF. (2003) Met, metastasis, motility and more. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 4 (12):915-25.
- [11] Di Renzo MF, Narsimhan RP, Olivero M, Bretti S, Giordano S, Medico E, Gaglia P, Zara P, Comoglio PM. (1991) Expression of the Met/HGF receptor in normal and neoplastic human tissues. *Oncogene*, 6 (11):1997-2003.
- [12] Giebeler A, Boeschoten MV, Klein C, Borowiak M, Birchmeier C, Gassler N, Wasmuth HE, Müller M, Trautwein C, Streetz KL. (2009) c-Met confers protection against chronic liver

- tissue damage and fibrosis progression after bile duct ligation in mice. *Gastroenterology*, 137 (1):297-308.
- [13] Liu X, Newton RC, Scherle PA. Development of c-MET pathway inhibitors. (2011) *Expert Opin Investig Drugs* 20 (9):1225-41.
- [14] Christensen JG, Burrows J, Salgia R. (2005) c-Met as a target for human cancer and characterization of inhibitors for therapeutic intervention. *Cancer Lett.* 225 (1):1-26.
- [15] Dong G, Chen Z, Li ZY, Yeh NT, Bancroft CC, Van Waes C. (2001) Hepatocyte growth factor/scatter factor-induced activation of MEK and PI3K signal pathways contributes to expression of proangiogenic cytokines interleukin-8 and vascular endothelial growth factor in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Res*, 61 (15):5911-8.
- [16] Feng Y, Thiagarajan PS, Ma PC. (2012) MET signaling: novel targeted inhibition and its clinical development in lung cancer. *J Thorac Oncol*, 7 (2):459-67.
- [17] Fram ST, Wells CM, Jons GE. HGF-induced DU145 cell scatter assay. (2011) *Methods Mol Biol*, 769 31–40.
- [18] Furlan A, Colombo F, Kover, A, Issaly N, Tintori C, Angeli L, Leroux V, Letard S, Amat M, Asses Y, Maigret B, Dubreuil P, Botta M, Dono R, Bosch J, Piccolo O, Passarella D, Maina F. (2012) Identification of new aminoacid amides containing the imidazo[2,1-b]benzothiazol-2-ylphenyl moiety as inhibitors of tumorigenesis by oncogenic Met signaling. *Eur J Med Chem*, 47 (1):239–254.
- [19] Underiner TL, Herbertz T, Miknyoczki SJ. Discovery of small molecule c-Met inhibitors: Evolution and profiles of clinical candidates. (2010) *Anticancer Agents Med Chem*, 10 (1):7-27.
- [20] Schiering N, Knapp S, Marconi M, Flocco MM, Cui J, Perego R, Rusconi L, Cristiani C. (2003) Crystal structure of the tyrosine kinase domain of the hepatocyte growth factor receptor c-Met and its complex with the microbial alkaloid K-252a, *Proc Natl Acad Sci*, 100 12654–12659.
- [21] Yang Y, Wislez M, Fujimoto N, Prudkin L, Izzo JG, Uno F, Ji L, Hanna AE, Langley RR, Liu D, Johnson FM, Wistuba I, Kurie JM. (2008) A selective small molecule inhibitor of c-Met, PHA-665752, reverses lung premalignancy induced by mutant K-ras. *Mol Cancer Ther*, 7 (4):952-60.

