

Lineáris és multikomponensű szintézisutak alkalmazása farmakofór vegyületkönyvtárak felépítéséhez: a lombiktól a cél felé

PhD értekezés

Madácsi Ramóna

Témavezetők:

Dr. Kanizsai Iván

Prof. Dr. Wölfling János



SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM

Természettudományi és Informatikai Kar

Szerves Kémiai Tanszék

SZTE Kémia Doktori Iskola

Szeged

2021

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés	1
2. Célkitűzés	3
3. Bioaktív, piperidinnel kondenzált heterociklus alapú szulfonamidok	4
3.1. Irodalmi előzmények	4
3.1.1. Természetes és szintetikus 1,2,3,4-tetrahidrokinolin, izokinolin és 2,3,4,9-tetrahidro-1 <i>H</i> -pirido[3,4- <i>b</i>]indol aminok és szulfonamidok	4
3.1.2. Bioaktív 4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3- <i>c</i>]piridin vázas szulfonamidok	8
3.2. Eredmények és értékelésük	14
3.2.1. Citotoxikus 1,2,3,4-tetrahidrokinolin, izokinolin és 2,3,4,9-tetrahidro-1 <i>H</i> -pirido[3,4- <i>b</i>]indol vázas vegyületkönyvtár felépítése	14
3.2.2. Tumorelleses 4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3- <i>c</i>]piridin vázas szulfonamid vegyületkönyvtár felépítése	18
3.3. Az előállított szulfonamidok biológiai aktivitása	26
3.3.1. A 78–123 <i>N</i> -szulfonamidok biológiai aktivitása, SAR	26
3.3.2. A 145–158 és 160–174 4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3- <i>c</i>]piridin-vázis szulfonamidok biológiai aktivitása, SAR	31
4. Ftálimid vázegységet tartalmazó heterociklusok	37
4.1. Irodalmi előzmények	37
4.1.1. <i>N</i> -szubsztituált 1,3-izoidolonok – ftálimidek mint farmakofórok	37
4.1.2. A regioszelektív S _N Ar reakciót befolyásoló tényezők	39
4.2. Eredmények és értékelésük	42
4.2.1. Előzetes eredmények	42
4.2.2. Módszerfejlesztés (HPLC)	45
4.3. Az <i>N</i> -szubsztituált 1,3-izoidolonok (ftálimidek) biológiai aktivitása, SAR	54
5. A 8-hidroxikinolin vázegységet tartalmazó heterociklusok	56
5.1. Irodalmi előzmények	56
5.1.1. A farmakofór 8-hidroxikinolin	56
5.1.2. Releváns (név)reakciók (multikomponensű átalakítások, MCR)	61
5.2. Eredmények és értékelésük	65
5.3. 8-hidroxikinolin vázegységet tartalmazó heterociklusok biológiai vizsgálata, SAR ...	69
6. Kísérleti rész	78

6.1. Általános kísérleti rész.....	78
6.1.1. Kémia	78
6.1.2. Biológia	79
6.2. Részletes kísérleti rész.....	80
6.2.1. Bioaktív, piperidinnel kondenzált heterociklus alapú szulfonamidok	80
6.2.2. Ftálimid vázegységet tartalmazó heterociklusok	90
6.2.3. 8-hidroxikinolin vázegységet tartalmazó heterociklusok.....	93
7. Összefoglalás	98
8. Summary	103
9. Irodalomjegyzék	108
10. Köszönetnyilvánítás	119
11. Melléklet	120

Rövidítések jegyzéke

5HT6	5-Hydroxytryptamine 6; 5-Hidroxitriptamin 6
8HQ	8-Hydroxyquinoline; 8-Hidroxikinolin
AChE	Acetylcholinesterase; Acetil-kolinészteráz
AD	Alzheimer disease; Alzheimer-kór
ADME	Gyógyszerek szervezeten belüli sorsát meghatározó folyamatok: felszívódás (absorption), megoszlás (distribution), metabolizmus (metabolism) és kiválasztás (excretion)
APCI	Atmospheric pressure chemical ionization; Atmoszférikus nyomású kémiai ionizáció
Betti-3CR	Betti three-component-reaction; Betti háromkomponensű reakció
BuChE	Butylcholinesterase; Butil-kolinészteráz
ChE	Cholinesterase, kolinészteráz
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane; 1,4-Diazabicyklo[2,2,2]oktán
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene; 1,8-Diazabicyklo[5,4,0]undec-7-én
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamine; <i>N,N</i> -Diizopropil-etil-amin
DKM	Dicloromethane; Diklórmétán
DMF	Dimethylformamide; Dimetil-formamid
DMSO	Dimethyl sulfoxide; Dimetil-szulfoxid
EC ₅₀	Half maximal effective concentration; Maximális hatásos koncentráció fele
ESI	Electrospray ionization, Elektospray ionizáció
EtOH	Ethanol; Etanol
Gewald-3CR	Gewald three-component-reaction; Gewald háromkomponensű reakció
GI ₅₀	Half maximal growth inhibitory concentration; 50%-os növekedést gátló koncentráció (citosztatikumoknál)
GLP	Good Laboratory Practice; Helyes laboratóriumi gyakorlat
GSH	Glutathione; Glutation
H ₃	Histamine H ₃ ; Hisztamin H ₃
HDACs	Histone deacetylase; Hiszton deacetiláz
HHT	Hereditary hemorrhagic telangiectasia; Örökletes, vérzékenységgel járó kisértágulat

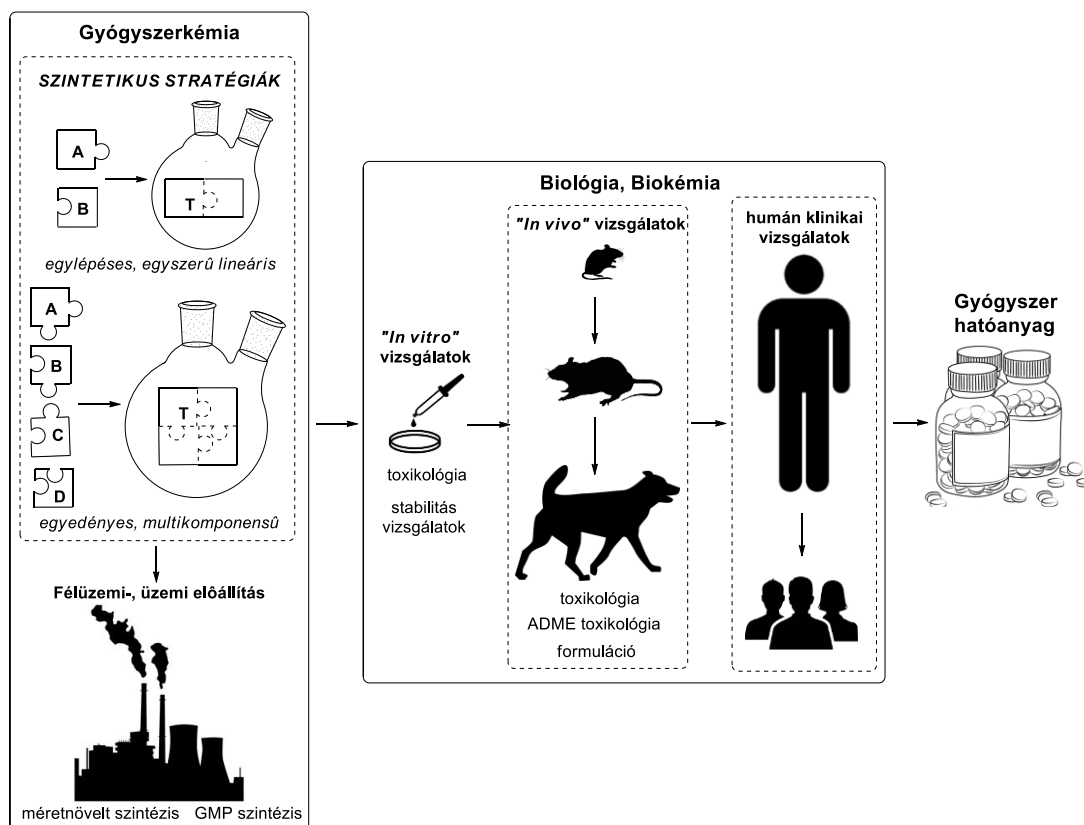
HIV	Human immunodeficiency virus; Humán immunhiányt okozó vírus
HMPA	Hexamethylphosphoramide; Hexametil-foszforamid
HPLC	High Performance Liquid Chromatography; Nagyhatékonyságú folyadékkromatográfia
HRMS	High resolution mass spectrometry; Nagy felbontású tömegspektrometria
HTS	High-throughput screening; nagy áteresztőképességű tesztelés
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration; 50%-os gátló koncentráció
I-S _N Ar	Internal nucleophilic aromatic substitution; Belső aromás nukleofil szubsztitúció
Mannich-3CR	Mannich three-component-reaction; Mannich háromkomponensű reakció
MAO	Monoamine oxidase; Monoamin oxidáz
MCRs	Multicomponent reactions; Multikomponensű reakciók
MS	Mass Spectrometry; Tömegspektrometria
MTS	3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxymethoxyphenyl)-2-(4-sulfophenyl)-2H-tetrazolium; 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-karboximetoxi-fenil)-2-(4-szulfofenil)-2 <i>H</i> -tetrazólium;
MTT	3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide; 3-(4,5-Dimetil-tiazol-2-il)-2,5-difenil-tetrazólium-bromid
MW	Microwave; Mikrohullám
NMR	Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy; Mágneses magrezonancia spektroszkópia
OTf	Trifluoromethanesulfonate; Trifluormetán-szulfonát
PDD	Phenotypic drug discovery; Fenotípusos gyógyszerkutatás
PMS	Phenazine methosulfate; Fenazin-metoszulfát
R _f	Retention factor; Retenciós faktor
ROS	Reactive oxygen species; Reaktív oxigén fajták
SAR	Structure-activity relationship; Szerkezet-hatás összefüggés
S _E Ar	Electrophilic aromatic substitution, Aromás nukleofil szubsztitúció
S _N	Nucleophilic substitution; Nukleofil szubsztitúció
S _N Ar	Nucleophilic aromatic substitution; Aromás nukleofil szubsztitúció
TAC	Tacrine; Takrin
TEA	Triethylamine; Trietil-amin
THF	Tetrahydrofuran; Tetrahidrofurán
TNF- α	Tumor necrosis factor α ; Tumor nekrozis faktor α

VRK	Thin Layer Chromatography, Vékonyréteg kromatográfia
X receptor	Liver X receptor; Máj X receptor

1. Bevezetés

Egy szerves kémiai reakció akkor tekinthető ideálisnak, ha melléktermék képződése nélkül, rövid idő alatt, néhány lépésben, viszonylag nagy konverzióval és/vagy hozammal tudjuk előállítani a kívánt termék/termékeket könnyen elérhető kiindulási anyagok és reagensek felhasználásával környezetkímélő, humán erőforrás-, idő-, és költséghatékony módon.^{1,2} A szerves kémiai fejlesztések célja olyan szintetikus módszerek kidolgozása, amelyekkel megközelíthető ez az ideális állapot.^{3,4}

A preparatív szerves kémia eszközeit felhasználó gyógyszerkémia a (potenciális) gyógyszerhatóanyag molekulák előállításával, vizsgálatával és a szerkezet-hatás összefüggések megállapításával foglalkozó tudományág.⁵ Célja olyan új molekulák megtalálása/előállítása, melyek farmakológiai hatással rendelkeznek, miközben alkalmazásuk ártalmatlan, vagy az esetlegesen fellépő mellékhatások messze elmaradnak a pozitív hatásaikkal szemben. Az originális gyógyszerkutatás több tudományág (kémia: szintetikus kémia és gyógyszerkémia, analitika; biológia: biokémia és molekuláris biológia; ADME- és farmakokinetikai vizsgálatok; farmakológia; toxikológia; gyógyszertechnológia) multidiszciplináris alkalmazása (1. ábra).⁶



1. ábra

A gyógyszerkutatás korábbi időszakában általános gyakorlat volt a kombinatorikus kémia eszközeinek (nagy számú analóg molekula előállítása) és a potenciális vegyületek nagy áteresztőképességű („High-throughput screening”, HTS) tesztelésének együttes alkalmazása. Jelen korunkban inkább a molekuláris biológiára épülő hatásmechanizmus alapú megközelítés a népszerűbb: az adott betegségben szerepet játszó receptorok, enzimek és a szintetizált molekula kötődését vizsgálva hamarabb és nagyobb valószínűséggel azonosítható a megfelelő vezérmolekula.⁶ Azonban ha a gyógyítandó betegség multifaktoriális, patomechanizmusa nem pontosan ismert (daganatos és neurodegeneratív betegségek), célszerűbb a fenotípusos szűrést használni a mechanizmus alapú megközelítéssel szemben. A fenotípusos gyógyszerkutatás („phenotypic drug discovery”, PDD) a vegyületek előállítása után valamilyen jól mérhető tulajdonság alapján osztályozza a potenciális hatóanyagokat.⁷⁻⁹ A „hit-to-lead” fejlesztés során a kiszűrt szerkezetek („hit” vegyületek) optimalizálásával juthatunk el a „lead” majd pedig a „kandidáns” molekulához. A fejlesztés célja a szelektivitás és a metabolikus stabilitás növelése a nem kívánatos mellékhatások csökkentése/megszüntetése, illetve a megfelelő biohasznosulás biohasznosíthatóság elérése.¹⁰⁻¹²

Míg a klasszikus szerves szintézisek több egymást követő lépésben általában a legjobb hozamokra törekedve állítják elő a megfelelő struktúrákat, és kevesebb példával az elegáns reakciók és új szintézisutak fejlesztésére fókuszálnak, addig a gyógyszerkémiai szintézisek inkább az egyszerűen kivitelezhető, minél kevesebb lépésben előállítható nagy tagszámú és diverzitású vegyületkönyvtárak előállítását célozza meg gyógyszerkémiai tisztaságban.¹³

A multikomponensű reakciókban (MCRs) kettőnél több komponensből egyetlen szintetikus lépésben képezhető a megfelelő termék a köztitermékek izolálása nélkül.¹⁴⁻¹⁶ Az MCR reakciók könnyű kezelhetőségük, automatizálhatóságuk és nagy hatékonyságuk miatt népszerűek napjaink szerves kémiájában és gyógyszerkémijában. Optimális körülmények beállításával, az egyszerű és könnyen hozzáférhető kiindulási anyagokból rövid idő alatt, célirányosan, kiterjedt és változatos felépítésű molekulakönyvtárak építhetők fel.^{17,18}

A munkánk során kialakított szerkezetek, a hozzájuk kapcsolódó irodalmi hátterek és az alkalmazott szintézismódszerek és megközelítési módok különbözősége, valamint a könnyebb értelmezhetőség és átláthatóság miatt a témakörökhöz kapcsolódó irodalmi áttekintéseket, az elért eredményeket és értékelésüket egy adott fejezeten belül ismertetem.

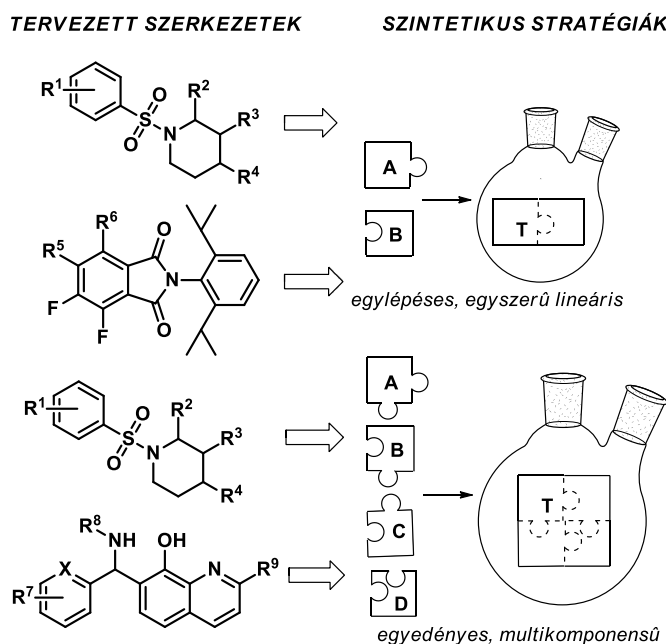
„A kutatás vagy fejlesztés célratörő tanulás és kreatív munka összehangolt egysége.”

(Simonyi Károly)

2. Célkitűzés

Doktori munkám célja tumorellenes hatású kismolekula könyvtárak tervezése és felépítése. Elsősorban hatékony lineáris szintetikus stratégiá(ka)t és egyedényes eljárásokat kerestünk; az S_N , S_NAr illetve a multikomponensű reakciók (Gewald-3CR, Betti-3CR) alkalmasak arra a feladatra, hogy rövid idő alatt célzott, nagy tagszámú és diverzitású molekulakönyvtárt hozzunk létre. A könyvtárak felépítésénél és a megfelelő analógok előállításánál a biológiai tesztek eredményeit (*in vitro* citotoxicitási vizsgálatok: leukémia, fókusz: humán K562 sejtvonal) illetve a biológiai információk függvényében felállított szerkezet-hatás összefüggéseket igyekeztünk hasznosítani. A multidiszciplináris jelleg miatt az előállított vegyületek biológiai hatásainak vizsgálata illetve a szerkezet-hatás összefüggések megállapítása az Avidin Kft. biológus munkatársaival szorosan együttműködve végezhető el.

A gyógyszerkémiai fejlesztéseinkhez a kiindulópontokat a piperidin vázzal kondenzált heterociklusok (1,2,3,4-tetrahidro(izo)kinolinok, 2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indolok és 4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridinek), *N*-aril-szubsztituált izoindol-1,3-dionok illetve a 8-hidroxikinolin vázegységek jelentették. Ezekből a szubsztrátokból terveztünk szulfonamid könyvtárakat, C-4 és C-5 pozícióban NHR funkcióval szubsztituált ftálimideket és C-7 (*orto*)-szerkezet-módosított 8-hidroxikinolin vázegységet tartalmazó származékokat előállítani. Az analógok szerkezetét nagyműszeres analitikai módszerekkel (NMR, MS) kívántuk igazolni (2. ábra).



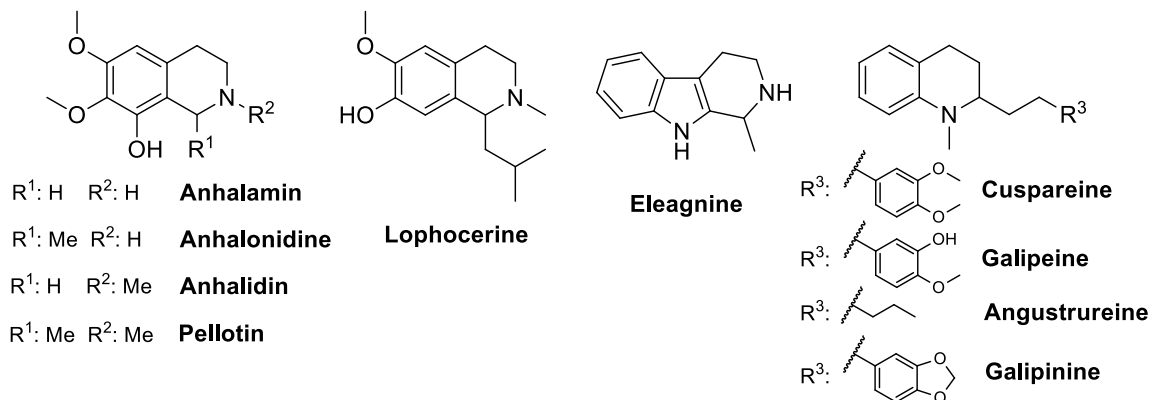
2. ábra: A tervezett szintézisek

3. Bioaktív, piperidinnel kondenzált heterociklus alapú szulfonamidok

3.1. Irodalmi előzmények

3.1.1. Természetes és szintetikus 1,2,3,4-tetrahidrokinolin, izokinolin és 2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol aminok és szulfonamidok

Az 1,2,3,4-tetrahidrokinolin, izokinolin egységek és 2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indolok – különböző szubsztitúciós mintázattal – természetben előforduló bioaktív alkaloidok alkotóelemei, mint a polifenolos Anhalamin (*Acacia rigidula*; Fabaceae család), Anhalonidine (*Echinopsis pachanoi*; Cactaceae család), Lophocerine (*Lophocereus schottii*; Cactaceae család), Eleagnine (*Elaeagnus angustifolia*; Elaeagnaceae család), Cuspareine (*Galipea officinalis*; Rutaceae család), vagy az Angustrureine (*Galipea officinalis*; Rutaceae család) (3. ábra).^{19–23} Ezek a természetben előforduló alkaloidok a szerotoninszintre ható központi idegrendszeri stimulánsok, amelyek növelik a vérnyomást és a szívfrekvenciát, illetve olyan pszichés hatásokat okoznak, mint empátiafokozódás és megnövekedett vizuális, érzelmi és érzéki tapasztalás.²⁴

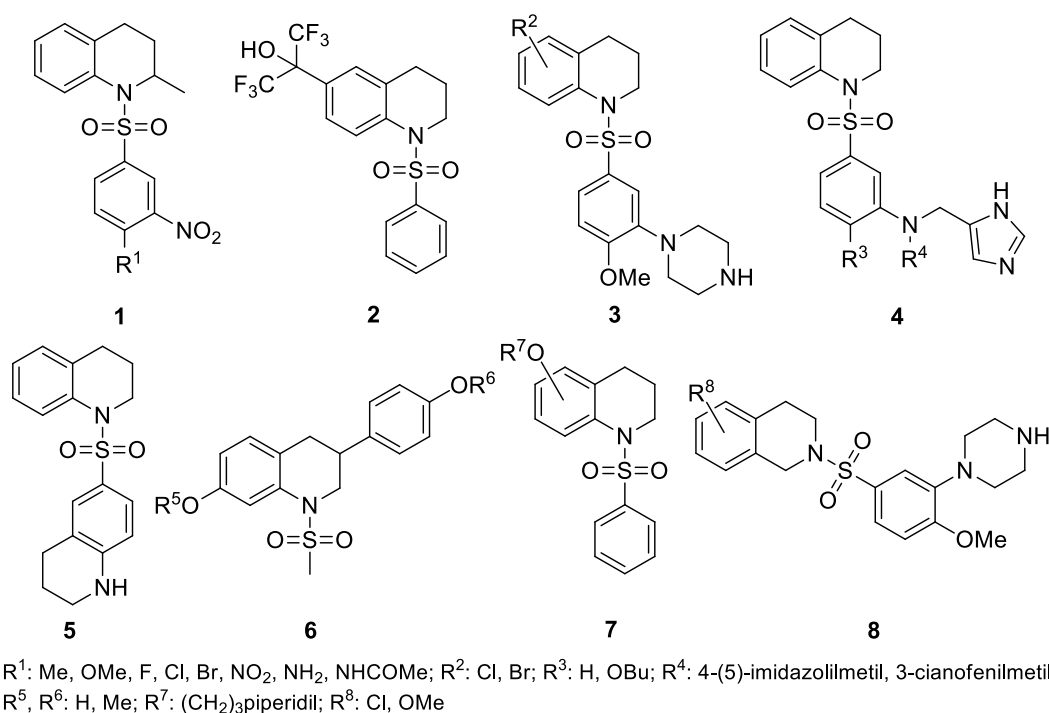


3. ábra: Néhány természetben előforduló releváns alkaloid

Az anyavegyületek szintetikus továbbalakításának alapját a molekula nukleofil karakterű szekunder amino funkciója biztosíthatja; a piperidin egység S_N reakciókban tetszőleges acil vagy szulfonil egység bevitelével derivatizálható.^{25–28} A szulfonamidok (–SO₂NHR, ahol leginkább R = Aril és helyenként Alkil) széles farmakológiai hatásspektrummal rendelkező vegyületek, ahol az R szubsztituensek és a kiindulási farmakofór minősége együttesen határozza meg az adott vegyületcsalád biológiai potenciálját.^{29–31} Többnyire

gyulladáscsökkentő, antibakteriális, antidiabetikus, vagy antivirális (HIV proteáz gátló) hatású szulfonamid könyvtárak ismertek (4. ábra).^{32–35}

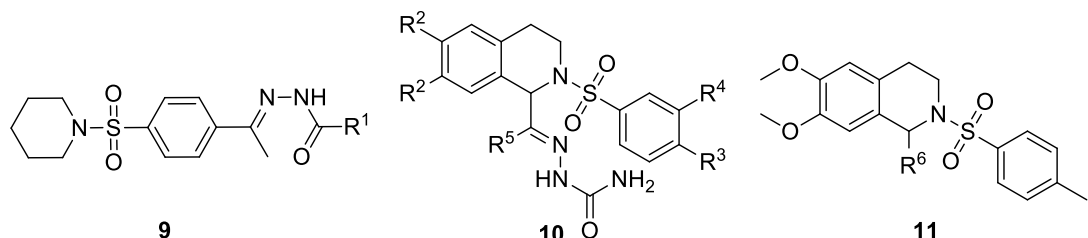
A hatásmechanizmus szerint a vizsgált szulfonamid-származékok főként enzim inhibitor (például a farnezil-transzferáz és a HDACs gátlás) és receptor antagonistá vagy agonistá hatást fejtenek ki (H3, 5-HT6, máj X receptor- α és ösztrogén β -receptor). A **4** 1,2,3,4-tetrahidrokinolin-szulfonamid példavegyület farnezil-transzferáz enzim gátlásán keresztül fejt ki parazitaellenes hatást a *Plasmodium falciparum* parazitára, az **1** hasonlóan jó aktivitással rendelkezik a *Trypanosoma cruzi* ellen.^{36–38} Receptorokra hatnak a kiemelt **2**, **3**, **6**, **7** és **8** szulfonamidok, amelyek közül a **2** származék máj X receptor- α agonistá hatást mutat, a többi H₃-receptor antagonistá (**7**), 5-HT6 receptor antagonistá (**3** és **8**) vagy ösztrogén receptor- β agonistá (**6** származék).^{39–42}



4. ábra: Kiemelt bioaktív **1–8** tetrahydro(izo)kinolin vázas szulfonamid szerkezetek

Ezzel szemben a citotoxikus hatásvizsgálat, amelyben tumorellenes *N*-aril-szulfonil-piperidin vegyületkönyvtárakat tesztelték, kevésbé feltérképezett gyógyszerkémiai terület (5. ábra). Az irodalomban ismert kevés példa közül a **9** tumorellenes analógok *in vitro* humán emlőrák (MCF7) sejtvonalon mutattak gyenge citotoxikus hatást (IC₅₀=21–(>100) μ M). A **10** származékok esetében az A549 (humán tüdő adenokarcinóma) és HuCCA-1 (humán, epehólyagkarcinóma) sejtvonalakon gyenge (IC₅₀>50 μ M), HepG2 (humán májkarcinóma) és

MOLT-3 (humán leukémia) sejtvonalakon közepes aktivitást értek el ($IC_{50}(\text{HepG2})=10-(>50)$ μM ; $IC_{50}(\text{MOLT-3})=2-(>50)$ μM).⁴³ A molekulaszerkezet finomhangolásával a **11** vegyületcsaládhoz jutottak, azonban az előállított analógok csak közepes-jó citotoxikus hatást mutattak ($IC_{50}(\text{A549})=57-(>144)$ μM ; $IC_{50}(\text{HuCCA-1})=43-(>144)$ μM ; $IC_{50}(\text{HepG2})=23-(>144)$ μM ; $IC_{50}(\text{MOLT-3})=1-(>110)$ μM).⁴⁴



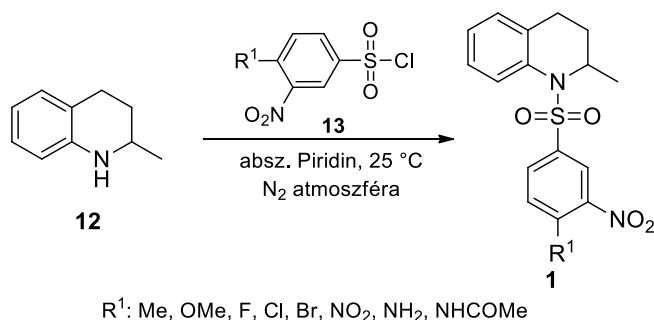
R^1 : Benzotiofén, Tiazol; R^2 : H, OMe; R^3 : Me, NO_2 , OMe, Cl; R^4 : H, NO_2 ; R^5 : Me, Fenil; R^6 : H, Me, Aril, Heterociklusok

5. ábra: Tumorelleses hatású szulfonil-piperidinek szerkezete

3.1.1.1. Farmakológiailag aktív 1,2,3,4-tetrahidrokinolin, izokinolin és 2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol vázas szulfonamidok előállítása szubsztitúciós reakciókban

A kiindulási vegyületnek kiválasztott (izo)kinolinvázaz szekunder aminok különböző szulfonsav-kloridokkal készségesen reagálnak enyhe körülmények között bázisok jelenlétében, leggyakrabban aprotikus oldószerekben (DKM és Aceton). Ideális választás *N*-szulfonamid könyvtárak felépítéséhez; nagyszámú analóg állítható elő rövid idő alatt és megfelelő számú vegyület tesztelhető biológiailag a szerkezet-hatás összefüggések (SAR) megállapításához.