- [22] Kenessey I, Keszthelyi M, Krámer Z, Berta J, Adám A, Dobos J, Mildner M, Flachner B, Cseh S, Barna G, Szokol B, Orfi L, Kéri G, Döme B, Klepetko W, Tímár J, Tóvári J. (2010) Inhibition of c-Met with the specific small molecule tyrosine kinase inhibitor SU11274 decreases growth and metastasis formation of experimental human melanoma. *Curr Cancer Drug Targets*, 10(3):332-42.
- [23] Zhang HT, Wang L, Ai J, Chen Y, He CX, Ji YC, Huang M, Yang JY, Zhang A, Ding J, Geng MY. (2014) SOMG-833, a novel, selective c-MET inhibitor, blocks c-MET dependent neoplastic effects and exerts antitumor activity. *J Pharmacol Exp Ther*, 350 (1):36-45.
- [24] Zificsak CA, Theroff JP, Aimon LD, Albom MS, Angeles TS, Brown RA, Galinis D, Grobelny JV, Herbertz T, Husten J, Kocsis LS, LoSardo C, Miknyoczki SJ, Murthy S, Rolon-Steele D, Underiner TL, Wells-Knecht KJ, Worrell CS, Zeigler KS, Dorsey BD. (2011) 2,4-Diaminopyrimidin inhibitors of c-Met kinase bearing benzoxazepine anilins. *Bioorg Med Chem Lett*, 21 (2):660-3.
- [25] Schroeder GM, Chen XT, Williams DK, Nirschl DS, Cai ZW, Wei D, Tokarski JS, An Y, Sack J, Chen Z, Huynh T, Vaccaro W, Poss M, Wautlet B, Gullo-Brown J, Kellar K, Manne V, Hunt JT, Wong TW, Lombardo LJ, Fagnoli J, Borzilleri RM. Identification of pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-based inhibitors of Met kinase. (2008) *Bioorg Med Chem Lett*, 18(6):1945-51.
- [26] Porter J, Lumb S, Franklin RJ, Gascon-Simorte JM, Calmiano M, Riche KL, Lallemand B, Keyaerts J, Edwards H, Malony A, Delgado J, King L, Foley A, Lecomte F, Reuberson J, Meier C, Batchelor M. (2009) Discovery of 4-azaindoles as novel inhibitors of c-Met kinase. *Bioorg Med Chem Lett*, 19 (10):2780-4
- [27] Harris RC, Chung E, Coffey RJ., EGF receptor ligands. (2003) *Exp Cell Res*, 284 (1):2-13.
- [28] Reiter JL, Threadgill DW, Eley GD, Strunk KE, Danielsen AJ, Sinclair CS, Pearsall RS, Green PJ, Yee D, Lampland AL, Balasubramaniam S, Crossley TD, Magnuson TR, James CD, Maihle NJ. (2001) Comparative genomic sequence analysis and isolation of human and mouse alternative EGFR transcripts encoding truncated receptor isoforms. *Genomics*, 71(1):1-20.
- [29] Carpenter G, Cohen S. Epidermal growth factor. (1991) *J. Biol Chem*, 265 (14):7709-12.

- [30] Browne CA. Epidermal growth factor and transforming growth factor alpha. Baillieres Clin Endocrinol Metab, 5 (4):553-69.
- [31] Lemmon MA, Bu Z, Ladbury JE, Zhou M, Pinchasi D, Lax I, Engelman DM, Schlessinger J. (1997) Two EGF molecules contribute additively to stabilization of the EGFR dimer. EMBO J, 16 (2):281-94.
- [32] Dreux AC, Lamb DJ, Modjtahedi H, Ferns GA. (2006) The epidermal growth factor receptors and their family of ligands: their putative role in atherogenesis. Atherosclerosis, 186 (1):38-53.
- [33] Ge G, Wu J, Wang Y, Lin Q. Activation mechanism of solubilized epidermal growth factor receptor tyrosine kinase. (2002) Biochem Biophys Res Commun, 290 (3):914-20.
- [34] Tanner KG, Kyte J. (1999) Dimerization of the extracellular domain of the receptor for epidermal growth factor containing the membrane-spanning segment in response to treatment with epidermal growth factor. J Biol Chem, 274 (50):35985-90.
- [35] Han C, Wan L, Ji H, Ding K, Huang Z, Lai Y, Peng Z, Zhang Y. (2014) Eur J Med Chem, 77:75-83.
- [36] Tan F, Shen X, Wang D, Xie G, Zhang X, Ding L, Hu Y, He W, Wang Y, Wang Y. (2012) Icotinib (BPI-2009H), a novel EGFR tyrosine kinase inhibitor, displays potent efficacy in preclinical studies. Lung Cancer, 76(2):177-82
- [37] Sgambato A, Casaluca F, Maion P, Rossi A, Rossi E, Napolitano A, Palazzolo G, Bareschino MA, Schettino C, Sacco PC, Ciardiello F, Gridelli C. (2012) The role of EGFR tyrosine kinase inhibitors in the first-line treatment of advanced non small cell lung cancer patients harboring EGFR mutation. Curr Med Chem, 19 (20):3337-52.
- [38] Peter S. Hammerman, Pasi A. Jänne, and Bruce E. Johnson. (2009) Resistance to Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer Clin Cancer Res, 15 (24):7502-7509.
- [39] Pao W, Miller VA. (2009) Epidermal growth factor receptor mutations, small-molecule kinase inhibitors, and non-small-cell lung cancer: current knowledge and future directions. J Clin Oncol, 23 (11):2556-68.
- [40] Wang SE, Narasanna A, Perez-Torres M, Xiang B, Wu FY, Yang S, Carpenter G, Gazdar AF, Muthuswamy SK, Arteaga CL. (2006) HER2 kinase domain mutation results in

constitutive phosphorylation and activation of HER2 and EGFR and resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Cell*, 10(1):25-38.

[41] Greulich H, Chen TH, Feng W, Jänne PA, Alvarez JV, Zappaterra M, Bulmer SE, Frank DA, Hahn WC, Sellers WR, Meyerson M. 2005 Oncogenic transformation by inhibitor-sensitive and -resistant EGFR mutants. *PLoS Med*, 2 (11):e313.

[42] Sawai A, Chandarlapaty S, Greulich H, Gonn M, Ye Q, Arteaga CL, Sellers W, Rosen N, Solit DB. (2008) Inhibition of Hsp90 down-regulates mutant epidermal growth factor receptor (EGFR) expression and sensitizes EGFR mutant tumors to paclitaxel. *Cancer Res*, 68(2):589-96.

[43] Smit VT, Boot AJ, Smits AM, Fleuren GJ, Cornelisse CJ, Bos JL. (1988) KRAS codon 12 mutations occur very frequently in pancreatic adenocarcinomas. *Nucleic Acids Res*, (16):7773-82.

[44] Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, Jänne PA, Kocher O, Meyerson M, Johnson BE, Eck MJ, Tenen DG, Halmos B. (2005) EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*, 352 (8):786-92.

[45] Kosaka T, Yatabe Y, Endoh H, Yoshida K, Hida T, Tsuboi M, Tada H, Kuwano H, Mitsudomi T. (2006) Analysis of epidermal growth factor receptor gene mutation in patients with non-small cell lung cancer and acquired resistance to gefitinib. *Clin Cancer Res*, 12 (19):5764-9.

[46] Balak MN, Gong Y, Riely GJ, Somwar R, Li AR, Zakowski MF, Chiang A, Yang G, Ouerfelli O, Kris MG, Ladanyi M, Miller VA, Pao W. (2006) Novel D761Y and common secondary T790M mutations in epidermal growth factor receptor-mutant lung adenocarcinomas with acquired resistance to kinase inhibitors. *Clin Cancer Res*, 12 (21):6494-501.

[47] Pao W, Miller VA, Politi KA, Riely GJ, Somwar R, Zakowski MF, Kris MG, Varmus H. (2005) Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. *PLoS Med*, 2 (3):e73.

[48] Yun CH, Mengwasser KE, Toms AV, Woo MS, Greulich H, Wong KK, Meyerson M, Eck MJ. (2008) The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP. *Proc Natl Acad Sci*, 105 (6):2070-5.

- [49] Kwak EL, Sordella R, Bell DW, Godin-Heymann N, Okimoto RA, Brannigan BW, Harris PL, Driscoll DR, Fidias P, Lynch TJ, Rabindran SK, McGinnis JP, Wissner A, Sharma SV, Isselbacher KJ, Settleman J, Haber DA. (2005) Irreversible inhibitors of the EGF receptor may circumvent acquired resistance to gefitinib. *Proc Natl Acad Sci*, 102 (21):7665-70
- [50] Engelman JA, Zejnullahu K, Gale CM, Lifshits E, Gonzales AJ, Shimamura T, Zhao F, Vincent PW, Naumov GN, Bradner JE, Althaus IW, Gandhi L, Shapiro GI, Nelson JM, Heymach JV, Meyerson M, Wong KK, Jänne PA. (2007) PF00299804, an irreversible pan-ERBB inhibitor, is effective in lung cancer models with EGFR and ERBB2 mutations that are resistant to gefitinib. *Cancer Res*, 67 (24):11924-32.
- [51] Nguyen KS, Kobayashi S, Costa DB. Acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancers dependent on the epidermal growth factor receptor pathway. (2009) *Clin Lung Cancer*, 10 (4):281-9
- [52] Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, Song Y, Hiland C, Park JO, Lindeman N, Gale CM, Zhao X, Christensen J, Kosaka T, Holmes AJ, Rogers AM, Cappuzzo F, Mok T, Lee C, Johnson BE, Cantley LC, Jänne PA. (2007) MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science* 316 (5827):1039-43.
- [53] Arteaga CL. (2007) HER3 and mutant EGFR meet MET. *Nat Med*, 13 (6):675-7.
- [54] Tanizaki J, Okamoto I, Sakai K, Nakagawa K. (2011) Differential roles of trans-phosphorylated EGFR, HER2, HER3, and RET as heterodimerisation partners of MET in lung cancer with MET amplification. *Br J Cancer*, 105 (6):807-13.
- [55] Bean J, Brennan C, Shih JY, Riely G, Viale A, Wang L, Chitale D, Motoi N, Szoke J, Broderick S, Balak M, Chang WC, Yu CJ, Gazdar A, Pass H, Rusch V, Gerald W, Huang SF, Yang PC, Miller V, Ladanyi M, Yang CH, Pao W. (2007) MET amplification occurs with or without T790M mutations in EGFR mutant lung tumors with acquired resistance to gefitinib or erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 104 (52):20932-7.
- [56] Yano S, Wang W, Li Q, Matsumoto K, Sakurama H, Nakamura T, Ogino H, Kakiuchi S, Hanibuchi M, Nishioka Y, Uehara H, Mitsudomi T, Yatabe Y, Nakamura T, Son S. (2007) Hepatocyte growth factor induces gefitinib resistance of lung adenocarcinoma with epidermal growth factor receptor-activating mutations. *Cancer Res*, 68(22):9479-87.
- [57] Takeuchi S, Wang W, Li Q, Yamada T, Kita K, Donv IS, Nakamura T, Matsumoto K, Shimizu E, Nishioka Y, Son S, Nakagawa T, Uenaka T, Yano S. (2012) Dual inhibition of