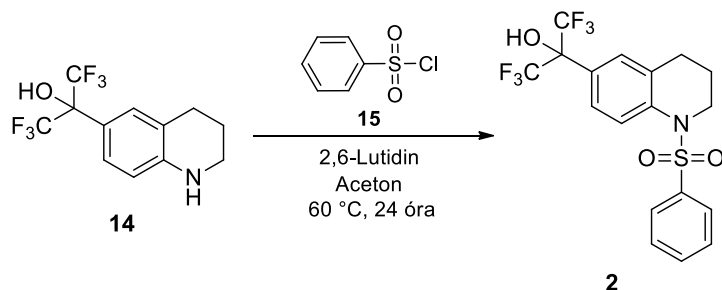
Reprezentatív példaként ismertetnénk néhány előállítási protokollt a korábban említett bioaktív szulfonamidokra (**1–8** vegyületek, 3.1. fejezet, 9. oldal). Piridinben jó hozamokkal (54–82%) állíthatók elő az **1** 1,2,3,4-tetrahidrokinolin vázas szulfonamidok (6. ábra).³⁷



R^1 : Me, OMe, F, Cl, Br, NO_2 , NH_2 , NHCOMe

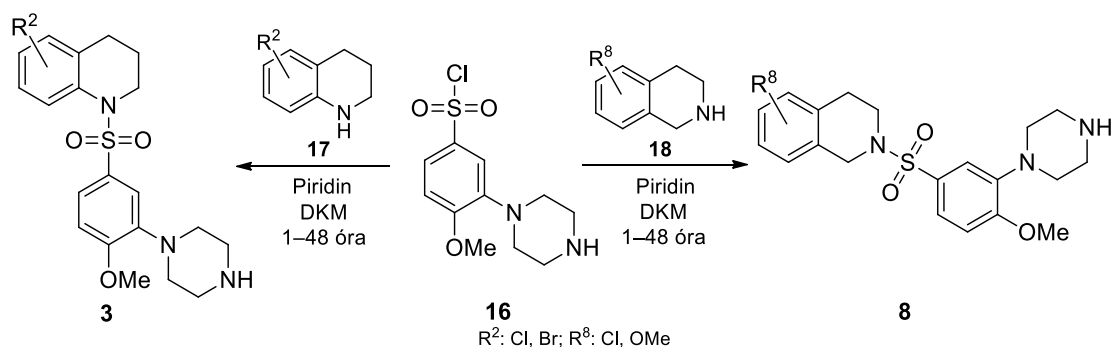
6. ábra: Az **1** szulfonamid előállítása

Aceton oldószerben a **14** 1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-(1,2,3,4-tetrahidrokinolin-6-yl)propán-2-ol és a **15** benzol-szulfonsav-klorid reakciója 2,6-lutidin bázis jelenlétében 60 °C-on jó termeléssel vezet a **2** származékhoz (7. ábra).⁴²



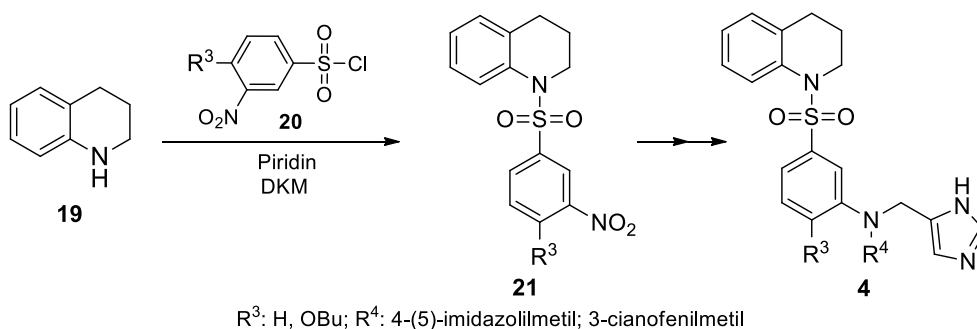
7. ábra: A **2** szulfonamid előállítása

Bromidge és munkatársai 4-metoxi-3-(piperazin-1-yl)benzol-1-szulfonil-kloridból (**16**) S_N reakcióban (**17** vagy **18**, DKM, piridin, szobahőmérséklet) 25–95% hozammal nyerték a megfelelő **3** és **8** szulfonamidokat (8. ábra).³⁹



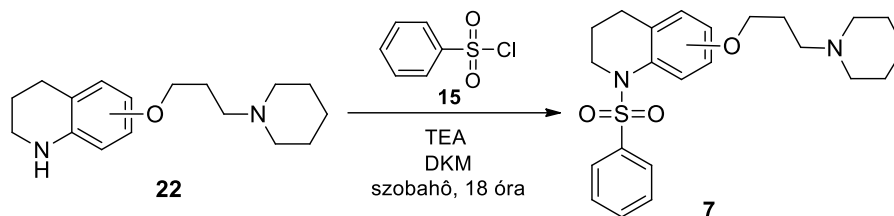
8. ábra: A **3** és **8** 1,2,3,4-tetrahydro(izo)kinolin vázas szulfonamidok előállítása

Ding és munkatársai a **20** 3-nitrobenzolszulfonsav-kloridokkal DKM-ban, piridin bázis jelenlétében nyerték a **21** köztitermékeket, majd több lépésben átalakítva a **4** 1,2,3,4-tetrahidrokinolin vázas szulfonamidokhoz jutottak (9. ábra).³⁸



9. ábra: A **4** 1,2,3,4-tetrahidrokinolin vázas szulfonamid előállítása

Jesudason és kutatócsoportja benzolszulfonsav-kloridból és a **22** metoxipropil-piperidinnel szubsztituált 1,2,3,4-tetrahidrokinolinból DKM-ben, TEA jelenlétében szobahőmérsékleten állították elő a **7** származékokat (10. ábra).⁴⁰



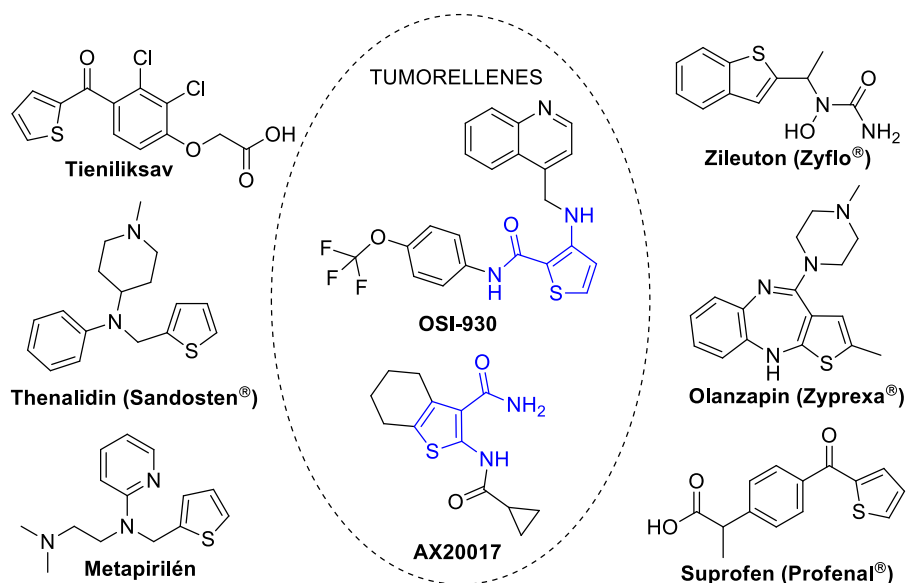
10. ábra: A **7** szulfonamid előállítása

Az alapvetően egyszerű módszerrel és egyszerű feldolgozással; extrakció után jó termeléssel és tisztaságban nyerhetőek a kívánt szulfonamidok. Kiváló választás sokszínű, kondenzált heterociklusokból álló vegyületkönyvtárak felépítéséhez.

3.1.2. Bioaktív 4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin vázas szulfonamidok

3.1.2.1. Tiofén vázelemet tartalmazó hetero(bi)ciklusok

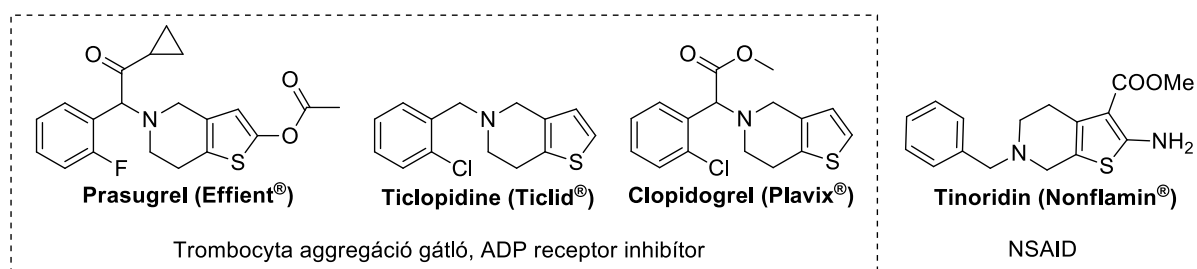
Az öttagú, heteroaromás tiofén egységek mint fenil-bioizoszter farmakofórok ismertek a gyógyszerkémiában. A tiofén vázas vegyületek (tiofének vagy benzo[*b*]tiofének) széleskörű farmakológiai hatást mutatnak, számos képviselőjük a klinikai medicinában is ismert, ilyen a fájdalomcsillapító és gyulladáscsökkentő Suprofen (Profenal®), asztmaellenes Zileuton (Zyflo®) és Thenalidin (Sandosten®), vagy az antidepresszáns és antipszichotikus Olanzepin (Zyprexa®) (11. ábra). Ebbe a csoportba sorolható még a vizelethajtó hatású tieniliksav és az allergiaellenes metapirilén.^{45–48} A vegyületcsaládban kódolt citotoxikus karakter fokozásával hatékony antibakteriális (antituberkulózis) és tumorelles hatású (OSI-930, AX20017) analógokat is előállítottak.^{45,49,50} Az egyik leghatásosabb, 500 nM-os IC₅₀ értéket mutató tumorelles származéknál (AX20017; ciklohexán gyűrűvel kondenzált tiofén aminokarboxamid) EGKF tirozin kináz gátló hatást mutattak ki.⁵¹



11. ábra: Farmakológiailag aktív és gyógyszerkereskedelmi forgalomban lévő tiofén

A tiofén gyűrű *N*-heteroatomot tartalmazó telített heterociklussal (például piperidin egység) kondenzálva fájdalomcsillapító és gyulladáscsökkentő, antidiabetikus, antibakteriális, trombocita aggregációt gátló (12. ábra) valamint antiproliferatív/tumorelles hatással bíró 4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridineket eredményez (13. ábra).^{52–61}

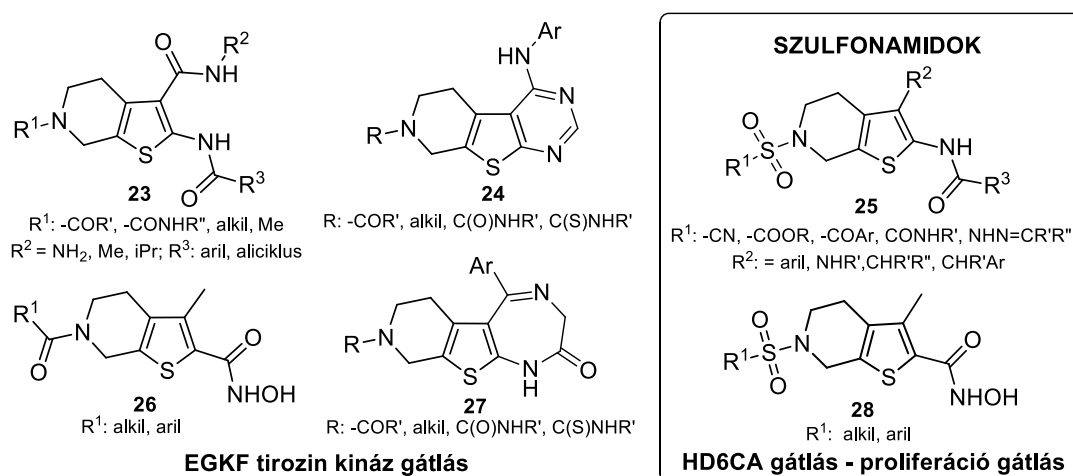
A biciklusok számos képviselője kereskedelmi forgalomban kapható gyógyszernek a hatóanyaga, úgy mint a Ticlopidine (Ticlid®), a Clopidogrel (Plavix®) és a Prasugrel (Effient®), melyek trombocita-aggregációt gátló hatással rendelkeznek.⁶² A Tinoridin hidrokloridot (Nonflamin®) mint nem-szteroid típusú fájdalomcsillapító/gyulladáscsökkentő gyógyszert alkalmazzák (12. ábra).^{55,56}



12. ábra: A klinikumban használt 4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridinek

A szakirodalomban főként a **23**, **25**, **26** és **28** *N*-acil vagy *N*-(tio)karbamid védett 4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridinvázis amino-karboxamidokról, hidroxikámsavokról közöltek citotoxikus/tumorelles eredményt.^{63–69} A megfelelő bifunkciós prekursorból képzett **24** tri-

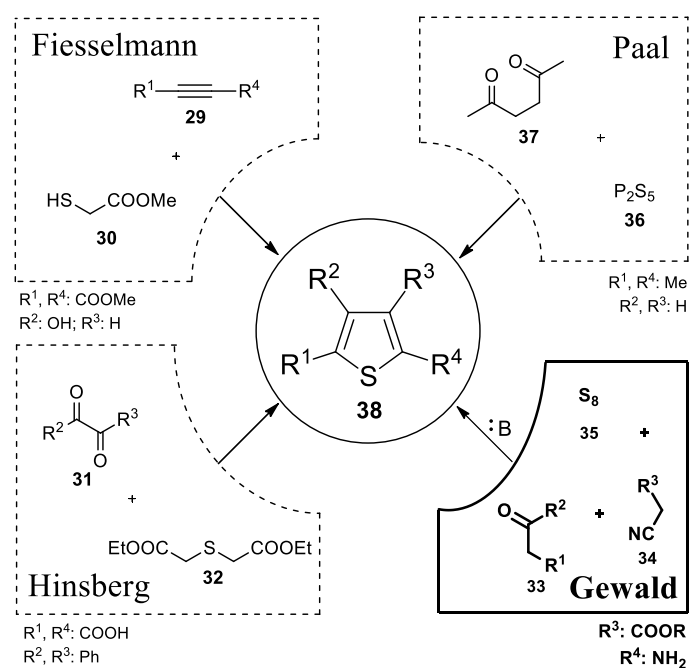
és **27** tetraciklusok a szabadalmi leírások szerint hasonló erősségű EGKF kináz inhibitor hatást mutatnak (13. ábra).⁴⁶



13. ábra: Tumorellenes/citotoxikus 4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridinek

3.1.2.2. Tiofén vázas aminokarboxamidok, aminosavak és aminokarbonsav-észterek előállítása Gewald három komponensű reakcióval (G-3CR)

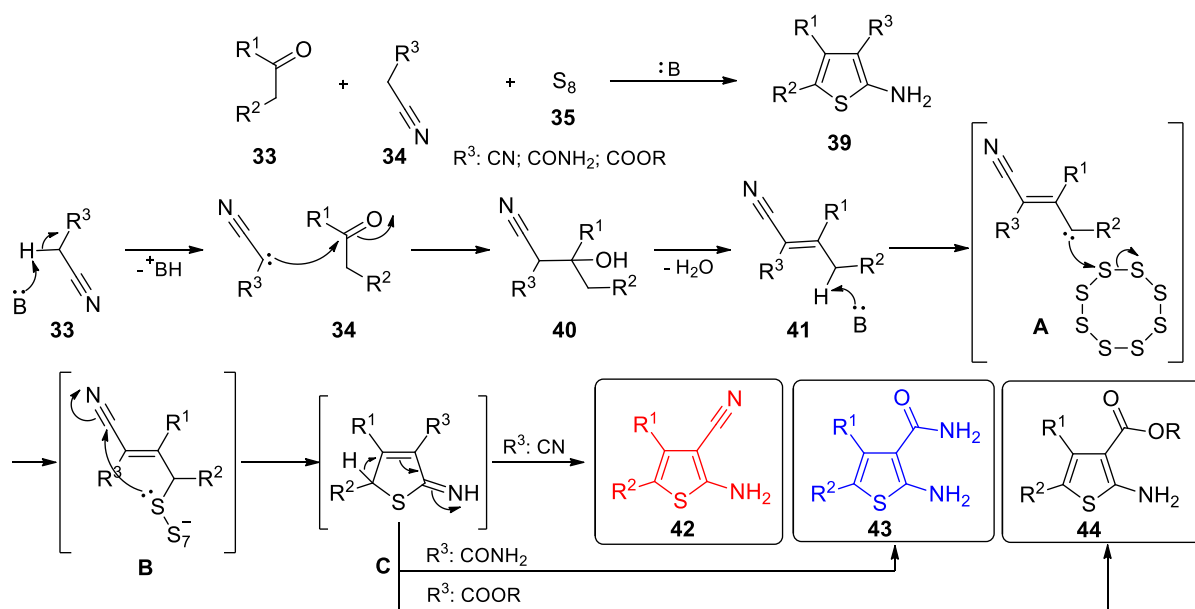
Számos szintetikus módszer ismert a tiofén vázszerkezet kialakítására, például a Hinsberg-, a Fiessmann-, a Paal- és a Gewald-reakció, melyekkel a **38** di-, tri- vagy tetraszubsztituált tiofének állíthatók elő (14. ábra).^{70,71}



14. ábra: Tiofénvázas vegyületek előállítása

A G-3CR alkalmazásakor, a **34** α -helyzetben aktivált metilénecsoportot tartalmazó karbonsavszármazékokból és a **33** oxovegyületekből, a **35** elemi kén (S_8) segítségével, bázis jelenlétében alakíthatók ki a **39** 2-amino-(3-karbonsav)-tiofén szerkezetek (14. és 15. ábra). A báziskatalizált reakció első lépése a **34** nitril/karbonsav származék és a **33** karbonil komponens (keton vagy aldehid) Knoevenagel kondenzációja. Az így kialakult **41** akril-nitril γ -metilén-csoportja bázis jelenlétében deprotonálódik (**A**) majd tiolálódik (**B** köztitermék), és a gyűrűzárással kialakuló **C** köztitermék stabilizálódva a **39** 2-amino-tiofénné alakul (15. ábra).^{48,51,61}

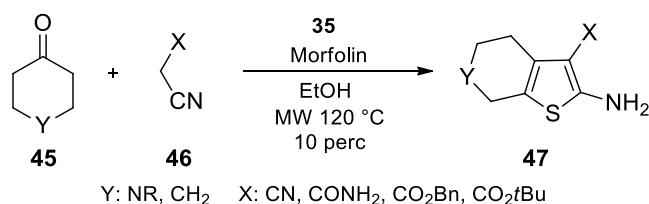
A kiindulási vegyületektől függően a **42** β -amino-nitrileket, **43** β -amino-karboxamidokat illetve **44** β -amino-karbonsav-észtereket állíthatjuk elő.⁷²⁻⁷⁴



15. ábra: A G-3CR reakciómechanizmusa

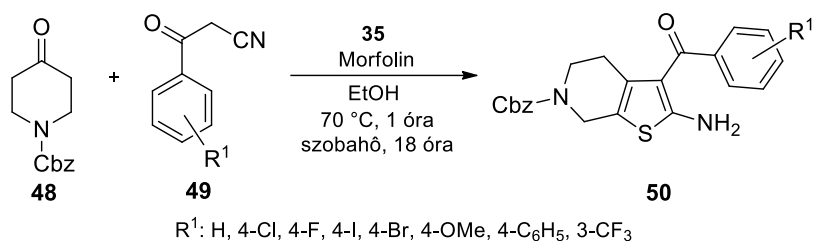
A 2-amino-tiofének szintézisének más szokásos módszereivel összehasonlítva a G-3CR egyszerűsége, könnyű kivitelezhetősége, praktikussága (diverz vegyületkönyvtárak felépítése) miatt kedvelt preparatív módszer napjaink fejlesztési folyamataiban is. A konvencionális G-3CR kis módosítással kiválóan alkalmazható bármelyik karbonil vegyület (alifás és aliciklusos valamint telített heterociklusok) esetében, ahogy a reprezentatív példák is mutatják.

Treu és munkatársai mikrohullámú reaktorban a **45** ciklusos ketont **46** β -ketonitrillel és S_8 -cal reagáltatva állították elő a **47** tiofénket. A reakciók etanolban, morfolin bázis jelenlétében 120 °C-on 10 perc alatt játszódtak le (hozam: 22–87%) (16. ábra).⁷⁵



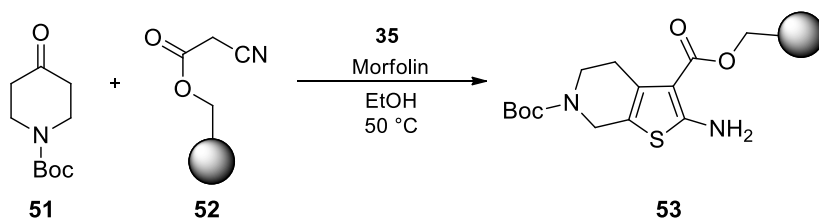
16. ábra: 2-Amino-tiofének előállítása mikrohullámú besugárzással

Baraldi és munkatársai etanolban, morfolin bázis jelenlétében a benzil-4-oxopiperidin-1-karboxilát (**48**), **49** benzoil-acetonitrilek és elemi kén (**35**) felhasználásával az **50** 2-amino-3-benzoil-tiofén-származékokat állították elő (hozam: 38–66%) (17. ábra).⁴⁹



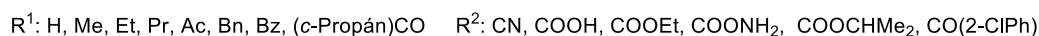
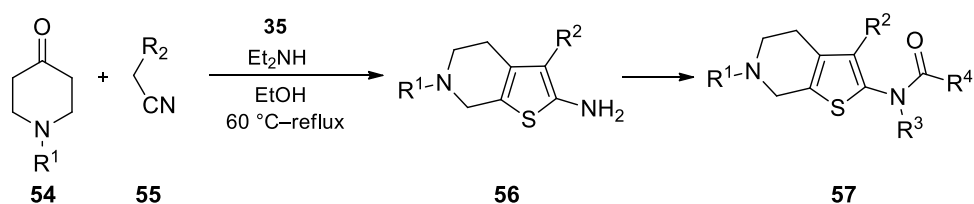
17. ábra: 2-Amino-tieno[2,3-*c*]piridinek előállítása

Szilárd fázisú szintézisúton; Iversen és kutatócsoportja az **53** 4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin vázas tirozin foszfataz-1B inhibitorokat állította elő 1-Boc-4-piperidonból (**51**) kiindulva (18. ábra).^{76,77}



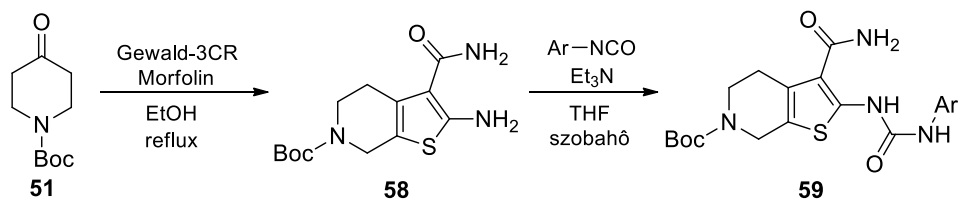
18. ábra: Funkcionalizált 2-amino-tiofének előállítása

Fujita és munkatársai az **54** *N*-védett piperidonokból kiindulva dietilamin bázis alkalmazásával 60 °C-on nyerték a megfelelő **56** *N*-védett 4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-2-aminokat (hozam: 70–93%) (19. ábra).^{78,79}



19. ábra: Biciklusos tieno[2,3-*c*]piridinek előállítása

A Washingtoni Egyetem és a Fred Hutchinson Cancer Research Center Gewald-3CR-el állította elő a *tert*-butil-2-amino-3-karbamoil-4,5-dihidrotieno[2,3-*c*]piridin-6(7*H*)-karboxilát prekuzort (**58**), amelyet izocianátokkal reagáltatva a megfelelő **59** karbamid származékokká alakították és különböző biológiai tesztekben vizsgálták (20. ábra).⁸⁰



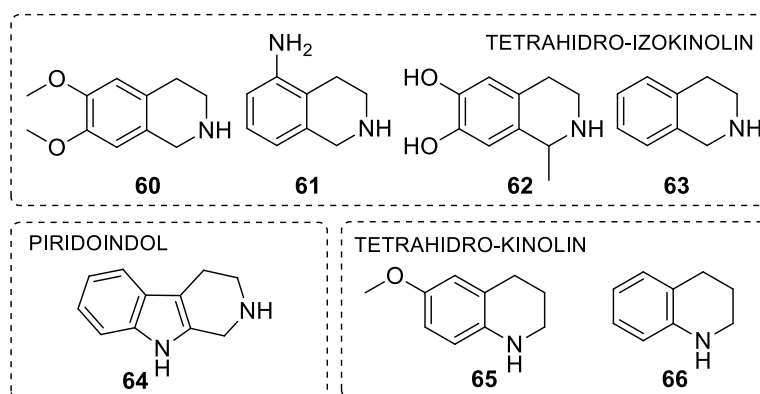
20. ábra: Tieno[2,3-*c*]piridin származékok előállítása

3.2. Eredmények és értékelésük

3.2.1. Citotoxikus 1,2,3,4-tetrahidrokinolin, izokinolin és 2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol vázas vegyületkönyvtár felépítése

Célunk egy szabadalmilag tiszta piperidin vázelemet tartalmazó *N*-arilszulfonamid könyvtár felépítése, a származékok farmakológiai; tumorelles hatásának vizsgálata, a lehetőségek szerint egy “hit-to-lead” gyógyszerkémiai fejlesztés elindítása.

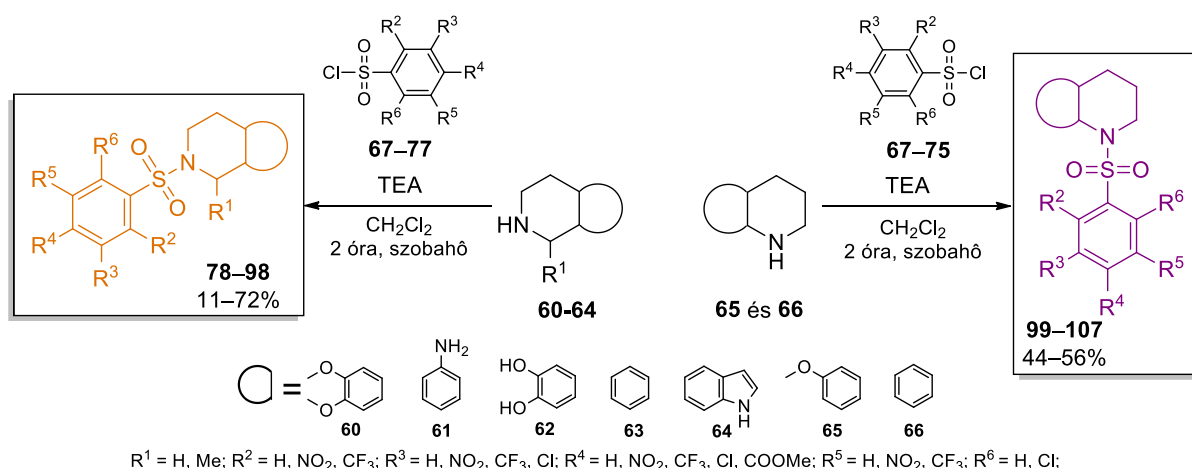
A fejlesztéshez hét kinolin származékot, izokinolint és piridoindolt választottunk: a 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolint (**60**), 1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-5-amint (**61**), 1-metil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-6,7-diolt (**62**), 1,2,3,4-tetrahidroizokinolint (**63**), 2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indolt (**64**), 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrokinolint (**65**) és a 1,2,3,4-tetrahidrokinolint (**66**) (21. ábra).



21. ábra: A kiválasztott piperidin vázegységet tartalmazó heterociklusok

A **60–66** prekursorokat a **67–77** aromás szulfonsavkloridokkal reagáltatva egy 30 tagú szulfonamid könyvtárát készítettünk a felépítéséhez ismert/hatékony reakciókörülményeket alkalmaztunk (22. ábra). Az S_N -kapcsolásokat diklórmétánban (DKM), trietilamin (TEA) bázis jelenlétében szobahőmérsékleten hajtottuk végre. A reakcióelegyeket feldolgozás után oszlopkromatográfiával vagy átkristályosítással tisztítottuk és 11–72%-os hozammal nyertük a 22. ábrán bemutatott **78–98** izokinolinokat és a **99–107** kinolinokat.

Abban az esetben, amikor a **62** származékait állítottuk elő, rendkívül gyenge hozammal nyertük a megfelelő termékeket (**82** hozam: 18%; **91** hozam: 11%; **94** hozam: 16%). A többi tetrahidroizokinolin és -kinolin származék esetében közepes-jó hozamokat (41–72%) tapasztaltunk. A legjobb termeléssel a 2-((2,4-dinitrofenil)sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-5-amint (**81**) nyertük (hozam: 72%) (23. ábra).

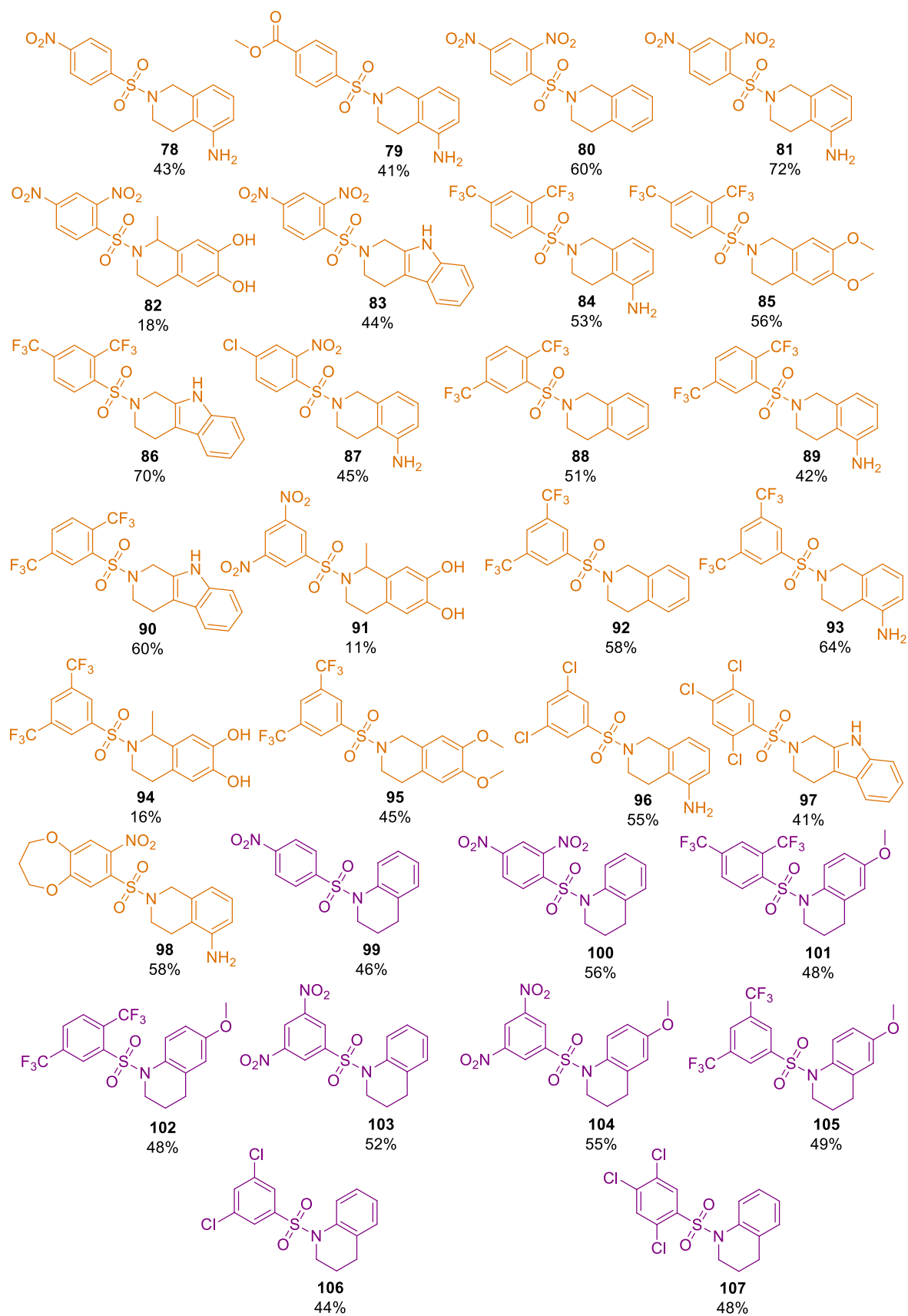


22. ábra: **78–107** *N*-Arilszulfonil-1,2,3,4-tetrahidro(izo)kinolinok és -2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indolok előállítása

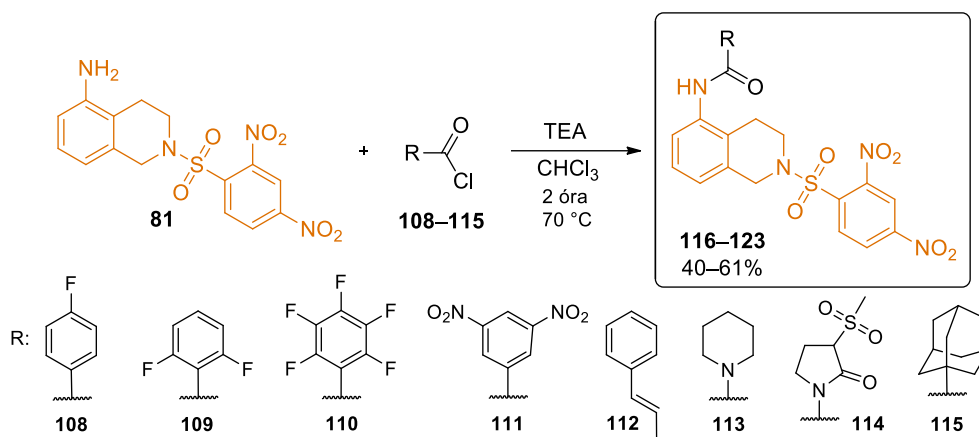
Az előzetes biológiai tesztben a vegyüetkönyvtár öt tagja (**80**, **81**, **82**, **94** és **100**) mutatott 10 μM alatti citotoxikus aktivitást (ld. 3.4.1. fejezet, 26. oldal). Az elvégzett biológiai előtesztelés illetve a preparatív szerves kémiai kivitelezhetőség alapján a **81** vegyületet választottuk ki mint “hit” szerkezetet.

Bár a nitro funkció jelenléte elviekben nem zárja ki a további fejlesztést, mindazonáltal kevés gyógyszervegyület rendelkezik ilyen szubsztituenssel.⁸¹⁻⁸⁶ Általában a nitrocsoport metabolizációs és toxicitási problémákat generál, de a tumorellenes fejlesztési vonalon a hatás/mellékhatás eltérő elbírálása miatt a **81** vegyület kiválasztása relevánsnak tűnt a további optimalizációhoz.

A fejlesztés következő szakaszában a kiválasztott **81** anyavegyület ($\text{IC}_{50}=3,01 \mu\text{M}$) szerkezetét a C5-pozíció aminocsoportjának további funkcionilázásával módosítottuk (24. ábra). Különböző savkloridokat kapcsolva 8 új *N*-acilezett analógot készítettünk el. A **116–123** származékképzések során a korábban alkalmazott reakciókörülményeket módosítottuk, az átalakításokat kloroformban történő melegítéssel nagyobb sztöchiometrikus feleslegben alkalmazott bázissal végeztük. A molekulába bevitt aliciklus, telített heterociklus illetve különböző pozíciókban elektronszívó csoporttal szubsztituált aromás (preferált csoportok: -F és -NO₂) acil részek citotoxikus aktivitásra gyakorolt hatását kívántuk vizsgálni. (ld.: 3.4.1. fejezet).

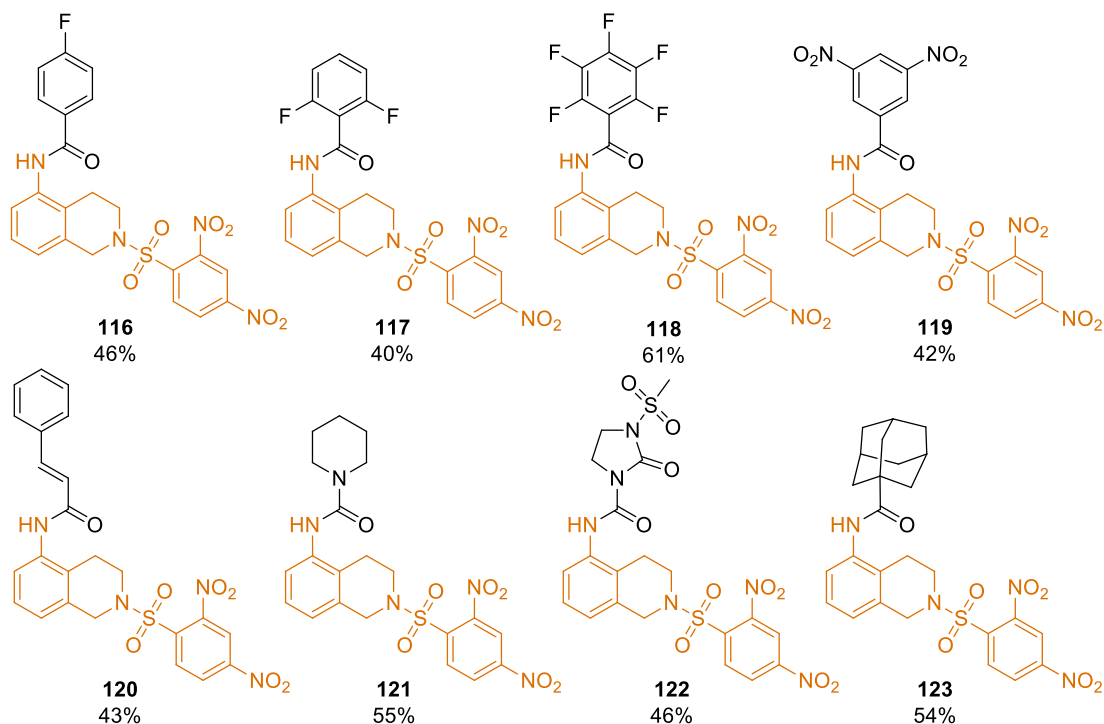


23. ábra: A **78–107** *N*-arilszulfonil-1,2,3,4-tetrahydro(izo)kinolinok és -2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indolok előállítása; Reakciókörülmények: 1 ekv. szulfonsav-klorid, 1 ekv. TEA, DKM, szobahőmérséklet, 2 óra. Az izolált hozamok vannak feltüntetve.



24. ábra: A **81** vegyület szerkezeti módosításai

Az alapkönyvtár „hit” vegyület (**81**) szerkezetének változtatásakor 40–61%-os termeléssel nyertük az újabb származékokat (25. ábra). A leggyengébb, 40% hozamot a **81** és a 2,6-difluor-benzoil-klorid reakciójában (**117**), míg a legjobb eredményt (61%) a **81** és a 2,3,4,5,6-pentafluor-benzoil-klorid reakciójában (**118**) kaptuk.

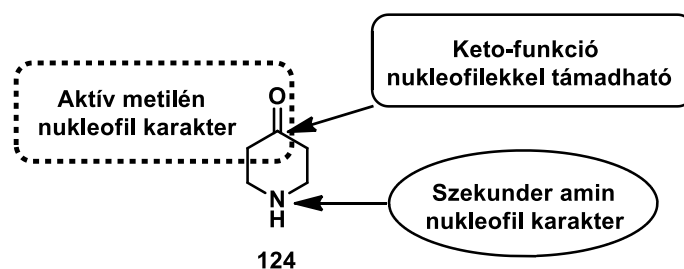


25. ábra: A **81** vegyület szerkezeti módosításaival előállított **116–123** *N*-(2-((2,4-dinitrofenil)szulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-5-il) benzamidok előállítása; Reakciókörülmények: 1,5 ekv. savklorid, 3 ekv. TEA, szobahőmérséklet, CHCl_3 , 2 óra. Az izolált hozamok vannak feltüntetve.

3.2.2. Tumorellenes 4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin vázas szulfonamid vegyületkönyvtár felépítése

Tumorellenes hatású vegyületkönyvtárunk bővítésekor 4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin szulfonamidok előállítását és szerkezetének optimalizálását, „hit-to-lead” fejlesztését is terveztük. A szabadalmi mozgástér és a nagyszámú, potenciálisan kialakítható diverziós pont miatt a 4-piperidon „trifunkciós” vegyületet választottuk kiindulási vegyületnek az átalakításokhoz. A molekula gyógyszerkémiailag optimalizálására számos lehetőség kínálkozik; szekunder aminocsoportja biztosítja az S_N reakcióban történő *N*-amidálást vagy *N*-acilezést, a telített heterociklus karbonil funkciója, és az α-helyzetű aktív metilén hasznosítható kondenzációs és/vagy multikomponensű reakciókban (26. ábra).

Az elképzelés szerint, a fejlesztés során az *N*-szulfonilcsoport kiépítése után, Gewald-3CR-rel kellő számú bifunkciós vegyületeket szintetizálunk, amelyekből a „hit” vegyület(ek) kiválasztása után további szerkezet optimalizálás valósítható meg.

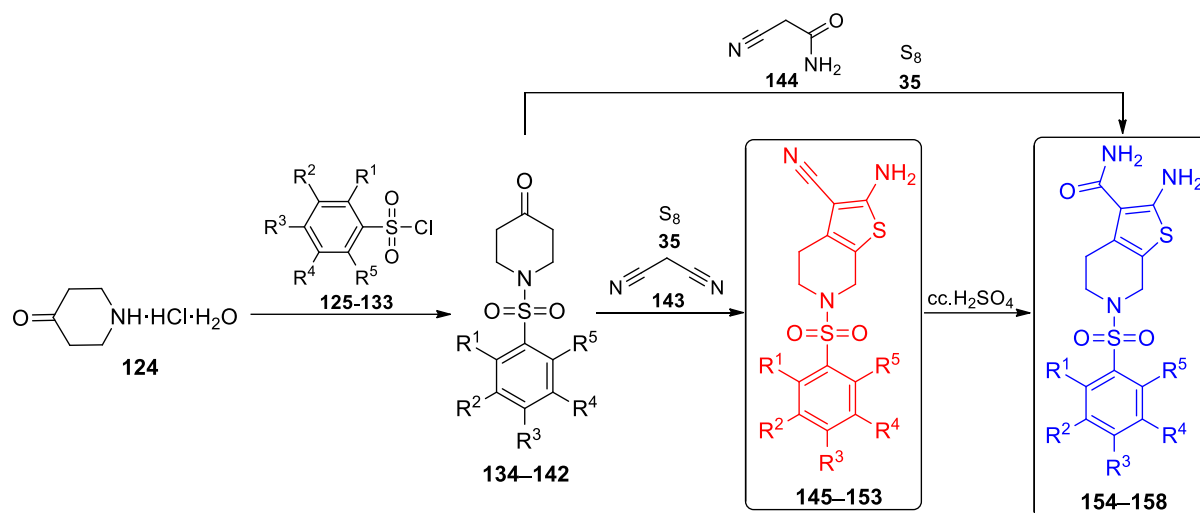


26. ábra: A 4-piperidonban rejlő szintetikus potenciál

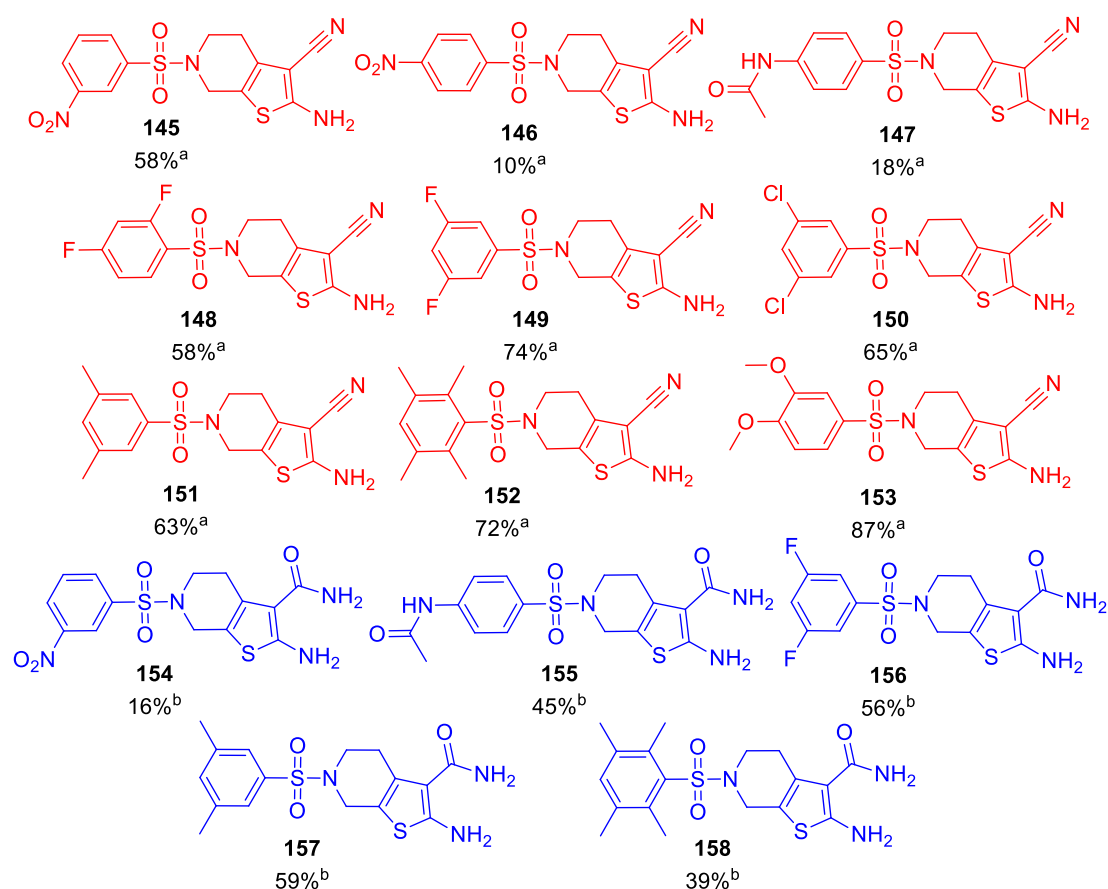
A 4-piperidon hidroklorid monohidrátból (**124**) kiindulva tetszőlegesen kiválasztott **125–133** aromás szulfonsav-kloridokkal a **134–142** *N*-szulfonil-piperidonokat állítottuk elő. A termékeket szűrőssel izoláltuk (hozam: 10–69%). G-3CR-rel a **134–142** 1-(Fenilszulfonil)-piperidin-4-onok, malononitrillel és elemi kénnel (S₈) reagáltatva adták a megfelelő **145–153** 2-Amino-6-(fenilszulfonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-3-karbonitrileket 10–87%-os hozammal (27. és 28. ábra). Az aminonitrileket szűrőssel izoláltuk, oszlopkromatográfiás tisztítás egyik esetben sem vált szükségessé.

A **154–158** β-aminokarboxamidok esetén, a Gewald 3CR-rel történő próbareakciókban (komponensek: **144** cianoacetamid, S₈ és **134–142** *N*-szulfonil piperidonok, 70 °C melegítés, DMF) szintén szűrőssel izoláltuk a termékeket. Egyes esetekben a szűrést követően további oszlopkromatográfiás tisztítás is indokolt volt. Emiatt a választásunk a könnyen szintetizálható aminonitrilek tömény kénsavban történő amidálási reakciójára esett, ez a

módszer hatékonyabbnak és gyorsabbnak bizonyult. A kívánt **154–158** 2-Amino-6-(fenilszulfonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno-piridin-3-karboxamidokat 16–59%-os termeléssel, megfelelő tisztaságban nyertük. (27. és 28. ábra).



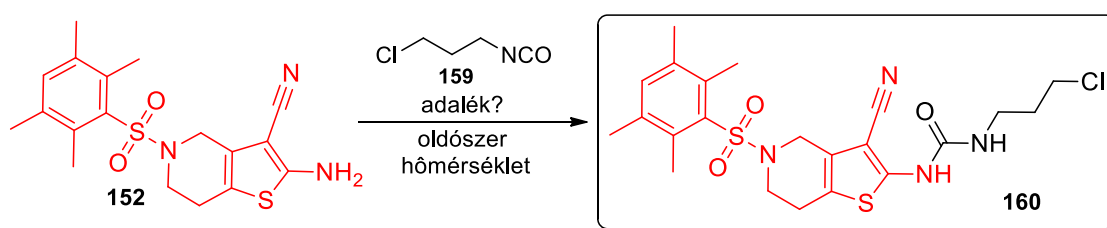
27. ábra: A **145–158** 2-amino-6-(fenilszulfonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-karbonitrilek és -karboxamidok előállítása



28. ábra: Az előállított **143–151** és **153–157** 4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin szulfonamidok; ^a: Reakciókörülmények: 1 mmol 4-piperidon, 1 ekv. malononitril, 1 ekv. elemi kén, 1 ekv. TEA, 3 ml etanol, 70 °C, 2 óra; ^b: Reakciókörülmények: 1 mmol aminonitril, 2 ml cc.H₂SO₄, szobahőmérséklet, 2 óra

Az előállított vegyületek első biológiai tesztelése során a **151** és **152** aminonitril mutatott mérsékelt citotoxikus aktivitást (**151**: $IC_{50}(A549)=14,22\ \mu M$, $IC_{50}(K562)=2,71\ \mu M$; **152**: $IC_{50}(A549)=9,35\ \mu M$, $IC_{50}(K562)=14,75\ \mu M$) (ld. 3.4.2 fejezet, 31. oldal). Ebből az eredményből kiindulva ezt a két „hit”-vegyületet választottuk ki további derivatizálásra, fő átalakítási célpontnak a C-2 amino funkciót tekintettük. Mivel a szabadalmi háttér tág mozgásteret biztosított az *N*-szulfonil egység megléte miatt, a fejlesztés következő szakaszában (tio)karbamid származékokat terveztünk előállítani, mivel a karbamid szerkezetek (karbamid és *N*-acil karbamid) kialakítása markáns citotoxikus/tumorellenes hatásnövekedést eredményezhet a primer aminokhoz viszonyítva.^{78–80} Ezen kívül farmakofór egységet tartalmazó tetraciklusokat is felépíthetünk; a megfelelő halogénezett alkil-izocianátok hasznosításával.

Modellreakciónak a **152** vegyület és a **159** 3-klór-propil-izocianát reakcióját választottuk, feltételeztük hogy gyenge reaktivitású mind az alkilhalogenid-izocianát (mint elektrofil) mind a tiofénés amino csoport (mint nukleofil partner) (29. ábra).



29. ábra: A **160** vegyület előállításának optimalizálása

Az oldószereket tesztelve a DMF-ben nyomokban képződött termék, annak mennyisége azonban a hőmérséklet emelésével (150 °C) illetve mikrohullámú besugárzás (150 °C, 250W, 10–40 perc) hatására sem változott. Minden más oldószer esetében nem tapasztaltunk konverziót (1. táblázat). Így adalékanyagokat próbáltunk ki az optimalizálás következő szakaszában, feltételezve, hogy ezzel fokozhatjuk a kiindulási aminonitril reaktivitását a C-2 aminocsoport nukleofilitásának növelésével (2. táblázat).

Habár a Lewis-bázis (TEA) mint izocianát aktivátor ismert a szakirodalomban – az elektrofil izo(tio)cianát szénatom reakcióképességét/elektrofilitását a kovalensen kapcsolódó tercier nitrogén nemkötő elektronpárja aktiválja/növeli –, ezek a tesztreakciók nem vezettek eredményre.⁸⁰ A Lewis-sav-katalízis ezzel szemben jótékony hatással volt a várt átalakulásra (13-35. kísérlet, 2. táblázat).⁸⁷ Míg az $In(OTf)_3$ és $AgOTf$ esetében csak nyomokban képződött termék, $CuCl_2$ adalék használata mellett 14%-ban izoláltuk a kívánt terméket, így

további réz(I)- (CuBr, CuCl és CuOTf) és réz(II)-alapú (CuSO₄, CuBr₂, Cu(C₅HF₆O₂)₂×H₂O) Lewis savakat is teszteltünk. Cu(OAc)₂ esetében szobahőmérsékleten teljes konverziót tapasztaltunk, melléktermék képződése nélkül és a kívánt terméket oszlopkromatográfiás tisztítás és kristályosítás után 32% hozammal nyertük.