Met kinase and angiogenesis to overcome HGF-induced EGFR-TKI resistance in EGFR mutant lung cancer. *Am J Pathol*, 181 (3):1034-43.

[58] Tang Z, Du R, Jiang S, Wu C, Barkauskas DS, Richey J, Molter J, Lam M, Flask C, Gerson S, Dowlati A, Liu L, Lee Z, Halmos B, Wang Y, Kern JA, Ma PC. (2008) Dual MET-EGFR combinatorial inhibition against T790M-EGFR-mediated erlotinib-resistant lung cancer. *Br J Cancer*, 99 (6):911-22.

[59] Chen G, Noor A, Kronnberger P, Teugels E, Umelo IA, De Grève J. (2013) Synergistic effect of afatinib with SU11274 in non-small cell lung cancer cells resistant to gefitinib or erlotinib. *PLoS One*, 8 (3):e59708.

[60] McDermott U, Pusapati RV, Christensen JG, Gray NS, Settleman J.(2010) Acquired resistance of non-small cell lung cancer cells to MET kinase inhibition is mediated by a switch to epidermal growth factor receptor dependency. *Cancer Res*, 70 (4):1625-34.

[61] Zhang YW, Staal B, Essenburg C, Su Y, Kang L, West R, Kaufman D, Dekoning T, Eagleson B, Buchanan SG, Vande Woude GF. (2010) MET kinase inhibitor SGX523 synergizes with epidermal growth factor receptor inhibitor erlotinib in a hepatocyte growth factor-dependent fashion to suppress carcinoma growth. *Cancer Res*, 70 (17):6880-90.

[62] Zhang YW, Staal B, Essenburg C, Lewis S, Kaufman D, Vande Woude GF. (2013) Strengthening context-dependent anticancer effects on non-small cell lung carcinoma by inhibition of both MET and EGFR. *Mol Cancer Ther*, 12 (8):1429-41.

[63] Chen HJ, Jiang IL, Lin CM, Tsai SC, Peng SF, Fushiya S, Hour MJ, Yang JS. (2013) Dual inhibition of EGFR and c-Met kinase activation by MJ-56 reduces metastasis of HT29 human colorectal cancer cells. *Int J Oncol*, 43 (1):141-50.

[64] Castoldi R., Ecker V, Wiehle L, Majety M, Busl-Schuller R, Asmussen M, Nopora A, Jucknischke U, Osl F, Kobold S, Scheuer W, Venturi M, Klein C, Niederfellner G, Sustmann C. (2013) A novel bispecific EGFR/Met antibody blocks tumor-promoting phenotypic effects induced by resistance to EGFR inhibition and has potent antitumor activity. *Oncogene*, 32 (50):5593-601.

[65] Zeng JY, Sharma S, Zhou YQ, Yao HP, Hu X, Zhang R, Wang MH. (2014) Synergistic activities of MET/RON inhibitor BMS-777607 and mTOR inhibitor AZD8055 to polyploid cells derived from pancreatic cancer and cancer stem cells. *Mol Cancer Ther*, 13 (1):37-48.