1. táblázat: Optimalizálás – az oldószerhatás

Kísérlet	Oldószer	Adalék	Mennyiség (mol%)	T (°C)	t (óra)	Hozam ^a (%)
1 ^b	toluene	-	-	23	24	0
2 ^b	CHCl ₃	-	-	23	24	0
3 ^b	DMSO	-	-	23	24	0
4 ^b	CH ₃ CN	-	-	23	24	0
5 ^b	H ₂ O	-	-	23	24	0
6 ^b	DMA	-	-	23	24	0
7 ^b	absz. DMF	-	-	23	24	<2
8 ^b	absz. DMF	-	-	110	24	<2
9 ^b	absz. DMF	-	-	150	24	0
10 ^b	absz. DMF	-	-	150 ^c	0,66	0

^a: izolált hozam; ^b: 1 ekvivalens izocianát; ^c: mikrohullámú besugárzás

Az optimálás következő szakaszában vízmentes DMF-et oldószerként kiválasztva változtattuk az izocianát (1–3 ekvivalens, b, e–h index; 22. és 25. és 26. kísérlet, illetve 27. és 30–32. kísérlet, 2. táblázat), a Lewis-sav (10–30 mol%, 22–24. kísérlet, 2. táblázat), illetve az oldószer mennyiségét (oldószermentestől az 1 ml-ig, 33–35. próba, 2. táblázat), a reakciópartnerek beadagolási sorrendjét (izocianátos kapcsoláskor hatékonyabb átalakulás érhető el, ha a szubsztrátot adagoljuk bele a tömény izocianátos oldatba) és a hőmérsékletet (szobahőmérséklet–100 °C, MW: 120 °C). A hőmérséklet emelése nem változtatta meg számottevően a termelési eredményt, jelentős melléktermék-képződést tapasztaltunk, illetve komplex reakcióelegyet kaptunk mikrohullámú besugárzás alkalmazásakor.

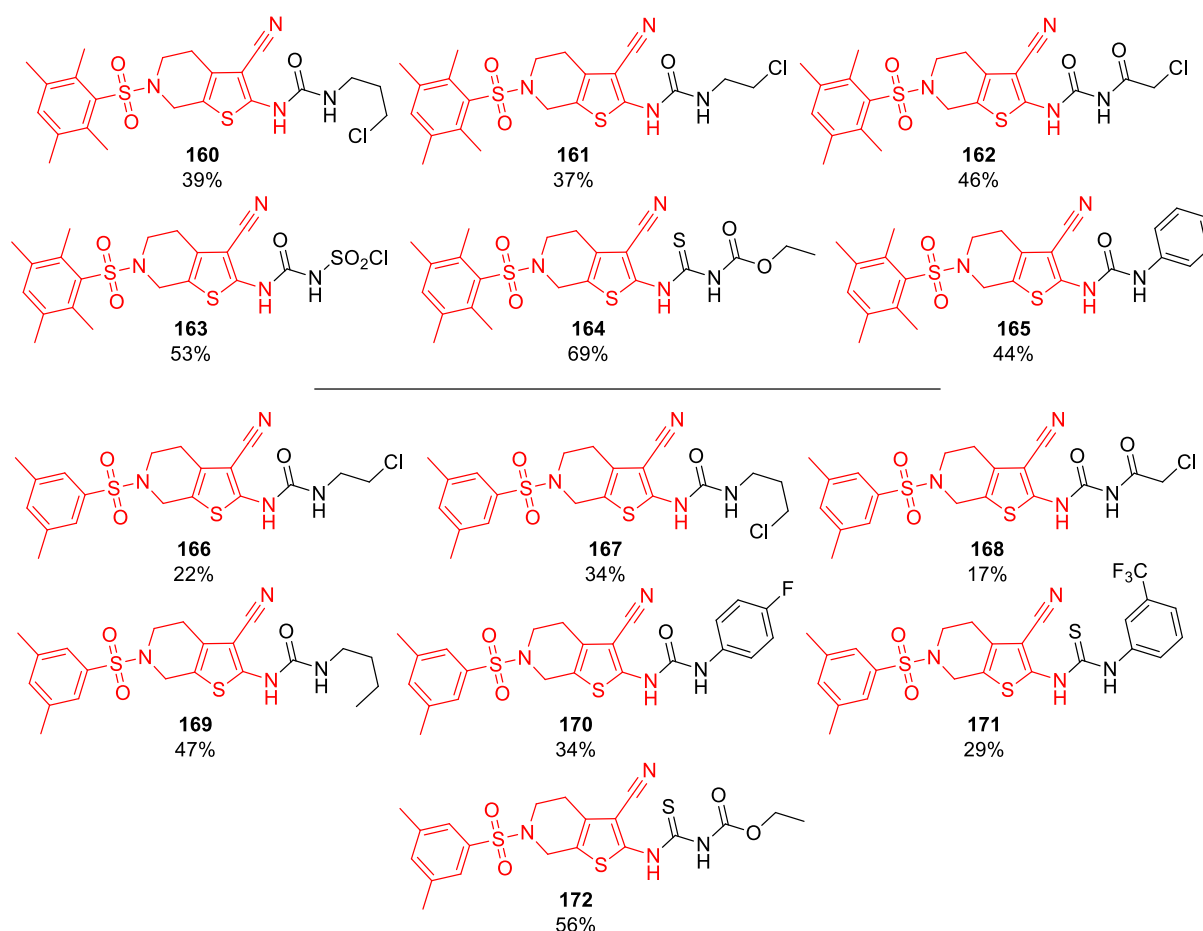
Az elérhető legjobb reakciókörülményként az izocianát mennyiségét 1,6-szeres ekvivalenciában, a Cu(OAc)₂ katalitikus mennyiségét 20 mol%-ben, az oldószer mennyiségét pedig 750 µl-ben állapítottuk meg.

2. táblázat: Optimalizálás – adalékok hatása

Kísérlet	Oldószer	Adalék	Mennyiség (mol%)	T (°C)	t (h)	Hozam ^a (%)
11 ^b	absz. DMF	TEA	100	23	24	<2
12 ^b	absz. DMF	NaH	100	23	24	<2
13 ^b	absz. DMF	In(OTf) ₃	20	23	24	<2
14 ^b	absz. DMF	AgOTf	20	23	24	<2
15 ^b	absz. DMF	CuCl ₂	20	23	24	14
16 ^b	absz. DMF	CuBr	20	23	24	<2
17 ^b	absz. DMF	CuCl	20	23	24	0 ^d
18 ^b	absz. DMF	CuSO ₄ ×5H ₂ O	20	23	24	0 ^d
19 ^b	absz. DMF	CuBr ₂	20	23	24	0 ^d
20 ^b	absz. DMF	Cu(C ₅ HF ₆ O ₂) ₂ ×H ₂ O	20	23	24	<2
21 ^b	absz. DMF	Cu(I)OTf	20	23	24	0 ^d
22 ^b	absz. DMF	Cu(OAc) ₂	20	23	24	32
23 ^b	absz. DMF	Cu(OAc) ₂	10	23	24	27
24 ^b	absz. DMF	Cu(OAc) ₂	30	23	24	30
25 ^e	absz. DMF	Cu(OAc) ₂	20	23	24	33
26^f	absz. DMF	Cu(OAc)₂	20	23	24	39
27 ^b	absz. DMF	Cu(OAc) ₂	20	60	24	31 ^k
28 ^b	absz. DMF	Cu(OAc) ₂	20	100	24	30 ^k
29 ^b	absz. DMF	Cu(OAc) ₂	20	120 ^c	0,66	0 ^d
30 ^f	absz. DMF	Cu(OAc) ₂	20	60	24	26 ^k
31 ^g	absz. DMF	Cu(OAc) ₂	20	60	24	34 ^k
32 ^h	absz. DMF	Cu(OAc) ₂	20	60	24	26 ^k
33 ^g	-	Cu(OAc) ₂	20	60	24	16 ^k
34 ^{g,i}	abs. DMF	Cu(OAc) ₂	20	60	24	19 ^k
35 ^{g,j}	absz. DMF	Cu(OAc) ₂	20	60	24	16 ^k

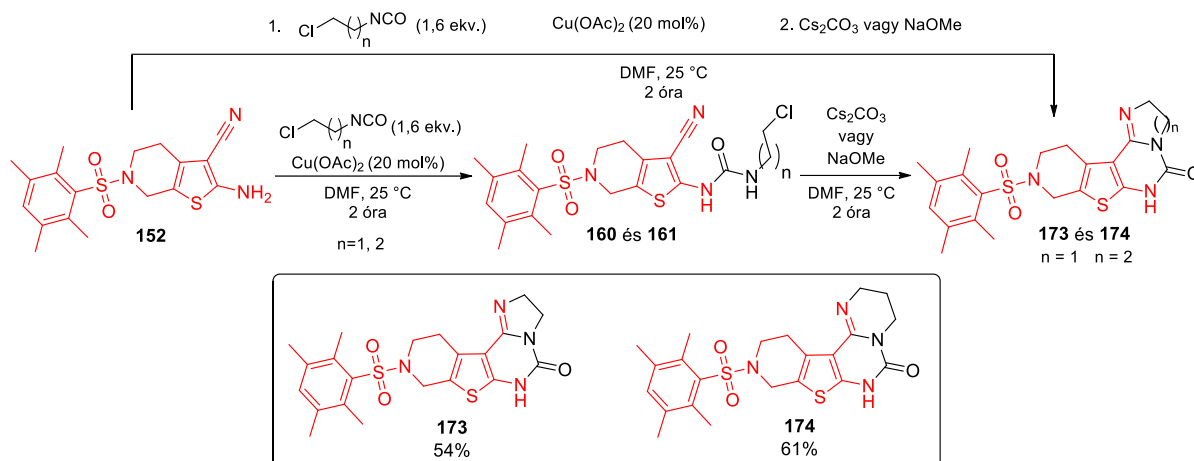
^a: izolált hozam; ^b: 1 ekv. izocianát; ^c: mikrohullámú besugárzás; ^d: complex reakcióelegy; ^e: 1,3 ekv. izocianát; ^f: 1,6 ekv. izocianát; ^g: 2 ekv. izocianát; ^h: 3 ekv. izocianát; ⁱ: 1 ml oldószer; ^j: 100 µl oldószer; ^k: melléktermék képződését detektáltuk

Az optimális reakciókörülmény alkalmazásával állítottuk elő a **160–172** analógokat (30. ábra). Alifás izonitrilekkel a 2-amino-6-((3,5-dimetilfenil)sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-3-karbonitrilből (**151**) 17–56% hozammal, míg a 2-amino-6-((2,3,5,6-tetrametilfenil)sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-3-karbonitrilből (**152**) kiindulva 37–69% hozammal sikerült előállítani a megfelelő karbamid származékokat (**160–172**). Aromás izonitrilekkel oszlopkromatográfiás tisztítás után 29–44% hozammal nyertük a **165**, **170** és **171** termékeket. Leggyengébb hozamot a **151** és a klóracetil-izocianát reakciójában (**168** származék), míg a legjobb eredményt a **152** és az etoxikarbonil-izotiocianát reakciójában (**164** származék) kaptuk.



30. ábra: Az előállított **160–172** 4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin szulfonamidok; Reakciókörülmények: 1 mmol **151** vagy **152**, 1,6 ekv. izocianát, 20 mol% Cu(OAc)₂; 750 µl száraz DMF, szobahőmérséklet, 2 óra

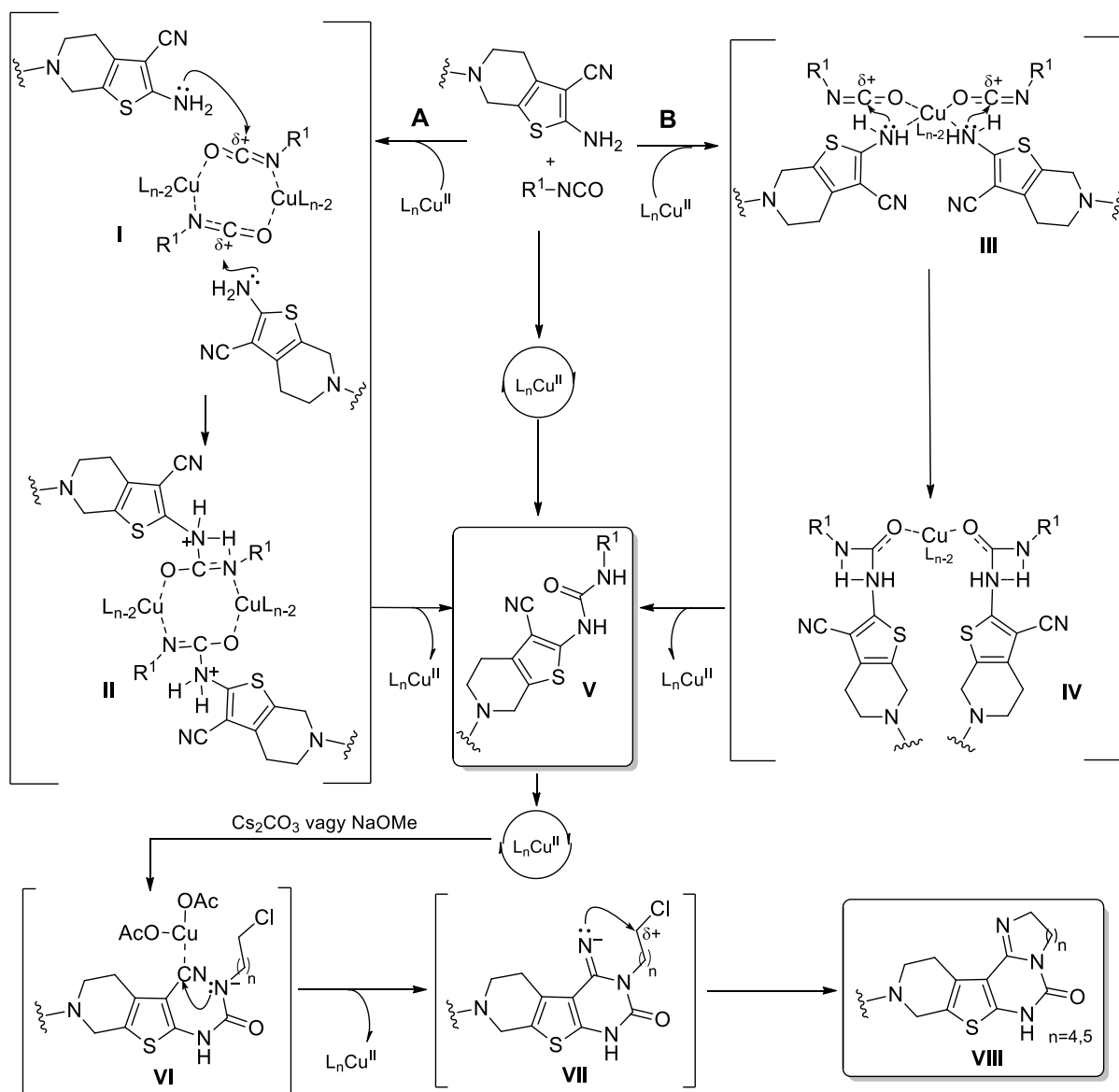
Reprezentatív példaként a **160** és **161** analógokból Cs₂CO₃ illetve NaOMe-indukálta gyűrűzárással a **172** és **173** tetraciklusokat állítottuk elő (legjobb hozam: 54 (n=1) és 61% (n=2)) (31. ábra).⁸⁷



31. ábra: A **173** és **174** tienopirimidinonok előállítása az optimalizált reakciókörülményekkel

Kétféle karbamidképződési reakciómechanizmust javasoltunk (32. ábra). Az „A” feltételezett reakcióút az izocianát aktiválásával indul, amit egy kétmagvú **I** komplex kialakulása biztosít. Így a réz(II)-nitrogén kapcsolódás-indukálta töltéseltolódás hatására elektrofilabbá váló szénatomot már a kevésbé reaktív nukleofil ágens is meg tudja támadni. Az így bekövetkező (tiofén) aminocsoport támadás az aktivált NCO funkció szénatomjára a **II** köztitermék kialakulásához vezethet, ami egy $N \rightarrow N$ H-vándorlással stabilizálódik, és a réz-katalizátor felszabadulása után a kívánt **V** karbamid-adduktot adja. A „B” reakcióút egy réz-aminonitril-izocianát komplex (**III**) képződését feltételezi, amely kialakulása térközelséget biztosít a koordinált izocianát és az aminonitril között. A **IV** köztitermékben bekövetkező $N \rightarrow N$ H-vándorlás majd a réz-komplex bontása adja az **V** végterméket.

A tetraciklus kiépítésekor bázis hatására az **V** deprotonálódik, majd a reakcióelegyen jelen lévő katalizátor hatására a nitril funkció aktiválódik (**VI**). A létrejövő töltéseltolódás miatt a nitrogén már könnyen képes megtámadni a nitril szénatomját, és kialakul a **VII** triciklusos köztitermék, a réz(II)acetát leválását követően. Az újonnan kialakuló nukleofil centrum támadásával, egy végbemenő intramolekuláris gyűrűzárás adja a **VIII** tetraciklus végterméket.



32. ábra: 4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-vázis aminonitrilek és izocianátok reakciójának feltételezett reakciómechanizmusa réz(II)-só jelenlétében

3.3. Az előállított szulfonamidok biológiai aktivitása

3.3.1. A 78–123 *N*-szulfonamidok biológiai aktivitása, SAR

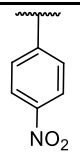
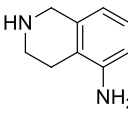
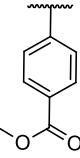
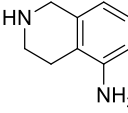
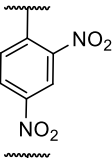
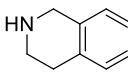
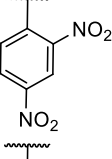
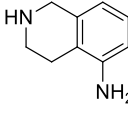
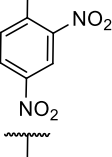
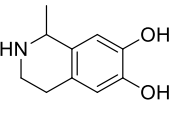
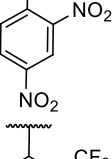
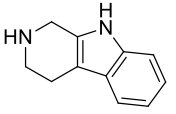
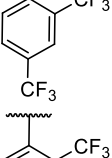
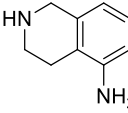
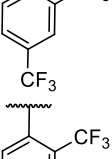
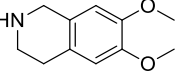
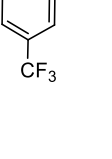
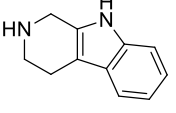
A disszertációmban bemutatott **78–107** analógok (3.3.1. fejezet) biológiai aktivitását az Avidin Kft. biológus munkatársai *in vitro* MTS (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-karboximetoxi-fenil)-2-(4-szulfofenil)-2*H*-tetrazolium) assay-ben K562 (humán leukémia) sejtvonalon vizsgálták.⁸⁸ Az IC₅₀-ek meghatározásához és a szerkezet-hatás összefüggések megállapításához GraphPad Prism 4 szoftvert használtunk, az eredményeket a 3. táblázatban foglaltuk össze.

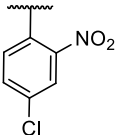
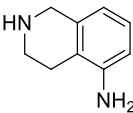
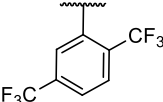
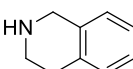
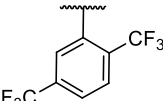
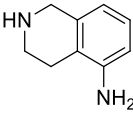
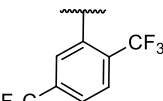
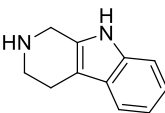
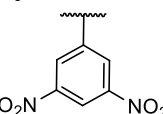
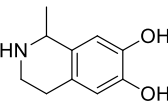
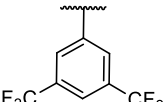
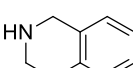
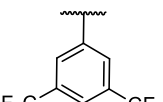
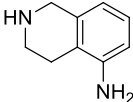
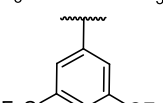
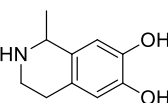
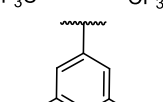
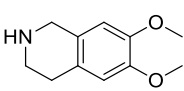
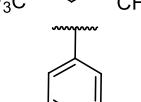
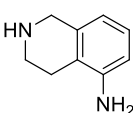
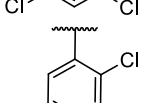
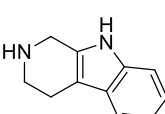
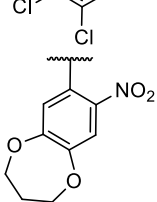
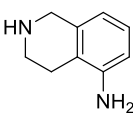
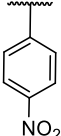
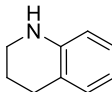
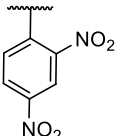
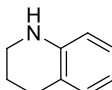
A tesztelt 30 vegyület (**78–107** származékok) közül 100%-os maximális sejtproliferációt gátló hatást szinte kizárólag csak olyan vegyületeknél tapasztaltunk, amelyek 2,4-dinitro-szubsztituált *N*-aril-szulfonamid-egységgel rendelkeztek (**80**, **81**, **82** és **100**). Egyetlen kivétel a **94** vegyület (3,5-di(trifluormetil)fenil mint szulfonamid egység), azonban ebben az esetben a 100%-os maximális sejtproliferáció ellenére sem tudtunk IC₅₀ értéket meghatározni. Eltérés a 2,4-dinitrofenil szubsztituens mintázattól a hatás csökkenésével illetve megszűnésével (IC₅₀>30 µM) járt. A nitrocsoportok cseréje más elektronszívó csoportokra, halogenidekre (Cl) vagy trifluormetil (CF₃) csoportokra (diszubsztituált; 2,4-pozíció) a citotoxikus aktivitás drámai csökkenését idézi elő (IC₅₀>30 µM). A diszubsztituált 3,5- illetve 2,5-formációban (a **94** vegyület kivételével) az elektronszívó szubsztituenstől függetlenül (NO₂, Cl vagy CF₃) lecsökken a hatás. A vizsgált triszubsztituált származékoknál (2,4,5-triklórfenil funkció; **97**, **98** és **107**) is minimális citotoxikus aktivitást mértünk.

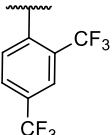
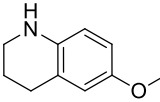
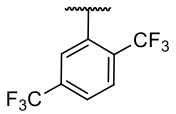
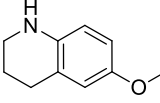
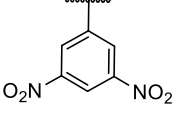
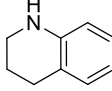
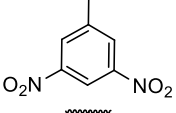
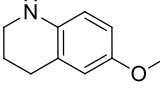
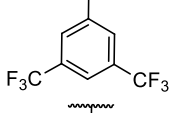
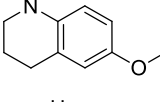
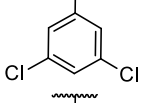
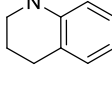
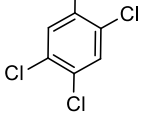
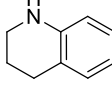
Ha *para*-helyzetben egy elektronszívó szubsztituenst építünk be (az amin reaktánstól függetlenül), akkor a COOMe **79** analóg mutat gyengébb, de elfogadható (<10 µM) tumorelles hatást a 2,4-dinitro **81** származékhoz képest (**79**: IC₅₀=8,57 µM; **81**: IC₅₀=3,01 µM). A *para*-NO₂ csoport szignifikáns hatást nem mutatott, sőt a maximális sejtproliferáció-gátlás is lecsökkent.

3. táblázat: Az előállított **78–107** vegyületek citotoxikus aktivitása K562 sejtvonalon



Anyag	R ²	Amin	IC ₅₀ ^a (μM)
78			>30
79			8,57
80			7,10
81			3,01
82			4,81
83			– ^b
84			>30
85			>30
86			– ^b

87			>30
88			>30
89			>30
90			>30
91			>30
92			>30
93			>30
94			- ^b
95			>30
96			- ^b
97			- ^b
98			>30
99			>30
100			3,94

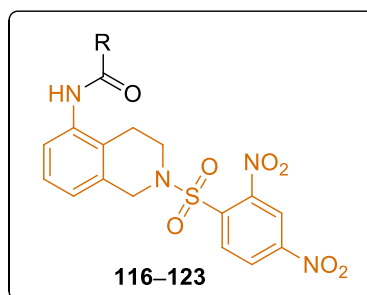
101			>30
102			>30
103			>30
104			>30
105			>30
106			>30
107			>30

^a: GraphPad Prism 4 szoftver alkalmazásával meghatározva, három párhuzamos mérésből számolva;

^b: túl kevés a pont a görbeillesztéshez, IC₅₀ érték nem meghatározható

Mivel a **80**, **81**, **82** 1,2,3,4-tetrahydroizokinolinok, és a **100** 1,2,3,4-tetrahydrokinolin *N*-szulfonsavamid származékok hasonló aktivitási profilokat eredményeztek, ezért feltételeztük, hogy a citotoxicitást nagy valószínűséggel a 2,4-dinitrofenil szubsztituens biztosította. Emiatt a legpotensebb „hit” vegyületet, a **81** származékot (IC₅₀=3,01 μM) választottuk ki további funkcionálizálásra; a C–5 primer aminocsoportra koncentrálna változatos savkloridokkal kapcsolva a **116–123** 2-(2,4-dinitrofenilszulfonil)-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-5-amidokat állítottuk elő további tesztelésre. A **121–123** telített heterociklusos származékok citotoxikus aktivitása az anyavegyülethez képest jelentősen lecsökkent (IC₅₀: 4,58–(>30) μM)). A **116–120** aromás amidok IC₅₀ értékei sem érték el a kiindulási pontot (IC₅₀: 4,58–13,66 μM). A tesztelt származékok közül a legjobb eredményt az *N*-(2-((2,4-dinitrofenil)szulfonil)-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-5-il)-2,6-difluorbenzamid (**117**) mutatta, azonban ezen analóg tumorellenes hatása sem érte el az **81** anyavegyület aktivitását (**81**: IC₅₀=3,01 μM; **117**: IC₅₀=4,58 μM,).

4. táblázat: A **81** vegyület szerkezeti módosításaival előállított **116–123** *N*-arilszulfonil 1,2,3,4-tetrahidroizokininok citotoxikus aktivitása K562 sejtvonalon



Anyag	R	IC ₅₀ ^a (μM)	Anyag	R	IC ₅₀ ^a (μM)
116		7,69	120		13,66
117		4,58	121		22,72
118		7,05	122		>30
119		7,16	123		7,52

^a: GraphPad Prism 4 szoftver alkalmazásával meghatározva, három párhuzamos mérésből számolva

A citoxikus hatástanulmány utolsó szakaszában a **81** vegyületet további 24 különféle egér tumoros sejtvonalon vizsgáltunk, beleértve a különböző leukémia típusokat, melanómát, glioblastómát, valamint máj-, emlő- és tüdőrák sejtvonalakat (az eredményeket a mellékletben található 23. táblázat foglalja össze). A 2-(2,4-dinitrofenil-szulfonil)1,2,3,4-tetrahidroizokinin-5-amin (**81**) 24 sejtvonalból 14 sejtvonalon 10 μM alatti koncentrációban mutatott citotoxikus hatást. Megállapítottuk, hogy a különböző leukémia (K562, CCRF CEM, MOLT4 és HL60), a mielóma (U266B) és egyes melanóma sejtek (B16V és HT168) voltak érzékenyebbek a **81** vegyülettel történő kezelésre. A leukémiás sejtvonalak hasonló, 3–6 μM-os IC₅₀ értékeket mutattak (K562 IC₅₀=3,01 μM; CCRF-CEM IC₅₀=3,10 μM; MOLT4 IC₅₀=4,47 μM; HL60 IC₅₀=5,78 μM).

Az Avidin Kft. biológus munkatársai reprezentatív példaként három tumor sejtvonalon (Hep3B, HT186 és U87-MG) holografikus mikroszkópos analízist (HoloMonitor™ M3,

Phiab, Sweden) is végeztek a **81** származék citotoxikus hatásainak megjelenítésére, az ábrákat a melléklet tartalmazza (74. és 75. ábra).⁸⁹

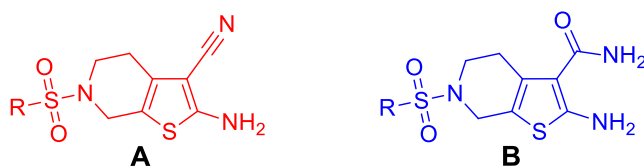
A **81** “hit” vegyület citotoxikus hatását további *in vitro*, illetve *in vivo* kísérletekben (toxikológia és ADME) is vizsgálták. A mechanizmus, amellyel a **81** kifejti hatását, befolyásolja a ROS képződését, ezáltal oxidatív stresszt, GSH kimerülést és az azt követő sejthalált okoz. A további fejlesztést a molekula kedvezőtlen oldatósági és felszívódási profilja valamint a kötőszövetre illetve az egészséges sejtekre kifejtett toxikus hatásai miatt állítottuk le.