- [66] Stabile LP, He G, Lui VW, Thomas S, Henry C, Gubish CT, Joyce S, Quesnelle KM, Siegfried JM, Grandis JR. (2013) c-Src activation mediates erlotinib resistance in head and neck cancer by stimulating c-Met. *Clin Cancer Res*, 19(2):380-92.
- [67] Dancey J, Sausville EA. (2003) Issues and progress with protein kinase inhibitors for cancer treatment. *Nat Rev Drug Discov*, 2 (4):296-313.
- [68] Force T, Krause DS, Van Etten RA. (2007) Molecular mechanisms of cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibition. *Nat Rev Cancer*, 7 (5):332-44.
- [69] Temming K, Fretz MM, Kok RJ. (2008) Organ- and cell-type specific delivery of kinase inhibitors: a novel approach in the development of targeted drugs. *Curr Mol Pharmacol*, 1 (1):1-12.
- [70] Harmsen S, Dolman ME, Nemes Z, Lacombe M, Szokol B, Pató J, Kéri G, Orfi L, Storm G, Hennink WE, Kok RJ. (2011) Development of a cell-selective and intrinsically active multikinase inhibitor bioconjugate. *Bioconjug Chem*, 22 (4):540-5.
- [71] Wu C, Tang Z, Fan W, Zhu W, Wang C, Somoza E, Owino N, Li R, Ma PC, Wang Y. (2010) In Vivo Positron Emission Tomography (PET) Imaging of Mesenchymal–Epithelial Transition (MET) Receptor. *J. Med Chem*, 53 (1):139-46.
- [72] Sun CL, Wei CC, Tang PC, Koenig, M, Yong Z, Vojkovsky T, Nematalla AS.
WO 2002081466 számú bejelentés.
- [73] Liang C, McMahon G, Rice A, Schreck R, Shawver LK, Sun L. Tang C, Tang, F, Tran Ngo C, Waltz K. (1999) Design, Synthesis, and Evaluations of Substituted 3-[(3- or 4-Carboxyethylpyrrol-2-yl)methylidene]indolin-2-ones as Inhibitors of VEGF, FGF, and PDGF Receptor Tyrosine Kinases *J Med Chem*, 42 (25):5120 – 5130.
- [74] Wilson J. Zuberi S. Naganathan S. Goldman E, Kanter J. Methods of preparing quinoline derivatives. WO2010/56960 számú bejelentés.
- [75] Cannon H. Igo D. Tran T. Crystalline forms of N-[3-fluoro-4-((6-(methyloxy)-7-[(3-morpholin-4-ylpropyl)oxy]quinolin-4-yloxy)phenyl)]-N-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide. WO20119095 számú szabadalmi bejelentés.
- [76] Gaudino J. Boyd SA. Marlow AL, Kaplan T, Fong KC, Seo J Tian H; Blake J, Koch K. WO2006146824 számú szabadalmi bejelentés

- [77] Chen D, Wang Y, Ma Y, Xiong B, Ai J, Chen Y, Geng M, Shen. (2012) J. Discovery of 3H-Imidazo[4,5-b]pyridines as Potent c-Met Kinase Inhibitors: Design, Synthesis, and Biological Evaluation ChemMedChem, 7 (6):1057 – 1070.
- [78] Li S, Huang Q, Liu Y, Zhang X, Liu S, He C, Gong P. (2013) Design, synthesis and antitumour activity of bisquinoline derivatives connected by 4-oxy-3-fluoroaniline moiety. Eur J Med Chem, 64:62-73.
- [79] Liu L, Siegmund A, Xi N, Kaplan-Lefko P, Rex K, Chen A, Lin J, Moriguchi J, Berry L, Huang L, Teffera Y, Yang Y, Zhang Y, Bellon SF, Lee M, Shimanovich R, Bak A, Dominguez C, Norman MH, Harmange JC, Dussault I, Kim TS. (2008) Discovery of a potent, selective, and orally bioavailable c-Met inhibitor: 1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-N-(5-(7-methoxyquinolin-4-yloxy)pyridin-2-yl)-5-methyl-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrazole-4-carboxamide. (AMG 458) J Med Chem, 51(13):3688-91.
- [80] Liu L, Norman MH, Lee M, Xi N, Siegmund A, Boezio AA, Booker S, Choquette D, D'Angelo ND, Germain J, Yang K, Yang Y, Zhang Y, Bellon SF, Whittington DA, Harmange JC, Dominguez C, Kim TS, Dussault I. (2012) Structure-based design of novel class II c-Met inhibitors: 2. SAR and kinase selectivity profiles of the pyrazolone series. J Med Chem, 55 (5):1868-97.
- [81] Kubo K, Shimizu T, Ohyama S, Murooka H, Iwai A, Nakamura K, Hasegawa K, Kobayashi Y, Takahashi N, Takahashi K, Kato S, Izawa T, Isoe T. (2005) Novel potent orally active selective VEGFR-2 tyrosine kinase inhibitors: synthesis, structure-activity relationships, and antitumor activities of N-phenyl-N'-(4-(4-quinolyloxy)phenyl)ureas. J Med Chem 48, (5):1359-66.
- [82] Furuta T. Kubo K.; Nakoji M.; Kawai R. Nitrogen-containing aromatic heterocyclic derivatives. WO 2012008564 számú szabadalmi bejelentés.
- [83] Cassis R, Tapia R, Valderrama JA. (1985) Synthesis of 4(1H)-quinolones by thermolysis of arylaminomethylene Meldrum's acid derivatives. Synth Commun, 15 (2):125-133.
- [84] Cheikh, Abdelhamid Ben; Chucho, Josselin; Manisse, Noel; Pommelet, Jean Claude; Netsch, Klaus-Peter. (1991) Synthesis of alpha-cyano carbonyl compounds by flash vacuum thermolysis of (alkylamino)methylene derivatives of Meldrum's acid. Evidence for facile 1,3-shifts of alkylamino and alkylthio groups in imidoylketene intermediates. J Org Chem, 56 (3):970 - 975

- [85] Ullrich A, Knyazev P, Zhang Y, Keri Gy, Oerfi L, Szabadkai I. Preparation of quinoline derivatives as AXL kinase inhibitors. (2009) WO 2009127417
- [86] Suzuki A. (1999) Recent advances in the cross-coupling reactions of organoboron derivatives with organic electrophiles, 1995–1998. *J Organomet Chem*, 576 (1): 147-168.
- [87] Li J, Wu, N, Tian Y, Zhang J, Wu, S. (2013) Aminopyridyl/pyrazinyl spiro[indolin-3,4'-piperidine]-2-ones as highly selective and efficacious c-Met/ALK inhibitors. *ACS Med. Chem. Lett*, 4, 806–810.
- [88] Obaishi H, Nakagawa T, Matsushima T, Funasaka, S, Shirotori S, Takahashi K. (2008) Pyridine or pyrimidine derivative having excellent cell growth inhibition effect and excellent anti-tumor effect on cell strain having amplification of hgfr gene. WO 2008102870 számú szabadalmi bejelentés.
- [89] Bankston D, Dumas Jacques, Monahan MK, Natero R, Riedl B, Sibley R. (2002) A scaleable synthesis of BAY 43-9006: A potent Raf kinase inhibitor for the treatment of cancer. *Org Process Res Dev*, 6 (6):777 – 781.
- [90] Borzilleri R, Cornelius M, Lyndon AM, Schmidt, Robert J, Schroeder GM, Kim Kyoung S. (2005) Preparation of monocyclic heterocycles as kinase inhibitors, particularly Met kinase, for treating cancer. US20050245530 számú szabadalmi bejelentés.
- [91] Schroeder GM, An Y, Cai ZW, Chen XT, Clark C, Cornelius LA, Dai J, Gullo-Brown J, Gupta A, Henley B, Hunt JT, Jeyaseelan R, Kamath A, Kim K, Lippy J, Lombardo LJ, Manne V, Oppenheimer S, Sack JS, Schmidt RJ, Shen G, Stefanski K, Tokarski JS, Trainor GL, Wautlet BS, Wei D, Williams DK, Zhang Y, Zhang Y, Fargnoli J, Borzilleri RM. (2009) Discovery of N-(4-(2-amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenyl)-4-ethoxy-1-(4-fluorophenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide (BMS-777607), a selective and orally efficacious inhibitor of the Met kinase superfamily. *J Med Chem*, 52 (5):1251-4.
- [92] Albrecht BK, Bauer D, Bellon S, Bode Christiane M, Booker S, Boezio A, Choquette D, D'Amico D, Harmange JC, Hirai S, Hungate RW, Tae-Seong K, Lewis RT, Longbin L, Lohman J, Norman MH, Potashman M, Siegmund AC, Springer SK, Stec M, Xi N, Yang K. US 20090318436 Fused heterocyclic derivatives as HGF modulators and their preparation and methods of use.