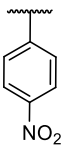
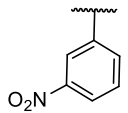
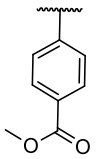
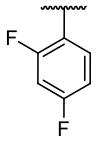
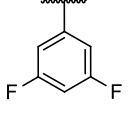
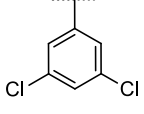
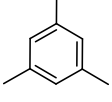
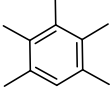
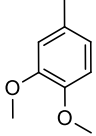
3.3.2. A 145–158 és 160–174 4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-vázis szulfonamidok biológiai aktivitása, SAR

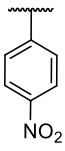
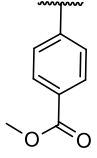
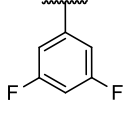
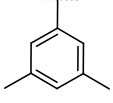
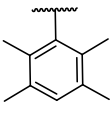
A bemutatott **145–158** analógok (3.3.2. fejezet) biológiai aktivitását az Avidin Kft. biológus munkatársai *in vitro* MTS assay-ben vizsgálták K562 (humán leukémia) és A549 (humán tüdő adenokarcinóma) sejtvonalakon és primer fibroblaszt (kötőszöveti) sejteken. Az IC₅₀ értékek meghatározásához és a szerkezet-hatás összefüggések megállapításához GraphPad Prism 4 szoftvert használtunk, az eredményeket a 5. táblázatban foglaltuk össze.

Az első szakaszban elkészült 14 szulfonamidból (**145–158**) a **151** és **152** Gewald aminonitril mutatott mérsékelt citotoxikus hatást A549 és K562 sejtvonalakon (**151**: IC₅₀(A549)=14,22 µM, IC₅₀(K562)=2,71 µM; **152**: IC₅₀(A549)=9,35 µM, IC₅₀(K562)=14,75 µM), a többi vegyület inaktívnak bizonyult a vizsgált körülmények között. Érdekes módon az *N*-aril-szulfonil egység szubsztitúciós mintázatában ha elektronszívó csoportokkal operáltunk (3- és 4-monoszubsztituált származékok: **145–147**, **154** és **155** illetve a 2,4- és 3,5-diszubsztituált analógok: **148–150**, **153** és **156**), semmilyen aktivitást nem tapasztaltunk. Ugyanúgy a hatás megszűnéséhez vezetett a nitril-karboxamid csere is (**157** karboxamid, IC₅₀ >40 µM). A 3,5-dimetilfenil-csoport helyettesítése R=3,4-dimetoxifenil elektronküldő csoporttal (**153**) is a citoxikus hatás megszűnéséhez vezetett.

5. táblázat: Az előállított **145–158** vegyületek citotoxikus aktivitása



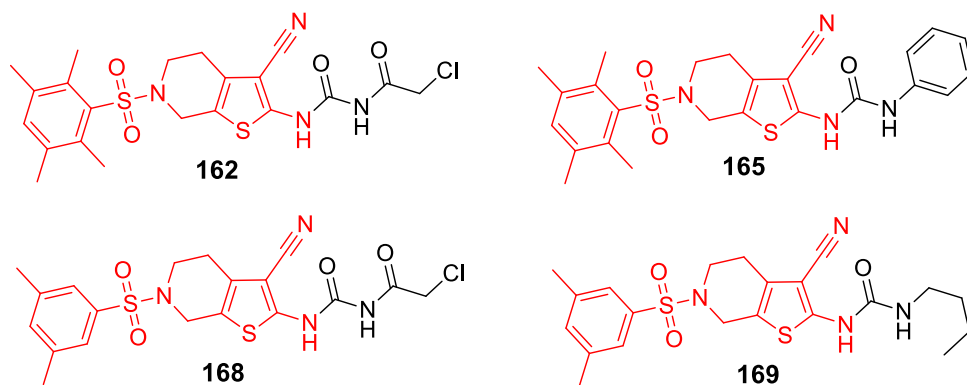
Anyag	Szerkezet	R	A549 IC ₅₀ ^a (μM)	K562 IC ₅₀ ^a (μM)	Fibroblast IC ₅₀ ^a (μM)
145	A		- ^b	>40	>40
146	A		>40	>40	>40
147	A		>40	>40	>40
148	A		>40	>40	>40
149	A		>40	>40	>40
150	A		>40	31,34	>40
151	A		14,22	2,71	>40
152	A		9,35	14,75	25,27
153	A		>40	>40	>40

154	B		^b	>40	>40
155	B		^b	>40	>40
156	B		^b	>40	>40
157	B		>40	>40	>40
158	B		^b	37,16	>40

^a: GraphPad Prism 4 szoftver alkalmazásával meghatározva, ^b: IC₅₀ érték nem meghatározható — nincs citotoxikus aktivitás

Így a **151** és a **152** aminonitril találatokat (tio)izocianátokkal alakítottuk tovább a megfelelő **160-174** (tio)karbamid származékokká.

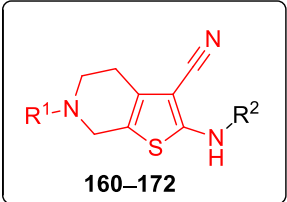
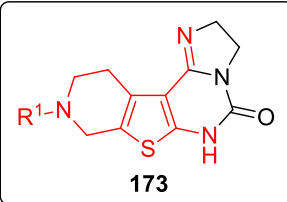
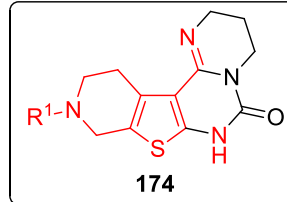
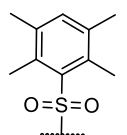
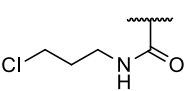
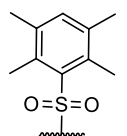
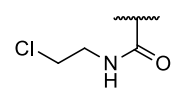
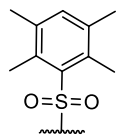
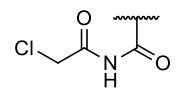
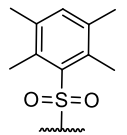
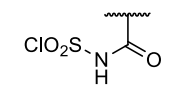
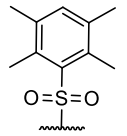
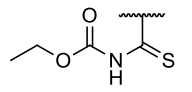
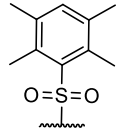
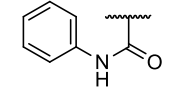
A származékok citotoxikus karakterizálásai alapján a továbbalakítás nem eredményezett jelentős aktivitás növekedést. Négy karbamid (**162**, **165**, **168** és **169**) mutatott nagyobb citotoxikus aktivitást, mint a kiindulópontoknak vett **151** és **152** aminonitril (33. ábra). A klóracetil izocianátos adduktok (**162** és **168**) hatásnövekedése várható volt az irodalmi példák alapján (tumorellenes *N*-acyl-karbamidok)⁹⁰⁻⁹³, de a másik két analóg esetében meglepő volt a szignifikáns tumorellenes változás (**165**: *N*-fenil és **169**: *N*-butil csoport).

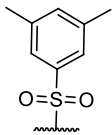
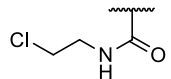
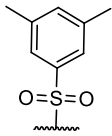
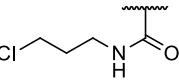
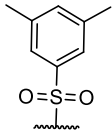
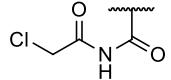
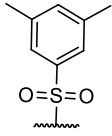
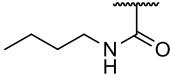
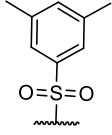
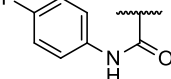
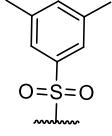
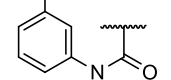
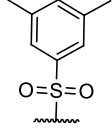
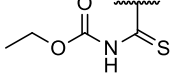
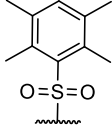
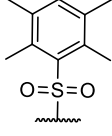


33. ábra: A legaktívabb 4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin szulfonamidok

Az A549 sejtvonalra a **168** klóracetil karbamid származék ($IC_{50}=3,52\ \mu M$), a K562 sejtvonalra a **169** *n*-butilkarbamid származék ($IC_{50}=5,26\ \mu M$) volt a legaktívabb. A tesztelt két tiokarbamid **164** és **172** esetében csak a **152** aminonitrilből származtatott **164** analóg mutatott $10\ \mu M$ alatti közepes hatást egy sejtvonalon ($IC_{50}(A549)=6,38\ \mu M$), A **160** klórpropil illetve a **161** klór-etil karbamidok gyűrűzárásával (**173** és **174** tetraciklusok) az aktivitást teljesen elvesztettük (6. táblázat).

6. táblázat: Az előállított **160–174** vegyületek citotoxikus aktivitása A549, K562 és fibroblaszt sejtvonalakon

<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>160–172</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>173</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>174</p> </div> </div>					
Anyag	R ¹	R ²	A549 $IC_{50}^a\ (\mu M)$	K562 $IC_{50}^a\ (\mu M)$	Fibroblaszt $IC_{50}^a\ (\mu M)$
160			>40	35,84	>40
161			14,93	20,04	>40
162			4,99	11,78	3,329
163			30,67	39,88	>40
164			6,38	18,99	>40
165			3,95	23,81	39,69

166			26,83	21,96	30,25
167			37,77	27,32	>40
168			3,52	6,40	2,214
169			4,37	5,26	19,80
170			14,85	16,96	12,45
171			>40	>40	>40
172			25,62	>40	32,42
173		-	>40	- ^b	>40
174		-	>40	- ^b	>40

^a: GraphPad Prism 4 szoftver alkalmazásával meghatározva, ^b: IC₅₀ érték nem meghatározható — nincs citotoxikus aktivitás

A három leghatásosabb vegyületet (**164**, **167** és **168**) kiválasztva, a Avidin Kft. biológus munkatársai holografikus mikroszkópos elemzést (HoloMonitor™ M3, Phiab, Sweden) végeztek a kezelések hatásainak megjelenítésére, a 76. ábrát a melléklet tartalmazza.⁸⁹

Összességében kijelenthető, hogy a vizsgált tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-szulfonamidok többsége mérsékelt tumorellenes aktivitással rendelkezett A549 és K562 tumorsejtvonalakon.

Ezen túlmenően a vegyületek vizsgálata közben nem észleltünk szelektivitást. Azok a vegyületeink, amelyek rosszindulatú sejtvonalakon aktivitást mutattak, a primer kötőszöveti sejteket is mérgezték. Így a molekulakönyvtár elemeinek további bővítését leállítottuk.

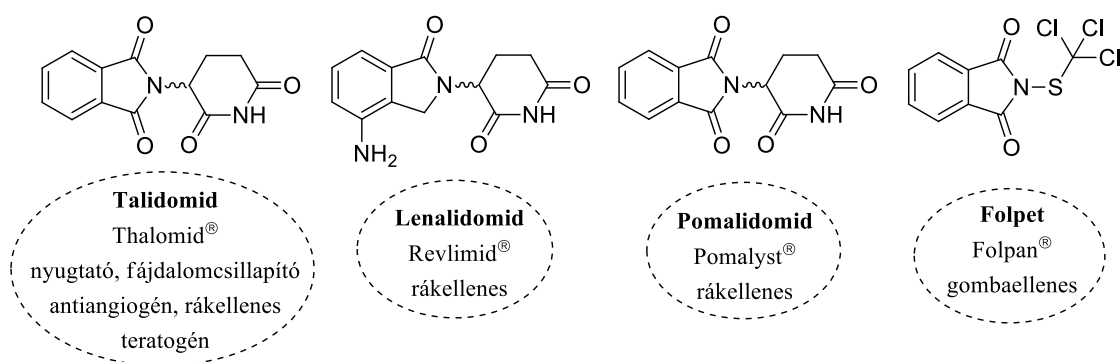
4. Ftálimid vázegységet tartalmazó heterociklusok

4.1. Irodalmi előzmények

4.1.1. *N*-szubsztituált 1,3-izoidolonok – ftálimidek mint farmakofórok

Az *N*-szubsztituált 1,3-izoidolonok (ftálimidek) széles farmakológiai/biológiai hatásspektrummal rendelkező heterociklusok. Az *N*-tioklóralkil-ftálimidek gombaellenes és egyéb fertőzések ellen használt növényvédőszerekként ismertek az agráriumban (kaptán (Captan®), Orthocid®), a merpán (Merpan®) és a folpet (Folpan®)) (34. ábra).^{94,95}

A vegyületcsalád legismertebb farmakológiai képviselője a talidomid [(*R,S*)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1*H*-izoidol-1,3(2*H*)-dion], amely az 1960-as években került gyógyszerkereskedelmi forgalomba, mint recept nélkül kapható nyugtató/fájdalomcsillapító gyógyszer (Contergan®). Évekkel később azonban a nagyszámban tapasztalt teratogén mellékhatás (súlyos fejlődési és idegrendszeri károsodás, végtaghiány, végtagfejlődési rendellenességek) miatt kivonták a forgalomból.⁹⁶ Az okok feltárásakor kimutatták, hogy az *S*-talidomid enantiomer váltja ki a magzat abnormális fejlődését, az *R*-talidomid a hatékony szedatívum. Az *R*-eutomer enantioszelektív előállítás azonban nem jelenthetett megoldást a problémára, mivel *in vivo* enzimatikusan az *R*-talidomid inverziója, így racemizáció következik be.^{97,98}

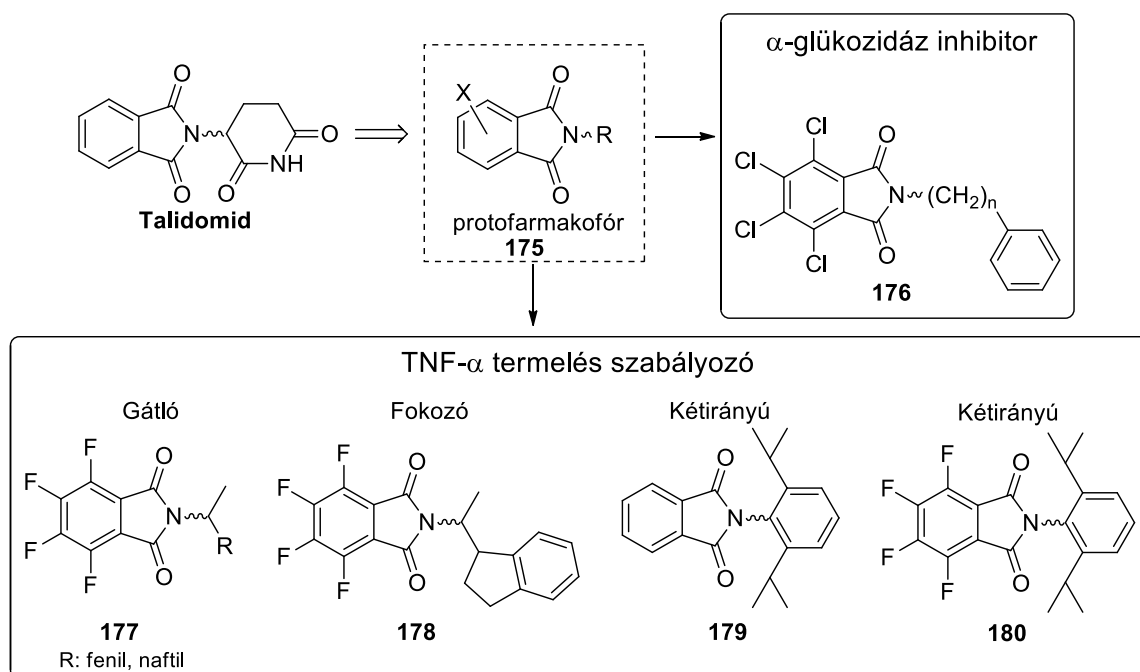


34. ábra: Kereskedelmi forgalomban kaphatói izoidolon medicinák és növényvédőszer

A közelmúltban a racém talidomid felhasználásában új dimenziók nyíltak meg; számos kórképben – Crohn-betegség, AIDS, valamint Kaposi-szarkóma és örökletes, vérzékenységgel járó kisértágulat (hereditary hemorrhagic telangiectasia, HHT) – igazolták szignifikáns hatását.^{99–101} Emellett, a talidomidot és az időközben törzskönyvezett származékait, a

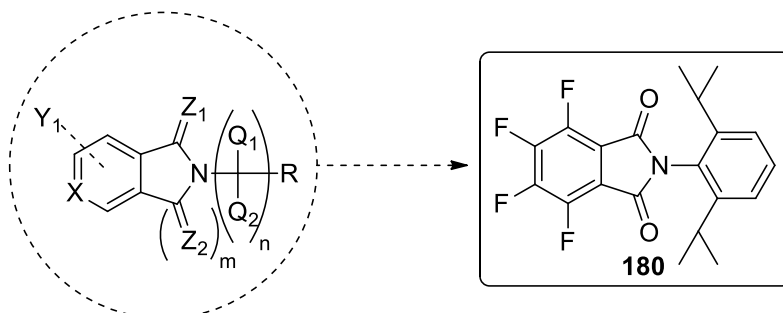
lenalidomidot (Revlimid®) és pomalidomidot (Pomalyst®) – a feltételezett angiogenezis gátló hatás miatt – sikeresen alkalmazták tumoros megbetegedések (pl.: myeloma multiplex, leukémia, prosztatarák) kezelésére is.^{102–105}

Az aromás gyűrű halogénezásával létrehozott **177** és **178** *N*-szubsztituált ftálimidek anticachexia (tumoros megbetegedés következtében kialakuló kóros lesoványodás elleni) és angiogenezist gátló hatás kiváltásával TNF- α képződést szabályoznak. A sejttípustól és a vegyülettől/stimulátortól függően hatásuk a TNF- α termelésre kétféle lehet. A talidomid fokozhatja a TNF- α termelést HL-60 sejtekben, a tetradekanoilforbol-13-acetátot (protein kináz C aktivátor) használva stimulátorként, ugyanakkor gátolhatja is a TNF- α képződést (azonos koncentrációtartományban), ha okadaiksav (protein foszfatáz 2A inhibitor) stimulátort alkalmazunk.⁹⁸ A „gömb” alakú (ciklo)alkilcsoportot (pl. adamantil) hordozó ftálimid-analógok erős, kétirányú TNF- α termelést szabályozó aktivitást mutatnak.¹⁰⁶ Hasonlóan kétirányú szabályozó hatással rendelkeznek az *N*-aril csoporton *n*-pentil-, metil-, fenil-, *i*-propil-csoportokkal szubsztituált *N*-aril ftálimid analógok (optimális: *orto*-pozíció), melyek közül a 2-(2,6-diizopropilfenil)izoidolin-1,3-dion (**179**) mutatkozott a legaktívabbnak.^{98,107} A hatékonyság tovább fokozható, ha az *N*-szubsztituált ftálimid aromás gyűrűje polihalogénezett, ezek közül a tetrafluor származék, a **180** (2-(2,6-diizopropilfenil)-4,5,6,7-tetrafluorizoidolin-1,3-dion vegyület aktivitása a legnagyobb (35. ábra).^{98,108,107}



35. ábra: Talidomidból származtatott bioaktív szerkezetek

A gyógyszerkémiai munka alapját képző szabadalomban számtalan variánst teszteltek, a preparatív szintetikus vonal egy könnyen kivitelezhető, iparilag adoptálható módszert mutatott be. A legjobbként azonosított 2-(2,6-diizopropilfenil)-4,5,6,7-tetrafluorizindolin-1,3-diont (**180**) perfluorozott ftálsavanhidrid és a 2,6-diizopropil-anilin nukleofil acil szubsztitúciós reakciójával (S_N -Acil) állították elő (36.ábra).¹⁰⁹



36. ábra: Szabadalmi védettség alatt álló ftálimid példák általános képlete és a kiemelt **180** potens példa

Az elképzelésünk szerint, a **180** tetrafluorozott ftálimidből kiindulva aromás nukleofil szubsztitúciós reakcióval (S_N Ar); primer és szekunder aminok kapcsolásával, egy szabadalmilag tiszta, gyorsan felépíthető, sokszínű, tumorellenes vegyületkönyvtár hozható létre.

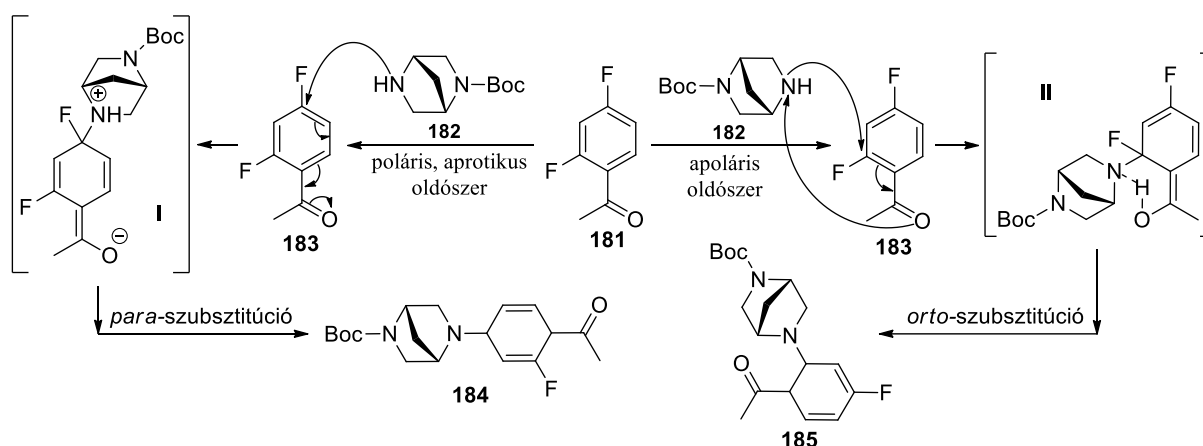
4.1.2. A regioszelektív S_N Ar reakciót befolyásoló tényezők

Az aromás nukleofil szubsztitúciós reakciót számos körülmény befolyásolhatja; az aromás rendszer elektronikus természete, a távozó csoport mobilitása, oldószer- és közeghatás, az alkalmazott nukleofil természete, szterikus orientációja, a szubsztrátum és a nukleofil közötti koordináció, a kialakuló köztitermék(ek) stabilitása, illetve a termodinamikai és/vagy kinetikai kontroll.^{110–112}

Általánosságban elmondható, hogy a szubsztrátum reakciókészségét a távozó csoporthoz képest *orto/para* helyzetű elektronszívó csoportok pozitívan befolyásolják.^{113–115} S_N 2Ar reakcióban, ha a szubsztituens negatív mezomer (-M) effektussal rendelkezik (pl.: $-\text{NO}_2$), stabilizálja a kialakuló Meisenheimer-komplexet. Azonban a pozitív mezomer (+M) effektussal rendelkező (pl.: $-\text{F}$, $-\text{Cl}$) csoportok a karbanionra destabilizáló hatást fejtenek ki.^{116,117} A szubsztrát és a támadó nukleofil között kialakuló hidrogén kötés stabilizálhatja az átmeneti állapotot, csökkentve így az aktiválási energiát. Ily módon alacsonyabb hőmérsékleteken, rövidebb reakcióidő mellett juthatunk a kívánt szubsztitúciós reakcióhoz.¹¹⁸

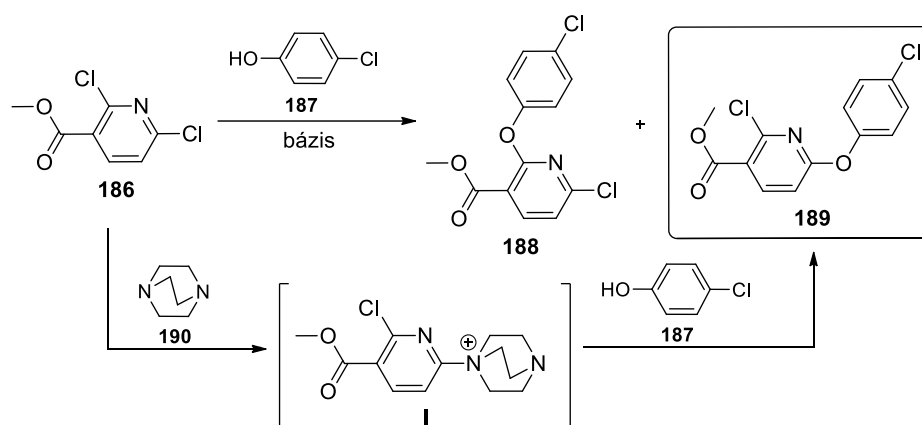
Az oldószeres is jelentős mértékben befolyásolja az S_NAr reakciók lefutását. Amíg a poláris-protikus oldószeres (pl.: víz, alkoholok, szerves savak) az ionos átmeneti komplex szolvatációján keresztül képesek csökkenteni a reakció aktiválási energiáját, addig a hidrogénhíd kötés donálására nem alkalmas poláris-aprotikus (acetone, DMF, DMSO) oldószeres a nukleofil támadását segíthetik elő azáltal, hogy nem képesek az anionokat szolvatálni.^{119–121}

Az oldószerhatás a regioszelektivitásra is hatást gyakorol. A 2,4-difluor-acetofenon szubsztát (**181**) és szekunder aminok közötti reakció apoláris oldószeresben (toluol, dioxán) *ortho*- szelektivitást mutatott. Ez magyarázható úgy, hogy első lépésben az acetyl-funkcióhoz koordinálódik az amin, ez előnyben részesíti az *ortho*-elmozdulást, és az így kialakuló **II** átmeneti állapotot az intramolekuláris hidrogén kötés stabilizálja. Ezzel szemben, poláris aprotikus oldószeresben (DMSO, HMPA), a hidrogén kötések hiánya miatt az **I** ikerionos átmeneti állapot a stabilabb, ennek megfelelően ezekben az esetekben *para*-szubsztitúció jön létre (37. ábra).¹²²



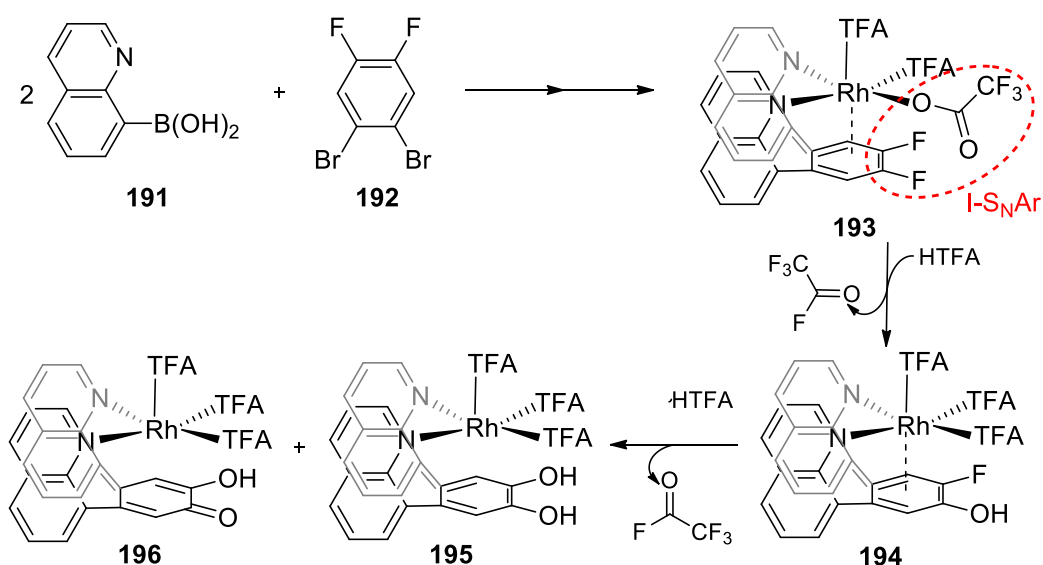
37. ábra: Az oldószer hatása a regioszelektivitásra az 1-(2,4-difluor-fenil)etanon reakciójában