- [93] Morgentin R, Pasquet G, Boutron P., Jung F, Lamorlette M., Maudet M., Plé P. (2008) Strategic studies in the syntheses of novel 6,7-substituted quinolones and 7- or 6-substituted 1,6-and 1,7-naphthyridones. *Tetrahedron*, 64 (12):2772 - 2782.
- [94] Schmidtchen FP, Rapoport H. (1977) Polyprenylpyridinols. Synthesis of piericidin analogues. *J Am Chem Soc*, 99 (21):7014-9.
- [95] Clark, Gary J, Deady, Leslie W.(1981) Synthetic uses of the sequential ring positional reactivity in pyridin-3-ol and derivatives. *Aust J. Chem.* 34, (4):927–932.
- [96] Smirnov, L. D.; Avezov, M. R.; Lezina, V. P.; Zaitsev, B. E.; Dyumaev, K. M. (1971) Nitration of 2-methoxy-3-hydroxypyridine. *Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR*, (4):845-6.
- [97] Sistla A, Shenoy N. (2005) Reversible Z-E isomerism and pharmaceutical implications for SU5416. *Drug Dev Ind Pharm*, (10):1001-7.
- [98] Lineweaver H., Burk D. (1934) The Determination of Enzyme Dissociation Constants, *J Am Chem Soc* 56 (3):658–666.
- [99] Tumati V, Kumar S, Yu L, Chen B, Choy H, Saha D. (2013) Effect of PF-02341066 and radiation on non-small cell lung cancer cells. *Oncol Rep*, 29 (3):1094-100.
- [100] Guo T, Hajdu M, Agaram NP, Shinoda H, Veach D, Clarkson BD, Maki RG, Singer S, Dematteo RP, Besmer P, Antonescu CR. (2009) Mechanisms of sunitinib resistance in gastrointestinal stromal tumors harboring KITAY502-3ins mutation: an in vitro mutagenesis screen for drug resistance. *Clin Cancer Res*, 15 (22):6862-70.
- [101] Sun L, Liang C, Shirazian S, Zhou Y, Miller T, Cui J, Fukuda JY, Chu JY, Nematalla A, Wang X, Chen H, Sistla A, Luu TC, Tang F, Wei J, Tang C. (2003) Discovery of 5-[5-Fluoro-2-oxo-1,2-dihydroindol-(3Z)-ylidenemethyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxylic Acid (2-Diethylaminoethyl)amide, a Novel Tyrosine Kinase Inhibitor Targeting Vascular Endothelial and Platelet-Derived Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase. *J Med Chem*, 46(7):1116-9.
- [102] Dolman ME, Harmsen S, Pieters EH, Sparidans RW, Lacombe M, Szokol B, Orfi L, Kéri G, Storm G, Hennink WE, Kok RJ. (2012) Targeting of a platinum-bound sunitinib analog to renal proximal tubular cells. *Int J Nanomedicine*, (7):417-33.

11. A disszertációval kapcsolatos közlemények jegyzéke

Idegen nyelvű folyóirat cikkek:

1. Bálint Szokol, Pál Gyulavári, Ibolya Kurkó, Ferenc Baska, Csaba Szántai-Kis, Zoltán Greff, Zoltán Órfi, István Peták, Kinga Péntes, Robert Torka, Axel Ullrich, László Órfi, Tibor Vántus, and György Kéri. (2014) Discovery and Biological Evaluation of Novel Dual EGFR/c-Met Inhibitors. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, **5** (4): 298–303.
2. Kenessey I, Keszthelyi M, Krámer Z, Berta J, Adám A, Dobos J, Mildner M, Flachner B, Cseh S, Barna G, Szokol B, Órfi L, Kéri G, Döme B, Klepetko W, Tímár J, Tóvári J. (2010) Inhibition of c-Met with the specific small molecule tyrosine kinase inhibitor SU11274 decreases growth and metastasis formation of experimental human melanoma. *Curr Cancer Drug Targets*. **10** (3):332-42.
3. Harmsen S, Dolman ME, Nemes Z, Lacombe M, Szokol B, Pató J, Kéri G, Orfi L, Storm G, Hennink WE, Kok RJ. Development of a cell-selective and intrinsically active multikinase inhibitor bioconjugate. (2011) *Bioconjug Chem*. **22** (4): 540-5.

Magyar nyelvű folyóirat cikkek:

4. Szokol Bálint, Gyulavári Pál, Kurkó Ibolya, Baska Ferenc, Szántai-Kis Csaba, Greff Zoltán, Órfi Zoltán, Peták István, Axel Ullrich, Órfi László, Vántus Tibor, Kéri György. (2013) *Acta Pharmaceutica Hungarica*, 83(4): 121-133.