Az S_NAr reakciók kimenetele/regioszelektivitása segédanyagok használatával is befolyásolható. A **186** dihalogénezett piridin szubsztát egy regioszelektív DABCO-katalizált szekvenciális, kétlépéses S_NAr reakcióval – egy reaktív **I** DABCO-piridin köztiterméken keresztül – kiváló *para*-regioszelektivitás mellett a megfelelő **189** diariléterrre alakul (38. ábra).¹²³



38. ábra: Metil-2,6-diklór-nikotinát DABCO-katalizált S_NAr reakciója 4-klórfenollal

Átmeneti fémionok (ebben az esetben: Rh(III)) növelhetik az adott aromás rendszer (192) elektrofilitását a C-F kötés polarizálásával, így lehetőség nyílik a gyengébb nukleofilokkal történő szubsztitúciós folyamat megvalósulására. A 39. ábrán látható I- S_NAr (internal nucleophilic aromatic substitution) esetében a nukleofil partner a fém-komplex egyik liganduma (193); egy Rh-komplexen belüli nukleofil támadás történik.¹²⁴

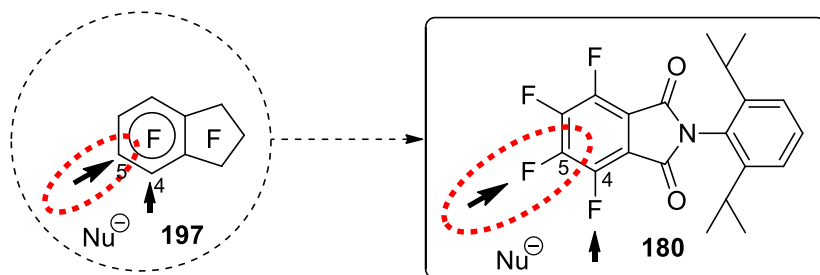


39. ábra: Átmenetifém-katalizált I- S_NAr reakció savakkal

Számos irodalmi példa taglalja külön a fluortartalmú aromás rendszerek reaktivitását, kinetikáját aromás nukleofil szubsztitúciós reakciókban az alkalmazott oldószerek, illetve a nukleofil reaktánsok függvényében.^{125,126}

4.2. Eredmények és értékelésük

A gyógyszerkémiiai fejlesztésünk célja különböző amin csoportokkal szubsztituált 2-(2,6-diizopropilfenil)-4,5,6,7-tetrafluorizoindolin-1,3-dion (**180**) analógok szintézise és biológiai karakterizálása volt. Mint polifluorozott ftálimid – az indán vázra visszavezetve – a tervezett S_NAr derivatizálásokban a C–5 szénatom a kedvezményezett pozíció és a C–4 szénatom a kevésbé aktív hely (40. ábra).¹²⁷

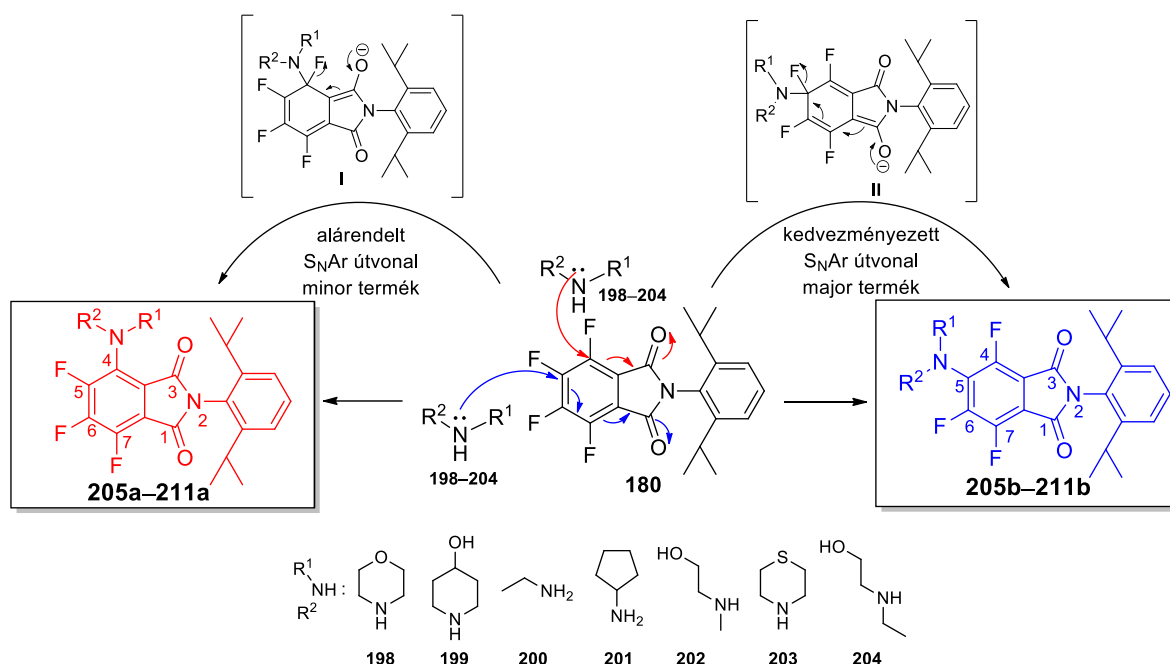


40. ábra. Ftálimid támadhatósága nukleofilekkel

4.2.1. Előzetes eredmények

A kiindulási **180** vegyületet 3,4,5,6-tetrafluorftálsavanhidrid és a 2,6-diizopropil-anilin S_NAr acil reakciójával állítottuk elő (reakciókörülmények: 1-1 ekvivalens reaktáns, jégecet oldószer, 6 óra, 120 °C; termelés: 85%) (41. ábra). A terméket szűréssel nyertük, majd 30 primer és 34 szekunder alifás, aromás, illetve heteroaromás amint kapcsolva 128 talidomid analógot állítottunk elő (reakciókörülmény: 2 ekvivalens amin, diklórmetán oldószer, szobahőmérséklet, 24 óra).^{128,129} A regioszelektivitás minden esetben a C–5 pozícióban szubsztituált major termék („b”-regioizomer) kialakulását eredményezte, a C–4 minor termék („a”-regioizomer) ezzel szemben nagyságrendekkel nagyobb citotoxikus aktivitást mutatott (ld. 4.4. fejezet, 54. oldal). Ebből kifolyólag a következő szakaszban elválasztástechnikai fejlesztést illetve *orto* (C–4) regioszelektív S_NAr optimálást terveztünk, amellyel a biológiailag aktív végtermék szelektív előállítására és hatékony izolálására nyílik lehetőség.

A kísérleti munkához a **205a/b–211a/b** vegyületek reakcióit választottuk. Ezen anyagok szintézise során primer (etil-amint, ciklopentil-amint), nyíltláncú szekunder aminokat (*N*-metil-etanol-amint, *N*-etil-etanol-amin) és telített heterociklusokat (morfolin, tiomorfolin, 4-piperidinol) alkalmaztunk nukleofil partnerként (41. ábra).



41. ábra: C–4 és C–5 amino-trifluorftalimidek előállítása

A regio szelektív „kiindulási” reakciók módosítás nélküli reakciókörülmények között a kevésbé hatékony **b** regioizomert 61–92%-os feleslegben adják (7. táblázat).

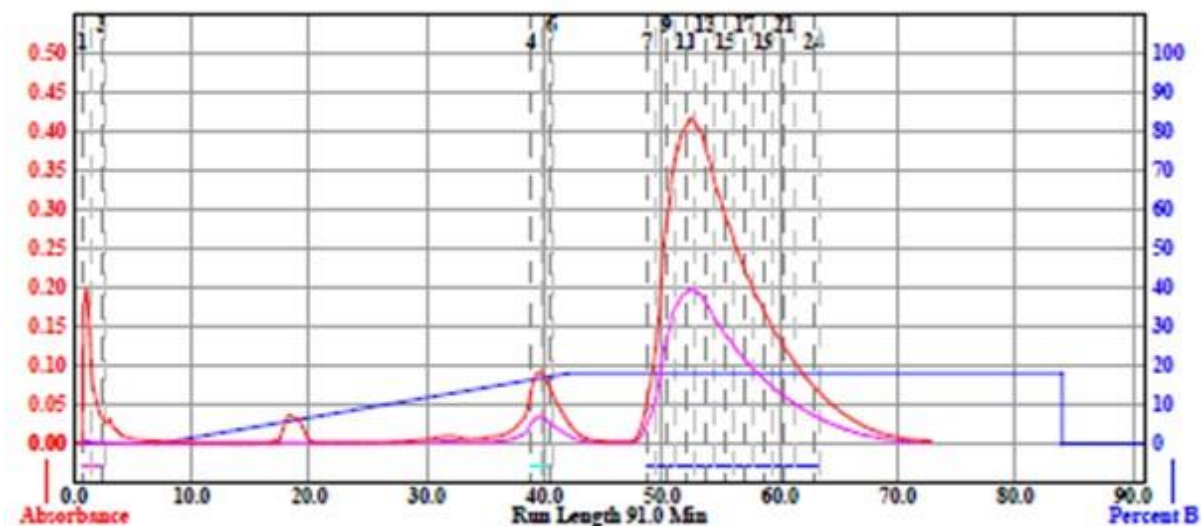
7. táblázat: 4- és 5-amino-2-(2,6-diizopropilfenil)-4,6,7-trifluor-izoidolin-1,3-dionok előállítása

Szerkezet ^a	Amin	Hozam ^b (%)	Izomerarány (%) ^b	
			a	b
205	morfolin (198)	98	30	70
206	4-piperidinol (199)	87	34	66
207	etil-amin (200)	95	39	61
208	ciklopentil-amin (201)	93	17	83
209	<i>N</i> -metil-etanol-amin (202)	100	33	67
210	tiomorfolin (203)	85	8	92
211	<i>N</i> -etil-etanol-amin (204)	99	28	72

^a: Reakciókörülmények: amin (2 ekv.), CH₂Cl₂, 24 óra, szobahőmérséklet; ^b: HPLC alkalmazásával meghatározott

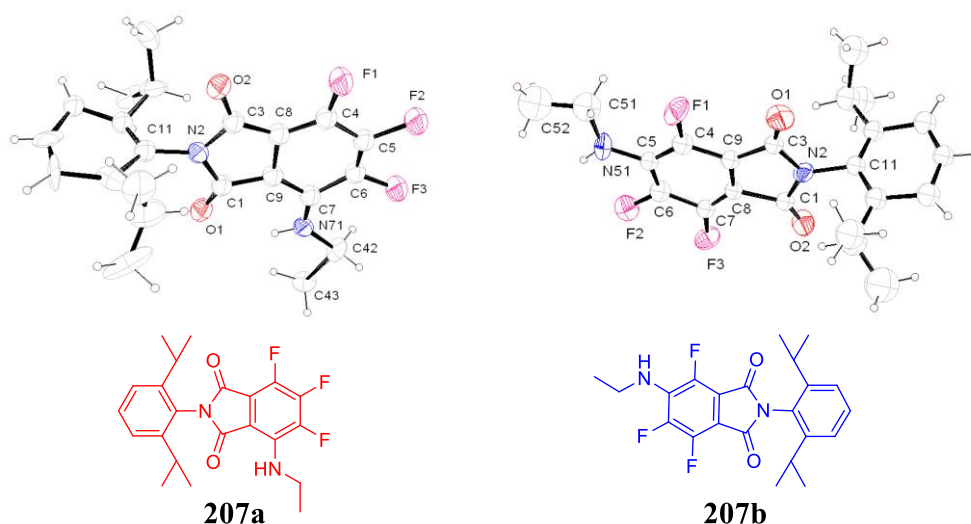
A keletkezett regioizomerek elválasztása hagyományos oszlopkromatográfiával idő- és költségigényes, illetve a retenciók faktorok különbsége egyes analógok esetében igen csekély ($\Delta R_f < 0,10$). Ilyenkor hagyományos oszlopkromatográfiás módszerrel dolgozva – nagy tételes szintézis esetében is –, az átkristályosítás után minimális mennyiségű **a** terméket sikerült kinyerni.

Végül a regioizomerek szétválasztása CombiFlash® R_f kromatográffal történt Teledyne ISCO RediSept R_f Gold® normál fázisú szilika oszlopon, közepes áramlási sebesség mellett (18 ml/perc), UV/VIS detektor alkalmazása mellett (254 nm) (42. ábra).



42. ábra: A **211a** (38-42. perc) és **211b** (48-70. perc) izomerek elválasztása CombiFlash® R_f kromatográffal

Az **207a** és **b** regioizomerek pontos szerkezetét röntgenkristallográfiával határoztuk meg (43. ábra). Az egykristály röntgenkristallográfiás méréseket a Debreceni Egyetemen végezték.¹³⁰¹³¹ A további analógok (**205a,b/206a,b/208–211a,b**) szerkezetét és tömegét 1D-NMR mérésekkel és tömegspektrometriával határoztuk meg.



43. ábra: A **207a** és **207b** izomerek röntgenkristallográfiával meghatározott szerkezete

A kiemelt **205a/b–211a/b** vegyületek biológiai aktivitását az Avidin Kft. biológus munkatársai *in vitro* MTS assay-ben vizsgálták. A C–4 (**a**) regioizomerek több sejtvonalon (K562 (humán leukémia), HepG2 (humán hepatocelluláris karcinóma) és HT168 (humán melanóma)) is jelentős citotoxikus aktivitást mutattak, és minden esetben aktívabbak voltak, mint a C–5 (**b**) izomerek (ld.: 4.4 fejezet, 54. oldal).

4.2.2. Módszerfejlesztés (HPLC)

A tesztreakciókhoz a morfolinos S_NAr -átalakítást választottuk, a keletkező **205a/b** regioizomerek tumorelles hatásvizsgálata megtörtént, a két regioizomer jól detektálható és azonosítható analitikai eljárásokban. Irodalmi előzmények alapján úgy gondoltuk, hogy különféle additívek (pl.: Lewis-savak és Lewis-bázisok) alkalmazása kedvezően módosíthatja a regioizomerarányt. Az alapkörülmény (2 ekvivalens morfolin, szobahőmérséklet, DKM) módosításához átmeneti fémek (pl.: $FeCl_3 \cdot 6H_2O$, $CuCl_2$, $Zr(NO_3)_4$, $PdCl_2$, $AgOTf$), fémek (pl.: $InCl_3$, $TiCl_4$), félfém (pl.: $GeCl_4$), és lantanoidák (pl.: $(NH_4)_2Ce(NO_3)_6$, $Dy(OTf)_3$) sóit illetve tercier amin bázisokat (pl.: piridin, DIPEA és DABCO) próbáltunk ki (8. táblázat).^{123,124}

Vizsgálatainkat 24 óra elteltével végeztük. Minden esetben csökkent a reakciósebesség, azonban a munka ezen fázisában csak a regioszelektivitásra gyakorolt hatásokat vizsgáltuk. A Lewis-bázisok (piridin, DIPEA, DABCO), a félfém (Ge), a fémek (In, Ti, Bi, Sn) és a lantanoidák (Ce, Dy) sói nem, vagy csak kis mértékben módosították a kezdeti 30:70% izomerarányt. A legtöbb átmenetifém sónál (pl.: Ni, Mn, Pd, Co és Cu) sem tapasztaltunk jelentősebb arány eltolódást, azonban vas(III)-klorid hexahidrátot alkalmazva a reakcióban az eredeti 30%-os **205a** regioizomer arány 53%-ra módosult. A vas(III)-nitrát hexahidrát esetében 50-50%-ra tolódott el az **a** és **b** izomer aránya. Emellett az átmeneti fémek közül még a cirkónium(IV)-nitrát is hatékonyabb segédanyagnak tűnt (**205a:205b**=50:50).

8. táblázat: **205a** regioszelektív előállítás/ optimálás: additívek (Lewis-savak és -bázisok) hatása

Kísérlet ^a	Additív	Mennyiség (mol%)	Izomerarány ^b (%)	
			a	b
1	-	-	30	70
2	piridin	100	38	62
3	DIPEA	100	30	70
4	DABCO	100	27	73
5	PPh ₃	25	41	59
6	TiCl ₄	25	31	69
7	VOCl ₃	25	27	73
8	MnSO ₄	25	34	66
9	FeCl ₂ ·6H ₂ O	25	37	63
10	FeCl₃·6H₂O	25	53	47
11	Fe(NO₃)₃·6H₂O	25	50	50
12	Fe(C ₂ O ₄)·2H ₂ O	25	37	63
13	Fe ₂ (C ₂ O ₄) ₃	25	34	66
14	FeC ₆ H ₅ O ₇ ·H ₂ O	25	37	63
15	(NH ₄) ₂ Fe(SO ₄) ₂ ·6H ₂ O	25	43	57
16	CoCl ₂ ·6H ₂ O	25	45	55
17	Co ₂ (C ₂ O ₄) ₃	25	34	66
18	Na ₃ Co(NO ₂) ₆	25	42	58
19	NiCl ₂ ·6H ₂ O	25	37	63
20	Cu	25	35	65
21	CuCl	25	21	79
22	CuI	25	37	63
23	Cu ₂ O	25	25	75
24	CuCl ₂	25	39	61
25	CuBr ₂	25	39	61
26	CuSO ₄	25	36	64
27	Cu(OAc) ₂	25	34	66
28	Cu(C ₅ H ₇ O ₂) ₂	25	40	60
29	Cu(CH ₃ CO ₂) ₂ ·H ₂ O	25	33	67
30	ZnCl ₂	25	41	59
31	Zn(OAc) ₂	25	39	61

32	Zr(NO₃)₄	25	50	50
33	PdCl ₂	25	38	62
34	AgOTf	25	34	66
35	La(OTf) ₃	25	42	58
36	CeCl ₃	25	39	61
37	(NH ₄) ₂ Ce(NO ₃) ₆	25	43	57
38	Dy(OTf) ₃	25	38	62
39	GeCl ₄	25	36	64
40	InCl ₃	25	44	56
41	In(OTf) ₃	25	39	61
42	SnCl ₂ ·2H ₂ O	25	42	58
43	Bi(NO ₃) ₂	25	39	61

^a: Reakciókörülmények: 50 mg (0,132 mmol) **180** kiindulási vegyület, 2 ekv. morfolin, 0,5 ml DKM, additív, szobahőmérséklet, 24 óra; ^b: HPLC alkalmazásával meghatározott

Több párhuzamos és független kísérlet után, az optimalizáció következő szakaszához a FeCl₃·6H₂O-t választottuk additívként és a morfolin mennyiségét változtattuk (9. táblázat). Az amin felesleg növelése (3 és 4 ekvivalens; 48. és 49. kísérlet) a **b** regioizomer arányát növelte. Az ekvivalencia csökkentésével (1 illetve 0,9, 44. és 45. kísérlet) viszont az **a** termék képződése lett a kedvezményezett, bár a regioszelektivitás mértékében nem volt szignifikáns különbség (64 és 62%), így az 1 ekvivalens amin mennyiség további használata mellett döntöttünk (minimálisan jobb **a** regioizomer arány, **a/b**: 64/36%).

9. táblázat: **205a** regioszelektív előállítás/ optimálás: morfolin (aminkomponens) mennyiségének változtatása

Kísérlet^a	Amin (ekv.)	Izomerarány^b(%)	
		a	b
44	0,9	62	38
45	1	64	36
46	1,5	40	60
47	2	53	47
48	3	55	45
49	4	35	65

^a: Reakciókörülmények: 50 mg (0,132 mmol) **180**, morfolin, 25 mol% FeCl₃·6H₂O, 0,5 ml DKM, szobahőmérséklet, 24 óra; ^b: HPLC alkalmazásával meghatározott

A vas(III)-klorid sztöchiometrikus mennyiségben komplex reakcióelegyet eredményezett. Feltételezésünk szerint a nagy mennyiségű só alkalmazásakor kialakuló, vélhetően igen stabil Fe(III)–**180** és/vagy Fe(III)–morfolin komplexek képződése gátolja az **180** vegyület és az amin közötti S_NAr reakciót. Ezt támasztja alá az a tapasztalatunk is, hogy a reaktánsok adagolási sorrendjének változtatása hatással van a reakció lejátékozására. Ha a kiindulási **180** vegyületet 25 mol% FeCl₃·6H₂O sóval diklórmétánban feloldjuk, és ezután adagoljuk hozzá az ament, nem tapasztalunk termékképződést. Továbbá a komplex/komplexek kialakulásának és az S_NAr reakció lejátékozásának kompetíciója lehet felelős a reakciósebesség csökkenéséért. A Lewis savat katalitikus mennyiségben használva, illetve a megfelelő adagolási sorrendet betartva (**180**, amin, legvégül az additív), sikeresen eltolható az átalakulás az **a** izomer képződésének az irányába. A Fe(III)-klorid ideális mennyiségét több párhuzamos mérés után 50 mol%-ban állapítottuk meg, ezzel az alkalmazott mennyiséggel 68:32 arányban kaptuk az **a/b** regioizomereket (10. táblázat).

10. táblázat: **205a** regio szelektív előállítása/ optimálás: vas(III) klorid mennyiségének változtatása

Kísérlet ^a	Mennyiség (mol%)	Izomerarány ^b (%)	
		a	b
50	10	32	68
51	25	64	36
52	50	68	32
53	75	67	33
54	100	0	0
55	200	0	0

^a: Reakciókörülmények: 50 mg (0,132 mmol) **180** kiindulási vegyület, 1 ekv. morfolin, 0,5 ml DKM, FeCl₃·6H₂O, szobahőmérséklet, 24 óra; ^b: HPLC alkalmazásával meghatározott

Ezt az izomerarányt még mindig nem tartottuk kielégítőnek, így oldószerhatást vizsgáltunk. Az eddigi kísérleteink fényében, a kiindulási **180** vegyületet egy ekvivalens aminnal, 50 mol% FeCl₃·6H₂O jelenlétében, szobahőmérsékleten kevertettük poláris protikus (EtOH és víz), poláris aprotikus (DMSO, CH₃CN és THF) és apoláris (CH₂Cl₂ és toluol) oldószerekben (11. táblázat).

Ha poláris, protikus oldószert alkalmaztunk, nem tapasztaltunk átalakulást. Amíg a poláris, aprotikus oldószerekben a **b** izomer képződése kedvezményezett, addig az apoláris oldószerek használata az **a** izomer felé tolta el a reakciót. Az optimális apoláris aprotikus oldószernak a toluol bizonyult. Vizsgáltunk hőmérsékletfüggést is; melegítés hatására

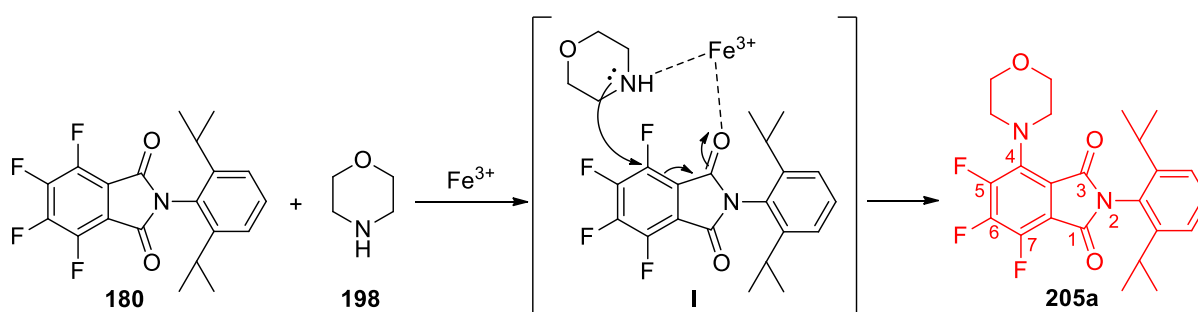
(szobahőmérséklet→reflux) a regioszelektivitás a számunkra kevésbé értékes **b** izomer keletkezése felé tolódott el. A hőmérséklet csökkentésével azonban nem tudtunk szignifikáns/kedvező arányváltozást elérni és a reakciósebesség is jelentősen lecsökkent.

11. táblázat: **205a** regioszelektív előállítása/ optimálás: oldószerhatás

Kísérlet ^a	Oldószer	Izomerarány ^b (%)	
		a	b
56	CH ₂ Cl ₂	68	32
57	DMSO	17	83
58	THF	28	72
59	toluol	81	19
60	CH ₃ CN	33	67
61	víz	0	0
62	EtOH	0	0

^a: Reakciókörülmények: 50 mg (0,132 mmol) **180** kiindulási vegyület, 1 ekv. morfolin, 50 mol% FeCl₃·6H₂O, 0,5 ml oldószer, szobahőmérséklet, 24 óra; ^b: HPLC alkalmazásával meghatározott

Feltételezésünk szerint a Lewis-savak S_NAr reakcióra gyakorolt hatása az addíciós-eliminációs mechanizmussal magyarázható. Ha a reakció Meisenheimer-komplexen keresztül játszódik le, akkor a vas(III)-oxigén és a vas(III)-nitrogén koordinációnak köszönhetően az NH-csoport térben közelebb kerül a C-4 szénatomhoz (**I**), így elősegítve az **a** izomer képződését (44. ábra).



44. ábra: Lewis-sav feltételezett hatása az S_NAr reakcióra

Az optimált reakciókörülményekkel – egy ekvivalens aminkomponens, 50 mol % FeCl₃·6H₂O, toluol, szobahőmérséklet, 24 óra – a 4-piperidinollal, etil-aminnal, ciklopentil-aminnal, *N*-metil-etanol-aminnal és *N*-etil-etanol-aminnal is elvégeztük az S_NAr reakciót (12. táblázat).

Az *N*-metil-etanol-amin esetében nem tapasztaltunk regioszelektivitást (**a:b**=48:52%), továbbá a 4-piperidinol és a tiomorfolin esetében nem tapasztaltunk termékképződést. Mindhárom esetben a reakcióedény falán a már említett fémsó-amin és/vagy fémsó-**180** komplex vált le, ami néhány csepp víz hozzáadására feloldódott. Így toluol/vizes közegben további kísérleteket végeztünk, a különböző paraméterek, úgymint hőmérséklet, összetétel, reaktáns illetve additív ekvivalencia változtatásának hatását a konverzióra/regio-szelektivitásra.