Egyéb publikációk:

5. Ho HK, Német G, Ng YR, Pang E, Szántai-Kis C, Zsákai L, Breza N, Greff Z, Horváth Z, Pató J, Szabadkai I, Szokol B, Baska F, Órfi L, Ullrich A, Kéri G, Chua BT. Developing FGFR4 inhibitors as potential anti-cancer agents via in silico design, supported by in vitro and cell-based testing. (2013) *Curr Med Chem*. **20** (10):1203-17.
6. Dolman ME, van Dorenmalen KM, Pieters EH, Sparidans RW, Lacombe M, Szokol B, Orfi L, Kéri G, Bovenschen N, Storm G, Hennink WE, Kok RJ. Dendrimer-based macromolecular conjugate for the kidney-directed delivery of a multitargeted sunitinib analogue. (2012) *Macromol Biosci*. **12** (1):93-103.

7. Dolman ME, Harmsen S, Pieters EH, Sparidans RW, Lacombe M, Szokol B, Orfi L, Kéri G, Storm G, Hennink WE, Kok RJ. Targeting of a platinum-bound sunitinib analog to renal proximal tubular cells.(2012) *Int. J. Nanomedicine*. **7**:417-33.
8. Varga Z, Berényi S, Szokol B, Orfi L, Kéri G, Peták I, Hoell A, Bóta A. A closer look at the structure of sterically stabilized liposomes: a small-angle X-ray scattering study.(2010) *J. Phys Chem B*. **114** (20):6850-4.
Székely R, Wácsek F, Szabadkai I, Németh Hegymegi-Barakonyi B, Eros D, Szokol B., Pató J, Hafenbradl D, Satchell J, Saint-Joanis B, Cole ST, Orfi L, Klebl BM, Kéri G.(2008) *Immunol Lett*. **116** (2):225-31.
9. Pete B, Szokol B., Toke L. A facile synthesis of 5(6)-(klórmethyl)benzimidazoles: Replacement of a szulfonic acid functionality by chlorine. (2008) *J. Het. Chem*. **45**:(2) 343-347.
10. Pete B, Szöllösy Á, Szokol B. A facile synthesis of 4-, 6-, and 7-formyl-1*H*-indole-2-carboxilates: the CH₂SO₃H functionality as a masked formyl group (2006) *J. Het. Chem* **43**:(5) 1331–1335.

12. Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom témavezetőmnek Prof. Kéri Györgynek a témavezetésért és Dr. Órfi Lászlónak a szükséges laboratóriumi eszközök biztosításáért, valamint azért, hogy az általuk létrehozott kutatócsoportban nemzetközi színvonalú tudományos kutatómunkában vehettem részt.

Külön köszönettel tartozom Dr. Greff Zoltánnak és Dr. Dobos Juditnak, aki pontról pontra átnézte a dolgozatot és hasznos észrevételeivel segítette a dolgozat elkészültét.

Köszönönnel tartozom Szabadkai Istvánnak, hogy a kinolin vázas vegyületek szintézisében szakmai tapasztalatával segítette a dolgozat alapját képező vegyületek előállítását és Horváth Zoltánnak, aki a pirrol és az indol származékok előállításában adott értékes útmutatást.

Köszönöm Dr. Szilágyi Ildikónak, Dr. Boros Sándornak és Varga Istvánnak és Dr. Illyés Eszternek az analitikai munkát, amit az évek során nyújtottak és Gyulavári Pálnak, Dr. Szántaki-Kis Csabának, Dr. Lars Neumannnak, Dr. Robert Torkának, Kurkó Ibolyának, Pénzes Kingának és Dr. Órfi Zoltánnak a szakmai segítséget és a biológiai mérések szakszerű kivitelezését. Köszönettel tartozom Dr. Tóvári Józsefnek és Dr. Kenessey Istvánnak a melanóma sejteken és az egérmodelleken végzett kísérleteket, valamint Dr. Robbert Jan Koknak (Utrecht University) és Dr. Marie Lacombe-nak (Kreatech) a platina tartalmú származékok előállításáért és az elvégzett biológiai mérésekért.

Köszönettel tartozom Dr. Baska Ferencnek és Dr. Dancsó Andrásnak az *in silico* számítások és illesztések elvégzéséért és Dr. Horváth Péternek a CD mérések elvégzéséért.

Végül köszönettel tartozom valamennyi munkatársamnak, hogy segítő, baráti légkörben végezhettem a doktori munkámhoz szükséges kutatási feladatokat.