12. táblázat: Fe(III)-katalizált S_NAr reakció toluolban

Kísérlet ^a	Szerkezet	Amin	Konverzió ^b (%)	Izomerarány ^b (%)	
				a	b
63	206	4-piperidinol (199)	0	0	0
64	207	etil-amin (200)	65	80	20
65	208	ciklopentil-amin (201)	75	71	29
66	209	<i>N</i> -metil-etanol-amin (202)	64	48	52
67	210	tiomorfolin (203)	0	0	0
68	211	<i>N</i> -etil-etanol-amin (204)	54	66	34

^a: Reakciókörülmények: 50 mg (0,132 mmol) **180** kiindulási vegyület, 1. ekv. amin, 50 mol% FeCl₃·6H₂O, 0,5 ml toluol, 24 óra, szobahőmérséklet; ^b: HPLC alkalmazásával meghatározott

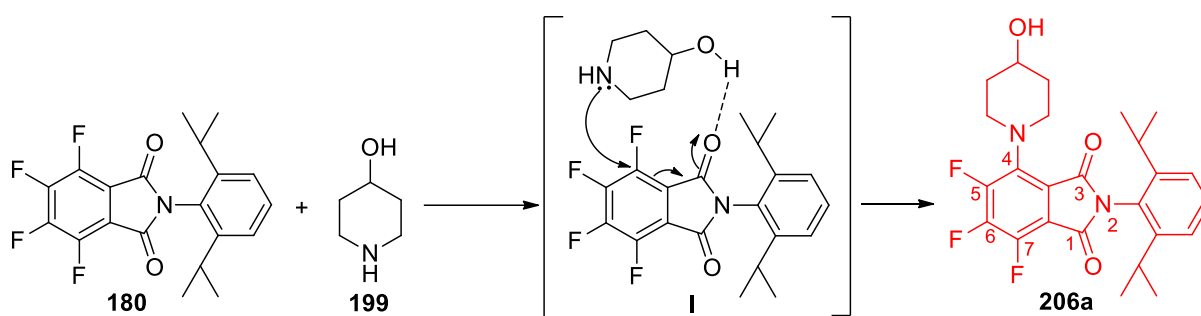
Érdekes módon a 4-piperidinol, az *N*-metil-etanol-amin és a tiomorfolin esetében (69–71. kísérlet) a toluol-víz (1:1) oldószerkelet, már additív alkalmazása nélkül is az **a** regioszelektivitás felé tolta el az átalakulást. Fontos kiemelni, hogy a 4-piperidinol esetében kizárólag az **a** regioizomer képződött, nem tapasztaltunk C–5 izomer képződést a HPLC-s mérések szerint (13. táblázat: 69. kísérlet).

13. táblázat: A S_NAr reakció toluol-víz közegben additív alkalmazása nélkül

Kísérlet ^a	Szerkezet	Amin	Konverzió ^b (%)	Izomerarány ^b (%)	
				a	b
69	206	4-piperidinol (199)	77	100	0
70	209	<i>N</i> -metil-etanol-amin (202)	68	81	19
71	210	tiomorfolin (203)	72	80	20
72	211	<i>N</i> -etil-etanol-amin (204)	91	51	49

^a: Reakciókörülmények: 50 mg (0,132 mmol) **180** kiindulási vegyület, 1 ekv. amin, 0,5 ml toluol/víz (1:1), 24 óra, szobahőmérséklet; ^b: HPLC-vel meghatározott

A **206** képződésekor a teljes regioszelektivitást a kiindulási **180** ftálimid oxocsoportja és az amin (**199**) hidroxilcsoportja között kialakuló hidrogénkötés magyarázhatja, ami kinetikus kontrollal segítheti a C-4 termék képződését (45. ábra). Ez a megfigyelés vezetett egy új, *orto*-regioszelektív S_NAr reakciók fejlesztéséhez. Feltételeztük, hogy egy optimális 1,2- esetleg 1,3-aminoalkoholból képzett kvaterner ammóniumsó köztiterméken keresztül irányíthatjuk az átalakulást, és az értékeőbb **a** izomer képződése felé tolhatjuk a reakciót. Így a gyakorlatban ezzel a kétlépéses szekvenciális, „fordított” regioszelektív S_NAr reakcióval bármilyen amin esetében elérhető lenne az elviekben kevésbé kedvezményezett pozíció illetve a mi esetünkben a kívánt bioaktív **a** regioizomer.



45. ábra: 2-(2,6-diizopropilfenil)-4,5,6,7-tetrafluorizoindolin-1,3-dion és 4-piperidinol feltételezett reakciója

Az elképzelés bizonyításához az eddigi tapasztalatok alapján legkevésbé szelektívnek mutató reakciót választottuk (**211a/b**: 51/49%, 72. kísérlet). Korábbi megfigyelésünk alapján úgy gondoltuk, hogy ehhez a tercier amin-promótált szelektív S_NAr reakcióhoz az 1-metil-4-piperidinol jó additívnek ígérkezik. Ezen kívül a 2-dietil-etanol-amint, 2-dimetil-etanol-amint, 3-ciklohexil-1-(2-hidroxi-1-metilkarbamidot próbáltuk ki mint 1,2-aminoalkoholokat, valamint a 4-metil-morfolint, illetve egyéb tercier aminokat (DABCO, DBU és *N,N*-dimetil-etil-amin) is teszteltünk (14. táblázat).

Várakozásainknak megfelelően, DABCO és DBU alkalmazásánál elfogadható konverzióval, de **b** regioszelektív reakciót tapasztaltunk (**b** regioizomer aránya: 55–67%).¹²³ Ezzel szemben az 1,2- és 1,3-amino-alkoholokkal (14. táblázat: 74–76. és 81. kísérlet) már minden esetben az **a** regioizomer képződött fő termékként. A tesztreakciók alapján a legígéretesebb additívnek a 4-hidroxi-1-metilpiperidin bizonyult (konverzió: 95%, **211a:211b**=88:12%).

14. táblázat: Az additívok regioszelektivitásra gyakorolt hatása; S_NAr modellreakció: a **211a/211b** előállítás

Kísérlet ^a	Additív ^b	Konverzió ^c (%)	Izomerarány ^c (%)	
			8a	8b
73	-	90	51	49
74	1-metil-4-hidroxipiperidin	95	88	12
75	2-dietil-etanol-amin	82	58	42
76	2-dimetil-etanol-amin	63	67	33
77	<i>N,N</i> -dimetil-etil-amin	66	65	35
78	4-metil-morfolin	65	72	28
79	DABCO	71	45	55
80	DBU	95	33	67
81		61	61	39

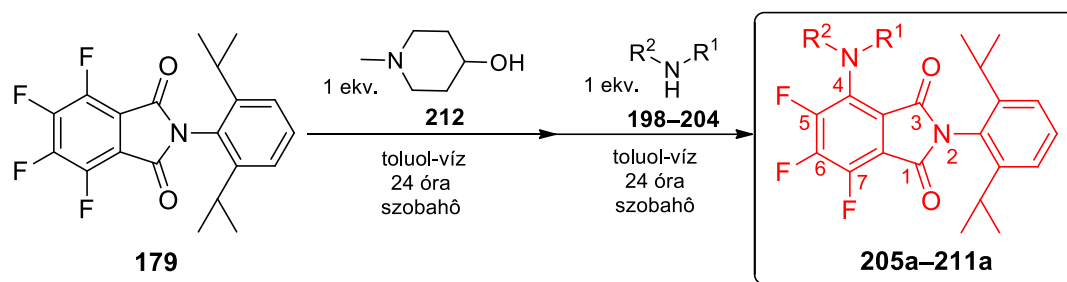
^a: Reakciókörülmények: 50 mg (0,132 mmol) **180** kiindulási vegyület, 1 ekv. amin, 0,5 ml toluol:víz=1:1, 24 óra, szobahőmérséklet; ^b: A megfelelő additívból egy ekvivalenst alkalmazva; ^c: HPLC alkalmazásával meghatározott

További finomításokkal (additív ekvivalencia és reakcióidő) beállítottuk az optimális reakciókörülményt. Az **180** ftálimidet toluol-víz 1:1 elegyben, sztöchiometrikus mennyiségű 1-metil-4-hidroxipiperidinnel (**212**) kevertettük szobahőmérsékleten, 24 órán át, majd egy ekvivalens aminnal folytattuk a kevertetést 24 órán keresztül szobahőmérsékleten (15. táblázat). Az 1-metil-4-hidroxipiperidin használatával minden esetben kiváló regio-szelektivitást (**a** regioizomer aránya: 79–91%) és jó-kiváló konverziót (86–100%) értünk el.

Végül a kidolgozott **a-(„orto-C4”)**-regioszelektív S_NAr reakciót grammos tételekben is végrehajtottuk, amelyekben az izomerarány nem változott számottevően a próbareakciókhoz képest. A reakcióelegyek tisztítása CombiFlash R_f[®] készülékkel történt, a már korábban bemutatott módszerekkel és a **205–211a** izomereket 38–63 % hozammal nyertük (46. ábra).

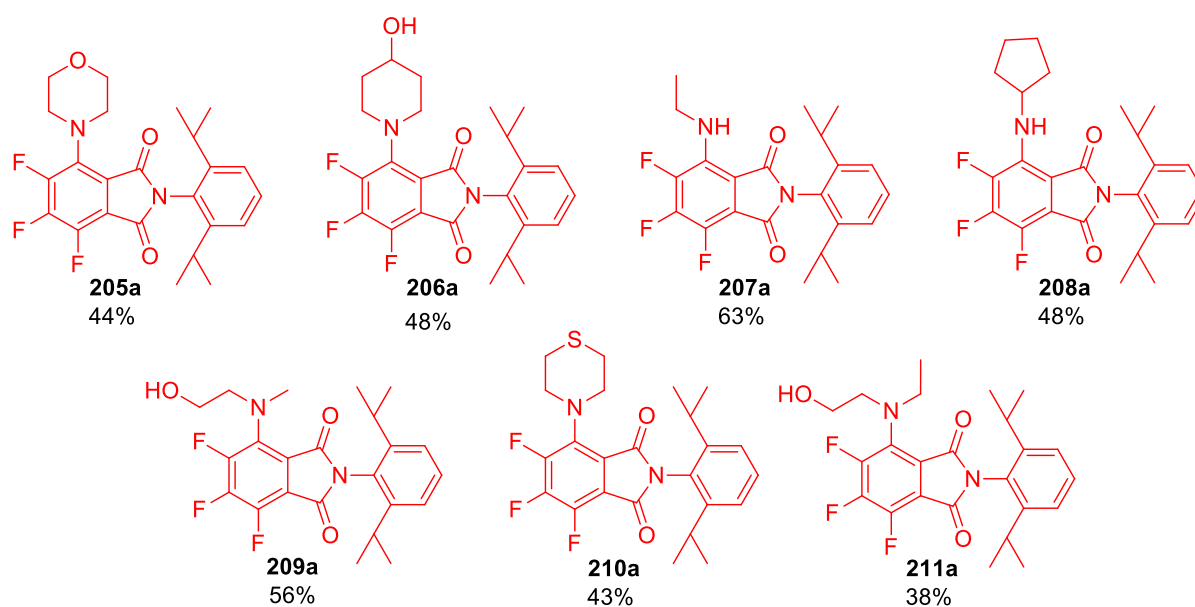
Az új, tercier amin (1,3-aminoalkohol) által segített, szekvenciális kétlépcsős S_NAr módszer hasznosításával a kívánt, aktívabb regioizomereket grammos tételekben jó tisztasággal állítottuk elő ami egyaránt alkalmas volt biológiai assay-k és megfelelő számú állattal elvégezhető *in vivo* kísérletekhez.

15. táblázat: C4-szelektív S_NAr reakció, az 1-metil-4-hidroxipiperidin additív hatása a regioizomer arányra



Kísérlet ^a	Szerkezet	Amin	Konverzió ^b (%)	Izomerarány ^b (%)	
				a	b
82	205	morfolin (198)	86	81	19
83	206	4-piperidinol (199)	100	83	17
84	207	etil-amin (200)	100	79	21
85	208	ciklopentil-amin (201)	89	80	20
86	209	<i>N</i> -metil-etanol-amin (202)	91	89	11
87	210	tiomorfolin (203)	87	91	9
88	211	<i>N</i> -etil-etanol-amin (204)	91	88	12

^a: Reakciókörülmények: 50 mg (0,132 mmol) **180** kiindulási vegyület; 1-metil-4-hidroxipiperidin (1 ekv.), amin (1 ekv.), toluol:víz=1:1, 48 óra, szobahőmérséklet; ^b: HPLC alkalmazásával meghatározott



46. ábra. Az optimált "fordított" regio szelektivitású S_NAr alkalmazásával nyert citotoxikus C-4 szubsztituált regioizomerek **205a–211a**

A GLP-kompatibilis ipari szintézist is megoldottuk. A kiválasztott **210a** 2-(2,6-diizopropilfenil)-4,5,6-trifluor-7-tiomorfolinizoindolin-1,3-diont többgrammos tételben állí-

tottuk elő, majd oszlopon történő tisztítás nélkül, a reakcióelegyből frakcionált átkristályosítással (*n*-heptán/ EtOAc elegy 5:1) 38% izolált termeléssel nyertük.

Érdekességként szeretném megemlíteni, hogy az **a** izomerekre szelektív S_NAr reakció fejlesztése közben megtaláltuk a **b** szelektív S_NAr reakció körülményét is. Szobahőmérsékleten, dimetil-szulfoxidban, két ekvivalens aminnal a C–5 izomerek képződnek (teljes konverzió: 93–100%, **a:b**=73–97%) (16. táblázat).

16. táblázat: A **205–211b** izomerek előállítása

Kísérlet ^a	Szerkezet	Amin ^b	Konverzió ^c (%)	Izomerarány ^c (%)	
				a	b
89	205	morfolin (198)	93	3	97
90	206	4-piperidinol (199)	100	11	89
91	207	etil-amin (200)	100	27	73
92	208	ciklopentil-amin (201)	100	16	84
93	209	<i>N</i> -metil-etanol-amin (202)	100	13	87
94	210	tiomorfolin (203)	96	10	90
95	211	<i>N</i> -etil-etanol-amin (204)	100	8	92

^a: Reakciókörülmények: 50 mg (0,132 mmol) **180** kiindulási vegyület, 0,5 ml DMSO, szobahőmérséklet, 24 óra

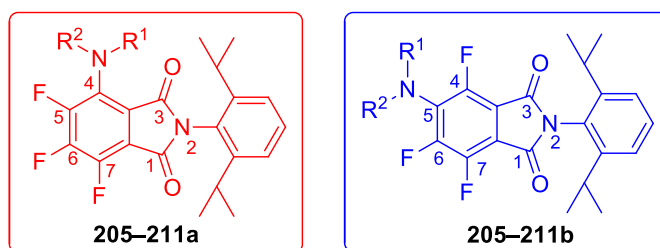
^b: aminből 2 ekvivalenst alkalmazva, ^c: HPLC alkalmazásával meghatározott

4.3. Az *N*-szubsztituált 1,3-izoidolonok (ftálimidek) biológiai aktivitása, SAR

A publikált analógok: **205–211a** és **205–211b** biológiai aktivitását az Avidin Kft. biológus munkatársai *in vitro* MTS assay-ben vizsgálták K562 (humán leukémia), HepG2 (humán hepatocelluláris karcinóma) és HT168 (humán melanóma) sejtvonalakon. Az IC₅₀ értékek meghatározásához GraphPad Prism 4 szoftvert használtunk, az eredményeket a 17. táblázatban foglaltuk össze.

Minden egyes C–4 amin származék legalább két sejtvonalon citotoxikus aktivitást mutatott, és minden esetben hatékonyabbnak bizonyult, mint a megfelelő C–5 izomerpár. A **b** izomerek vagy inaktívnak voltak (**209b**), vagy csak nagyon csekély aktivitást mutattak (**211b**). Az **a** izomerek közül K562 sejtvonalon az **208a** és az **211a** is ~1 μM-os IC₅₀ értéket mutatott. Ezek a vegyületek HepG2 és HT168 sejtvonalon is aktivitást mutattak (HepG2: IC₅₀~6 μM; HT168: IC₅₀ 2–6 μM).

17. táblázat: **205–211a** és **205–211b** vegyületek citotoxikus aktivitása



Vegyület	Amin	IC ₅₀ ^a (μM)		
		K562	HepG2	HT168
2051a	morfolin (198)	5,52	11,20	4,95
205b	morfolin (198)	>100	13,14	28,47
206a	4-piperidinol (199)	4,28	4,97	6,89
206b	4-piperidinol (199)	40,00	6,06	– ^b
207a	etil-amin (200)	4,25	2,56	– ^b
207b	etil-amin (200)	>100	14,48	>100
208a	ciklopentil-amin (201)	1,67	5,63	2,14
208b	ciklopentil-amin (201)	– ^b	61,51	– ^b
209a	<i>N</i> -metil-etanolamin (202)	– ^b	>100	20,76
209b	<i>N</i> -metil-etanolamin (202)	– ^b	– ^b	– ^b
210a	tiomorfolin (203)	>100	>100	61,80
210b	tiomorfolin (203)	– ^b	>100	– ^b
211a	<i>N</i> -etil-etanolamin (204)	1,09	5,67	5,67
211b	<i>N</i> -etil-etanolamin (204)	>100	>100	>100

^a: GraphPad Prism 4 szoftver alkalmazásával meghatározva, ^b: IC₅₀ érték nem meghatározható — nincs citotoxikus aktivitás

A **207b** vegyületet kiváló fluoreszcens tulajdonsága miatt kiválasztva, az Avidin Kft. biológus munkatársai, konfokális fluoreszcens lézer szkennig mikroszkóppal, úgynevezett „dupla-festési” eljárással vizsgálták az anyag intracelluláris elhelyezkedését HT168 humán melanóma sejteken, a képeket a melléklet tartalmazza (1. és 2. kép).

Disszertációm témáját ugyan nem képezi, de szeretném kiemelni, hogy a vegyületcsalád több tagjával készült ígéretes *in vivo* kísérlet.^{130,132} Ennek ellenére a vegyületcsalád fejlesztését szabadalmi problémák miatt leállítottuk.

5. A 8-hidroxikinolin vázegységet tartalmazó heterociklusok

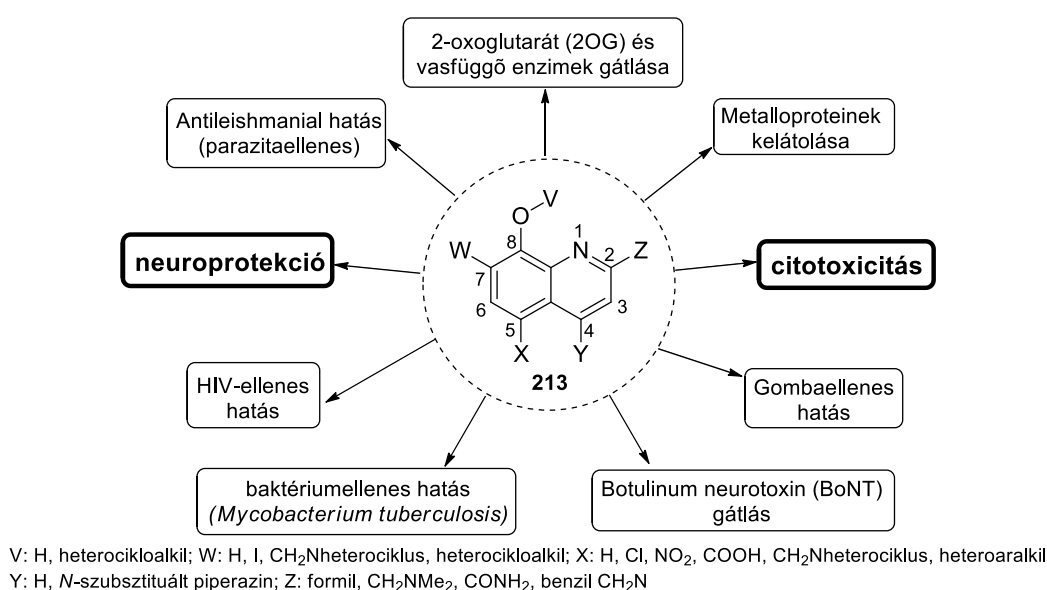
5.1. Irodalmi előzmények

5.1.1. A farmakofór 8-hidroxikinolin

A 8-hidroxikinolin (8-HQ) szerkezet – a benne rejlő széleskörű biológiai és szintetikus potenciáljának köszönhetően – ígéretes kiindulási vegyület különböző bioaktív anyagok előállításához.^{133,134} Az anyavegyület C–2, C–5 és C–7 aktív helyei teszik lehetővé a nagy diverzitású molekulakönyvtárak felépítését. A C–8 hidroxilcsoport irányító tulajdonsága miatt (*orto*- és/vagy *para*-irányítás) aromás elektrofil szubsztitúciókban (S_EAr) a C–5 és/vagy C–7 szénatomon hatékonyan deriválható, a C–2 elektrofil szénatom pedig készségesen reagál az alkalmazott nukleofil reaktánsokkal.

A 8-HQ szubsztrátok egyik gyakorta alkalmazott S_EAr továbbalakítási lehetősége a módosított Mannich- és a Betti-reakció mint aza-Fiedel-Crafts transzformáció alkalmazása amely a reakciókörülményektől és a szubsztrát minőségétől függően a C–7 (*orto*-regioizomer) vagy a C–5 (*para*-izomer) kapcsolt major regioizomer képződéséhez vezethet.^{135–137}

Alapvetően a 8-hidroxikinolin alapváz illetve a C–2/C–5/C–7-szénatomok szubsztitúciós mintázata határozza meg a várható biológiai aktivitást. A 8-hidroxikinolin származékok farmakológiai alkalmazásának széles skálája ellenére két fő irányvonalat figyelhetünk meg: a vegyületek vagy kifejezett citotoxikus, vagy citoprotektív hatást mutatnak (47. ábra).^{133,134,138,139}

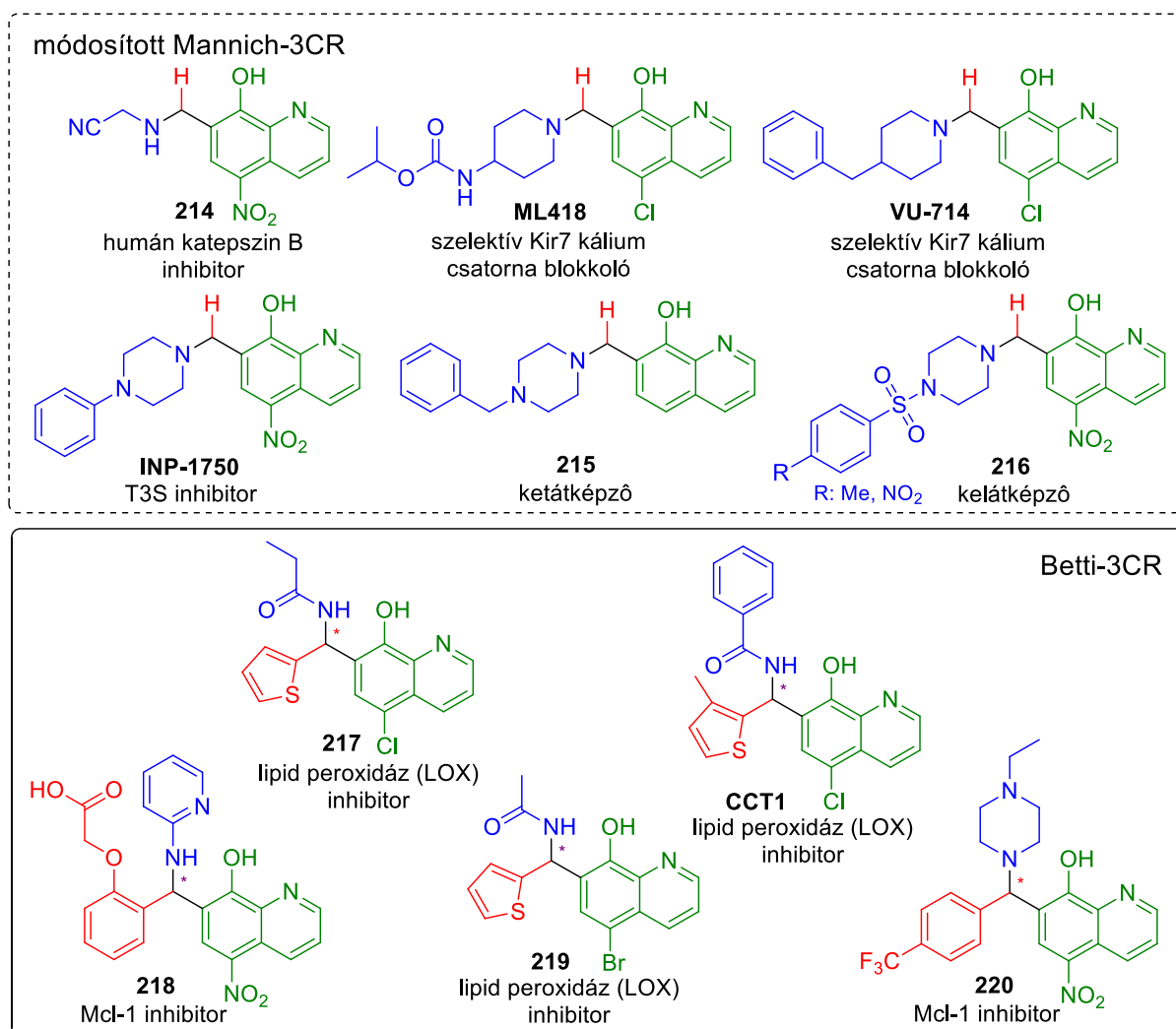


47. ábra: A 8-hidroxikinolin származékok főbb farmakológiai hatásai

5.1.1.1. Citotoxikus hatással rendelkező 8-hidroxiokinolin származékok

A citotoxikus illetve citosztatikus aktivitással rendelkező analógok különböző mechanizmusokon keresztül hatnak; katepszin B vagy T3S gátlással, Kir7 kálium-csatorna blokkolással vagy fémion kelátoláson keresztül.^{140–144} A legpotensebb származékokat a 48. ábra szemlélteti.

Shaw és munkatársai fenol, naftol, piridinol, 8-HQ, 5-nitro-8HQ (nitroxalin) és 5-klór-8HQ vázas Mannich-bázisokat vizsgáltak MTT (3-[4,5-dimetil-tiazol-2-il]-2,5-difenil-tetrazolium-bromid) assay-kben négy sejtvonalon (HeLa, (méhnyak-hámsejt karcinóma), BT483 (emlőmirigy adenokarcinóma), SKHep (májkarinóma), CE81T (nyelőcső karcinóma)). Az általuk vizsgált **216** analógok mind a négy karcinóma sejtvonalon közepes-jó citosztatikus aktivitást mutattak ($0,7 \mu\text{M} < \text{GI}_{50} < 17,4 \mu\text{M}$). A szerkezet-hatás összefüggések (SAR) rámutattak arra, hogy az optimális hatáshoz a 8-hidroxiokinolin vázra van szükség.¹³⁶



48. ábra: Citotoxikus 8-hidroxiokinolin származékok

Egyes 8-hidroxi-kinolin származékok szelektív 2OG-oxigenáz gátló hatást mutatnak azáltal, hogy a 8HQ kelátolja az enzim központi fém magját.^{145,146} A kelátoló tulajdonságot kihasználva, Thinner és munkatársai olyan C-7 szubsztituált 8-hidroxi-kinolinokat állított elő, amelyek hatékony KDM4 hiszton-demetiláz és 2OG-oxigenáz enzim inhibitorok. HeLa-sejteken túlexpresszált KDM4A használatával immunofluoreszcens assay-ben a legjobb hatást a racém **CCT1** Betti-bázis esetében érték el (**CCT1**: $EC_{50}=9\text{ }\mu\text{M}$) (48. ábra).¹⁴⁷

Kenyon és munkatársai a 12-lipoxigenáz (12-LOX) mRNS fokozott expresszáldását figyelték meg az emlőrák szöveteiben. LOX inhibitor hozzáadására az emlőrák növekedése drámai módon lecsökkent. Az általuk szintetizált vegyületek közül a racém 8HQ-alapú Betti-bázisok a vizsgálatok során kiváló 12-LOX specificitást mutattak. A legaktívabb **219** vegyület enantiomerjeinek szétválasztásával jutottak a (-)-enantiomer ($IC_{50}=0,43$ és $0,38\text{ }\mu\text{M}$) vezérmolekulához. A (+)-enantiomer, mint disztomer biológiai aktivitása ($IC_{50}>25\text{ }\mu\text{M}$ mindkettőnél) nagyságrendekkel elmaradt az eutomertől.¹⁴⁸

Az Eutropics Pharmaceuticals a Scripps Kutatóintézzel együttműködve Mcl-1 szelektív gátló 8-hidroxi-kinolin származékokat azonosított (**218** és **220**). Az ebből születő “hit-to-lead” fejlesztés során a **220** Betti termékekhez jutottak ($IC_{50}=0,31\text{ }\mu\text{M}$).¹⁴⁹

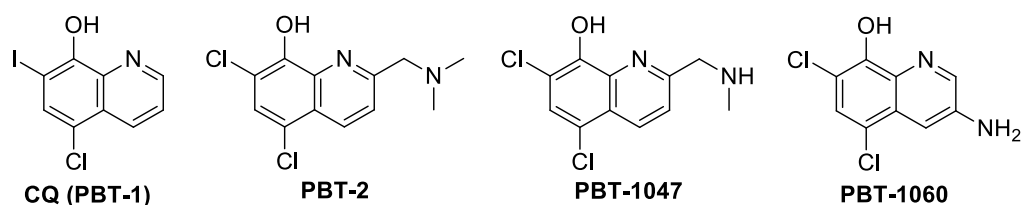
5.1.1.2. Citoprotektív 8-hidroxi-kinolin származékok

Az eddig tárgyalt enzimgátló/daganatellenes aktivitásokkal ellentétben számos hasonló szerkezetű 8-hidroxi-kinolin származék citoprotektív hatással (is) rendelkezik. A „sejtek védelme” számos farmakológiai és biokémiai módszerrel elérhető, például az oxidánsok és szabad gyökök semlegesítésével, intracelluláris apoptózis (sejthalál) gátlásával vagy sejtmembránok stabilizálásával. Az iszkémia – a vérellátás csökkenését jelenti, többnyire a véredényekhez köthető okokból, ami szövetelhaláshoz és funkcióvesztéshez vezet – és az emiatt kialakuló betegségek miatt a szövetekből vas- és réz-kationok szabadulnak fel, amelyek katalizálják a gyökképződést és fokozott sejtkárosodást és sejthalált idézhetnek elő. Emiatt a fém-kationok semlegesítése keláció útján citoprotektív hatást eredményezhet, és ez a jelenség különböző neuropszichiátriai betegségek kimenetelét is befolyásolhatja.^{150–152}

Az Alzheimer-kór komplex patomechanizmusa közül egyik az amyloid- β -peptidek rendellenes aggregációját állítja a fő okok közé, amely neurodegenerációt idézi elő és a betegség során fellépő diszfunkciókat.¹⁵³ A kelátorok megkötik a metalloproteinek központi fématomjait, ezáltal gyengítik a plakkok szerkezetét, így feltételezések szerint használhatóak

az Alzheimer-kór terápiás kezelésére. A Zn-kelátoló vegyületek az Alzheimer-kór (AD) elleni terápiás fejlesztésekben különösen alkalmazhatóak.^{154,155}

Érdekesség, hogy a többszörösen halogénezett, egyszerű kismolekula, a cliokinol (5-klór-7-jód-kinolin-8-ol) szelektív kelátolóképesseggel rendelkezik Zn^{2+}/Cu^{2+} -ionokra, és így alkalmas lehet neurológiai kórképek kezelésére, azonban a hosszú távú kezelés során fellépő nagyszámú mellékhatás miatt a neurodegeneratív kórképekre történő klinikai alkalmazására végül nem került sor.^{156–160} Az alapvegyület szerkezeti módosításai viszont második generációs ionoforok előállítását eredményezte, úgy mint a PBT-vegyületeket (C-2 módosított 5,7-diklór-8-hidroxikinolinok, PBT-2 mint gyógyszerjelölt; 5,7-diklór-2-[(dimetilamino)metil]-(kinolin-8-ol) (49. ábra).¹⁶¹ A C-2 helyzetben egy dimetilaminometilén funkció bevitelével sikeresen megnövelték az oldhatóságot, csökkentették a lehetséges mellékhatásokat illetve fokozták a vér-agy gát permeabilitást.^{162,163} Ennek ellenére a PBT2 Alzheimer-elleni szerként történő tesztelését a klinikai fázis II/a vizsgálatok után leállították.¹⁶⁴



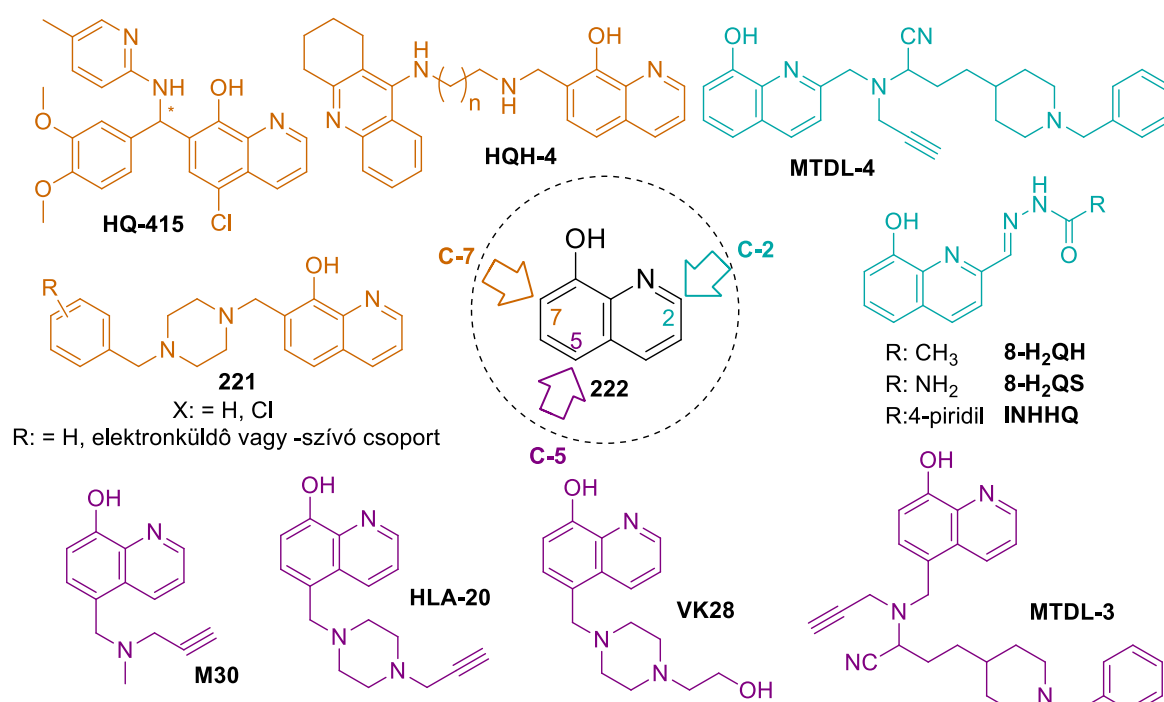
49. ábra: A PBT-vegyületcsalád kiemelt képviselői

Gyógyszerkémiai fejlesztési stratégia az ismert farmakofór csoportok: propargil-, *N*-benzil-piperidin-, *N*-benzil-piperazin-csoportok beépítése (leginkább C-5 vagy C-7 funkcionálisítások, kevésbé preferált a C-2 szénatomon) a 8-HQ vázra, és ezzel szinergizáló citoprotektív aktivitást mutató hibrid molekulák előállítása.^{133,134}

A C-5 helyzetben amino-propargil-csoport beépítése kiváló citoprotektív, anti-neurodegeneratív hatású vegyületeket eredményezett. Az **M30** és **HLA-20** vegyületek *in vitro* akadályozták a sejtben a Fenton-reakciót.^{165–168} Mindkét kiemelt származék mérsékelt kelátoló affinitással rendelkezett, $Fe^{3+} > Cu^{2+} > Zn^{2+}$ affinitási sorrendben. Továbbá az **M30** erősen gátolta a mitokondriális membrán peroxidációt, az *in vitro* tesztekben az idegsejtek túlélési idejét növelte meg, sőt *in vivo* állatmodellekben is jelentős neuroprotektív hatást mutatott (50. ábra).^{169–175}

Az **MTDL-C2**-hibridek az **M30** és **HLA-20** vegyületekhez hasonlóan kiválóan ötvözik az *N*-propargil-amin és a 8-hidroxikinolin tulajdonságait: jelentős antioxidáns aktivitással és

fém-kelátoló hatással rendelkeznek, továbbá irreverzibilis MAO (monoamin-oxidáz), és kevert típusú ChE (kolinészteráz) gátló hatással (50. ábra). Emellett az *in vivo* kísérletekben a szkopolamin által kiváltott memóriavesztést korrigálták.¹⁷⁶ A (C-2) Schiff-bázisokkal szubsztituált 8-hidroxikinolin származékok (**8-H2QH**, **8-H2QS**) Cu(II)-komplexei antioxidánsként viselkedtek, és csökkentették az amiloid- β aggregációt.¹⁷⁷ Az **INHHQ** vegyületet pedig Parkinson betegségre tesztelték. Ez a vegyület nem bizonyult toxikusnak a H4 (humán, neoroglióma) sejtekre nézve, részlegesen gátolta az intracelluláris α -Syn oligomerizációt és képes volt átjutni a vér-agy gáton.¹⁷⁸



50. ábra: Citoprotektív 8-hidroxi-kinolin származékok

A TAR DNS-kötő protein (TDP-43) számos neurodegeneratív betegségben szerepet játszó (amyotrophiás laterális szklerózis, frontotemporal lobar degeneráció) fehérje. Tardiff és munkatársai fenotípusos szűréssel (TDP-43 fehérje expresszió vizsgálat, élesztő TDP-43 toxicitási modell) molekulakönyvtárakat teszteltek. Az egyik potens inhibitornak a **HQ-415** molekula bizonyult, amely egy racém C-7 szubsztituált 8-hidroxikinolin vázas Betti-termék (50. ábra).¹⁷⁹

Az első olyan heterociklus, amelyet mint acetil-kolinészteráz inhibitor (AChEI) javasoltak az AD kezelésére, a takrin (TAC) volt. E vegyületet azonban a máj- és vesetoxikus mellékhatásai miatt később kivonták a gyógyszerpiacról.¹⁸⁰ Ezt követően számos TAC-vezérmolekula fejlesztést indítottak, fókuszálva az anyavegyület toxikus tulajdonságainak

csökkentésére. Fernández-Bachiller és munkatársai a takrin és a 8-hidroxikinolin szerkezetét kombinálták. A **HQH4** C-7 hibrid molekula hatékony gátlást mutatott a humán AChE és butirilkolinészteráz (BuChE) ellen, valamint citoprotektivitást *in vitro* humán neuroblasztóma sejteken. A biológiai hatás hátterében a mitokondriális szabad gyökök által okozott károsodások kivédését és a szelektív Cu(II)-kelációt feltételezték (50. ábra).^{181,182}

Formálisan egy Mannich-3CR alkalmazásával, szekunder amin, formaldehid és 8-HQ kapcsolásával előállítható származékok közül, a C-7 helyzetben metilén-*N*-benzil-piperazin funkcióval szubsztituált 8-hidroxikinolin származékok (**221** vegyületek, 50. ábra) kiváló antioxidáns tulajdonságot mutattak a szelektív Cu(II) és Zn(II)-kelációjuknak köszönhetően, gátolva az aggregációt illetve az amyloid képződését.¹⁸³

5.1.2. Releváns (név)reakciók (multikomponensű átalakítások, MCR)

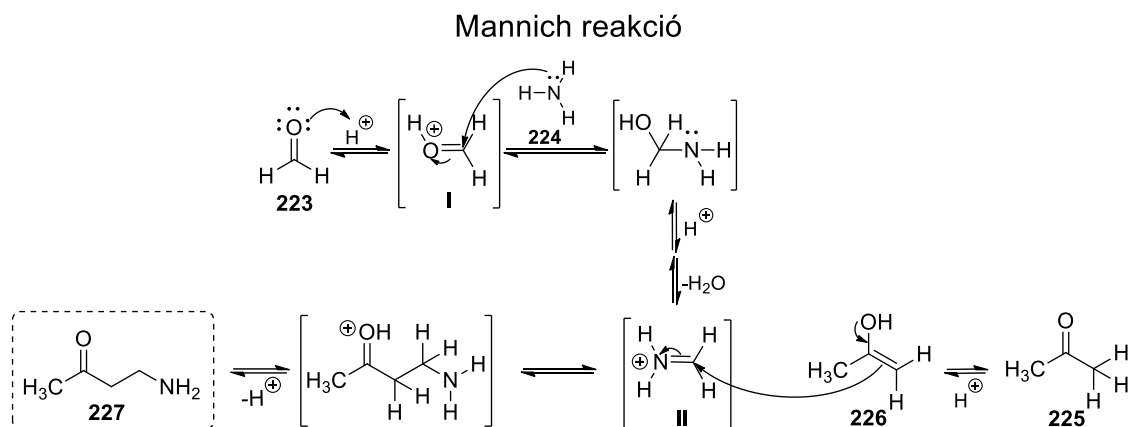
A Mannich-reakció (Mannich-3CR) a preparatív szerves kémia gyakran alkalmazott multikomponensű reakciója. A Mannich-terméket, mint β -amino-karbonil-vegyületet lazított (aktív) α -hidrogént tartalmazó karbonil vegyület (enolizálható oxovegyület, C-H sav), primer vagy szekunder amin vagy ammónia és formaldehid (aktív imin komponens) reakciójával állították elő. Az átalakítást Carl Ulrich Franz Mannich német kémikusról nevezték el.^{119,184,185}

A három komponens változtatásával számtalan kombinációban állíthatók elő célvegyületek. Aldehydként a Mannich reakcióban használt formaldehiden kívül bármely alifás, vagy aromás aldehid, aminforrásként bármilyen alifás vagy aromás primer illetve szekunder amin választható.^{135,137}

Az alapreakció mechanizmusát a formaldehid (**223**), ammónia (**224**) és acetón (**225**) reakcióján szemléltetjük (51. ábra). A reakció első, kondenzációs lépésében az amin komponens rátámad a formaldehid karbonil elektrofil szénjére (**I**), majd a dehidratáció és a sav katalízis hatására az aktivált imíniumion (**II**) addíciója történik az enolizált acetón (**226**) α -szénatomjára. A lazított α -hidrogént tartalmazó vegyületek lehetnek még karbonilvegyületek, α -alkil-piridinek, alifás nitrovegyületek, nitrilek, aktivált fenilcsoportok vagy elektronban gazdag heterociklusok (pl.: tiofén, pirrol).^{71,184,186,187}

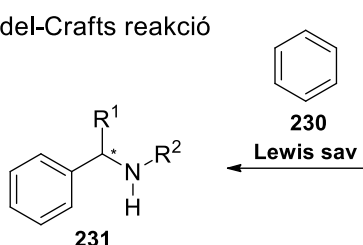
Az aza-Friedel–Crafts reakciókban egy aromás gyűrű (**230**) egy vagy több hidrogénatomját vízmentes közegben Friedel–Crafts-katalizátor (Lewis- vagy Brønsted-sav) jelenlétében

iminocsoportra cserélik. A reakció során új C-C kötés alakul ki, alkalmazásával számos naftol illetve terahidroizokinolin származék állítható elő (**231**) (51. ábra).^{137,188,189}

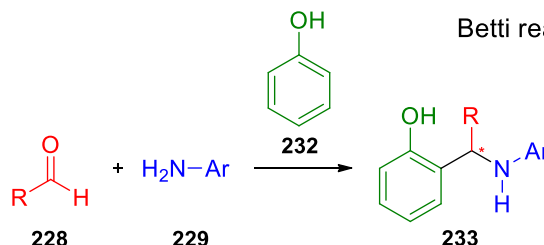


Módosított Mannich reakciók

aza Friedel-Crafts reakció



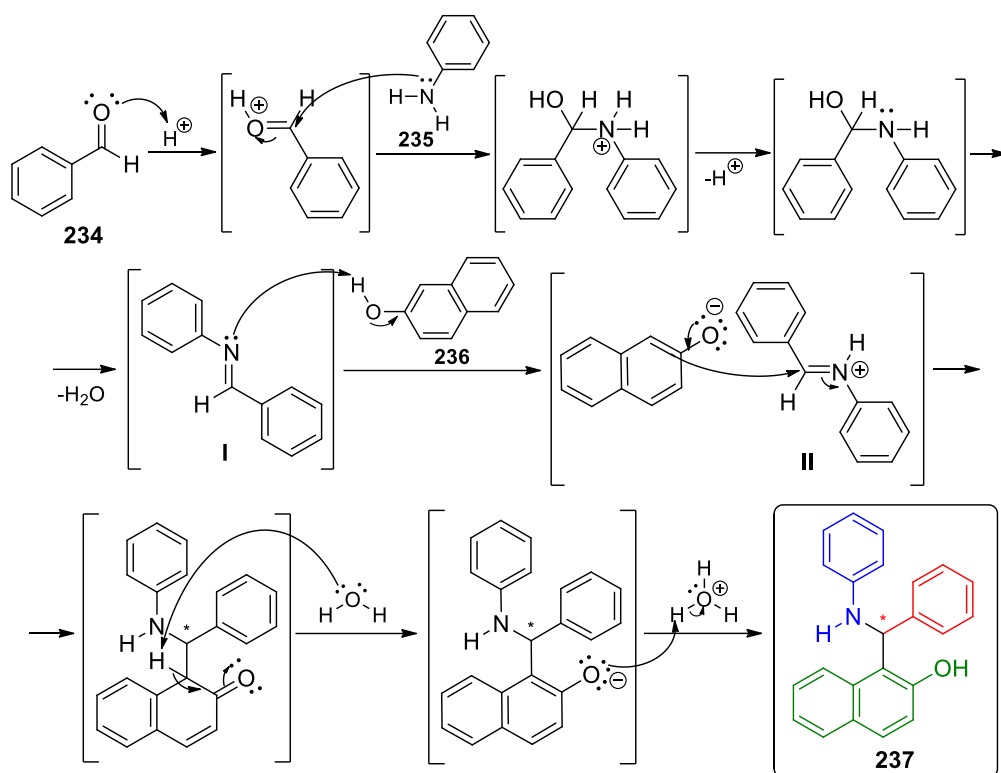
Betti reakció



51. ábra: Mannich reakció és módosított változatai

Betti a 2-naftol, a benzaldehid és az anilin kapcsolásával 1,3-difenil-naftoxazint állított elő. A képződött heterociklus savas hidrolízise az 1-amino-benzil-2-naftolhoz vezetett, ami az irodalomban Betti-bázisként vált ismertté. Napjainkban Betti reakciónak nevezünk minden olyan átalakítást, amelyben aldehideket (**228**), primer aromás aminokat (**229**) és fenolokat/fenolos funkciót tartalmazó egységeket (**232**) alkalmazunk; α -aminobenzil-fenolokat (**233**) előállítva (51. ábra).^{190,191}

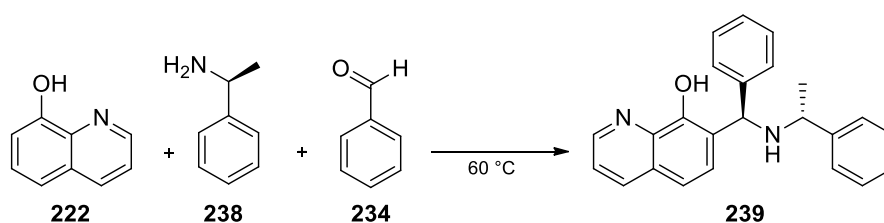
Az reakció mechanizmusát az benzaldehid (**234**), anilin (**235**) és 2-naftol (**236**) reakcióján szemléltetjük (52. ábra). Az első lépésben sav katalízis hatására az anilin és a benzaldehid kondenzációjával Schiff-bázis (**I**) képződik. A keletkező imint a fenolos OH-csoport protonálja, és az így kialakult aktivált **II** iminiumion már könnyen támadható a naftol nukleofil karakterű, „enolátszerű” C1-szénatomjával új szén-szén kötést kialakítva. Végül a protonvándorlást követő stabilizálódás adja a racém 1-(fenil(fenilamino)metil)naftalén-2-ol-t (**237**).^{190–193}



52. ábra: A Betti-reakció mechanizmusa

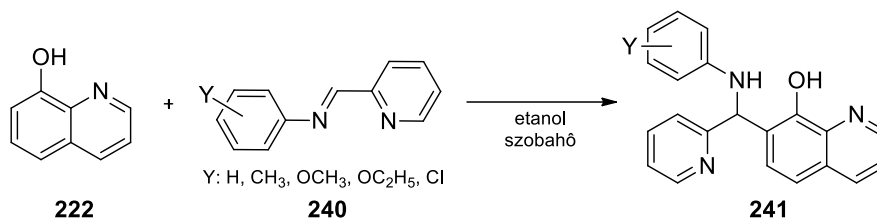
A Betti-átalakítások az utóbbi évtizedekben – a széleskörű felhasználási/alkalmazási potenciál miatt – számos, a fenolnál komplexebb kondenzált heterociklusos illetve aromás rendszer hasznosításakor, úgy mint különböző helyzetekben hidroxil-szubsztituált kinolinoknál is teret nyert.^{137,147,149,192,194}

Cimarelli és munkatársai a 2-naftol mellett a 8-hidroxikinolint (**222**) is alkalmazták mint C-H savkomponenst a Betti-3CR-ben. A **239** példavegyület előállításához 8-hidroxikinolint (**222**) reagáltattak (*S*)-1-fenil-etánaminnal (**238**) és benzaldehiddel (**234**) oldószermentes körülmények között, és közepes hozammal (44%) gyenge diasztereoselektivitás (dr=1,4) mellett nyerték az **239** terméket (53. ábra).¹⁹⁵



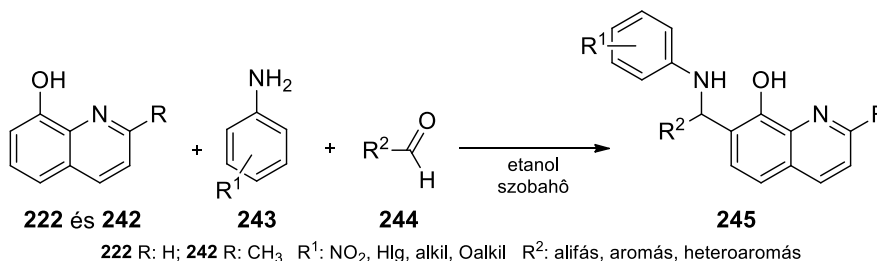
53. ábra: A **239** 7-((*S*)-fenil((*S*)-1-fenil-etil)amino)metil)kinolin-8-ol szintézise Betti-reakcióval

Miyano és munkatársai Betti-kapcsolással, a **240** Schiff-bázisok és a **222** reakciójával nyerték a **241** 7- α -anilinobenzil-8-kinolinolokat. A teljes konverzió egy hét reakcióidőt igényelt, a kivált terméket szűréssel és átkristályosítással kapták (hozam: 46–91%) (54. ábra).¹⁹⁶



54. ábra: Schiff bázisból előállított **241** 7-Aril-amino-metil-szubsztituált 8-kinolinol származékok

Phillips kutatócsoportja már az 1950–1960-as években foglalkoztak 8HQ-alapú Betti-bázisok előállításával. A **243** anilin származékokból, a **244** aromás illetve heteroaromás aldehydekből és 8-HQ-ból (**222** vagy **242**) etanolban, szobahőmérsékleten, 45 nap alatt állították elő a megfelelő **245** 7- α -anilinobenzil-8-kinolinolokat. A képződött termékeket szűréssel és átkristályosítással izolálták (hozam: 3–96%) (55. ábra).^{192,197} Az ismertett, praktikus három komponensű eljárásuk adoptálása mindazonáltal lehetőséget ad nagyszámú, változatos molekulakönyvtár létrehozására.



55. ábra: 7-aryl-amino-metil-szubsztituált 8-kinolinolok előállítása Betti-3CR-el

5.2. Eredmények és értékelésük

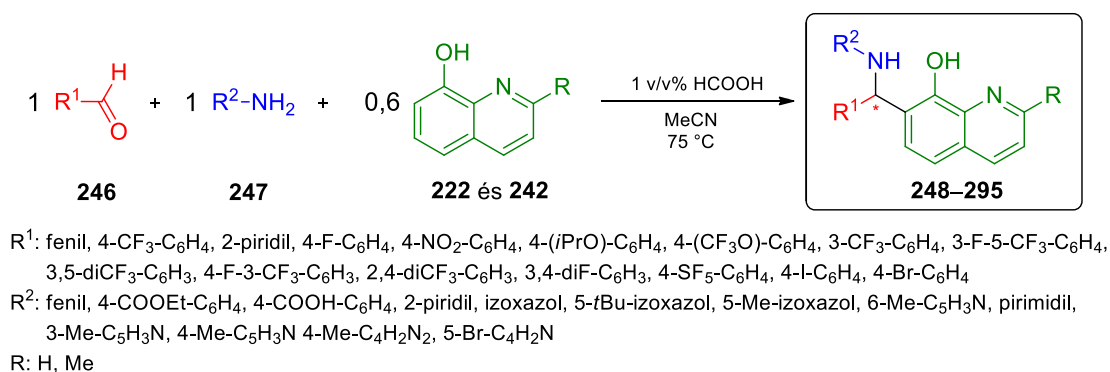
Kezdeti célként szabadalmaztatható, új, 8-hidroxikinolin vázegységet tartalmazó bioaktív vegyületek előállítását, vegyületkönyvtár felépítését és biológiai hatástanulmány elvégzését (citotoxikus vizsgálatok, humán leukémia (K562 és HL-60) sejtvonalak) adtuk meg.

Az első szakaszban egy 15 tagú alapkönyvtárat állítottunk elő és teszteltünk, hogy a szintetizált vegyületek biológiai vizsgálata és a „hit”-vegyületek kiszűrése után, a fejlesztés második szakaszában a megfelelő vezérmolekulához jussunk. Az amin és aldehid egységeket gyógyszerkémiailag megfontolások (farmakofór jelleg) és reaktivitás alapján választottuk: primer aminként nem szubsztituált anilint, 2-aminopiridint, 2-aminopirimidint és 3-amino-izoxazoloikat; aromás aldehidként benzaldehidet, *para* helyzetben elektronszívó csoporttal szubsztituált benzaldehideket és 2-piridin-karbaldehidet alkalmaztunk.

Az első preparatív Betti-3CR kísérleteket számos reagens kombinációban elvégeztük, de nem vezettek eredményre.^{192,195,196} A releváns irodalomban preferált etanol oldószerben végzett reakciók nem mutattak konverziót; sem szobahőmérsékleten (reakcióidő: több hét) sem melegítés hatására (olajfürdő vagy mikrohullámú besugárzás) nem történt lényegi átalakulás. Az ekvivalencia arányok változtatása sem hozott eredményt ezekben a kísérletekben. Az oldószerhatás vizsgálatokor (apoláris, aprotikus; poláris, protikus és poláris, aprotikus oldószerek illetve oldószerkeverégek) két esetben tapasztaltunk elfogadható konverziót illetve izolálható terméket. Acetonitrilben illetve aceton: víz 2:1 arányú elegyében végezve a reakciót, sztöchiometrikus mennyiségben alkalmazva az adott három komponensből detektálható volt egy szignifikáns átalakulás. Mivel az aceton/víz elegy kisebb hozam(ok)hoz (<10%) vezetett több esetben is, ezért az MeCN oldószert választottuk további kísérletekhez. Lewis-sav mint segédanyag alkalmazása egyetlen esetben sem javított a konverziót, viszont a Brønsted-savként applikált hangyasav (ipari módszer, 1 v/v% HCOOH, MeCN; 75–80°C) érzékelhető változást hozott hozam és reakcióidő terén. Egyéb Brønsted-savak (HCl, AcOH és PTSA) nem bizonyultak hatékonynak, a további próbareakciók hangyasav alkalmazása mellett a szükséges reaktáns arány meghatározását szolgálták. Minden esetben maradt 8-HQ kiindulási vegyület a reakciókban, a 0,6→1,5 ekvivalensnyi mennyiség is hasonló eredményt adott, a hozam/konverzió növelése nem sikerült.

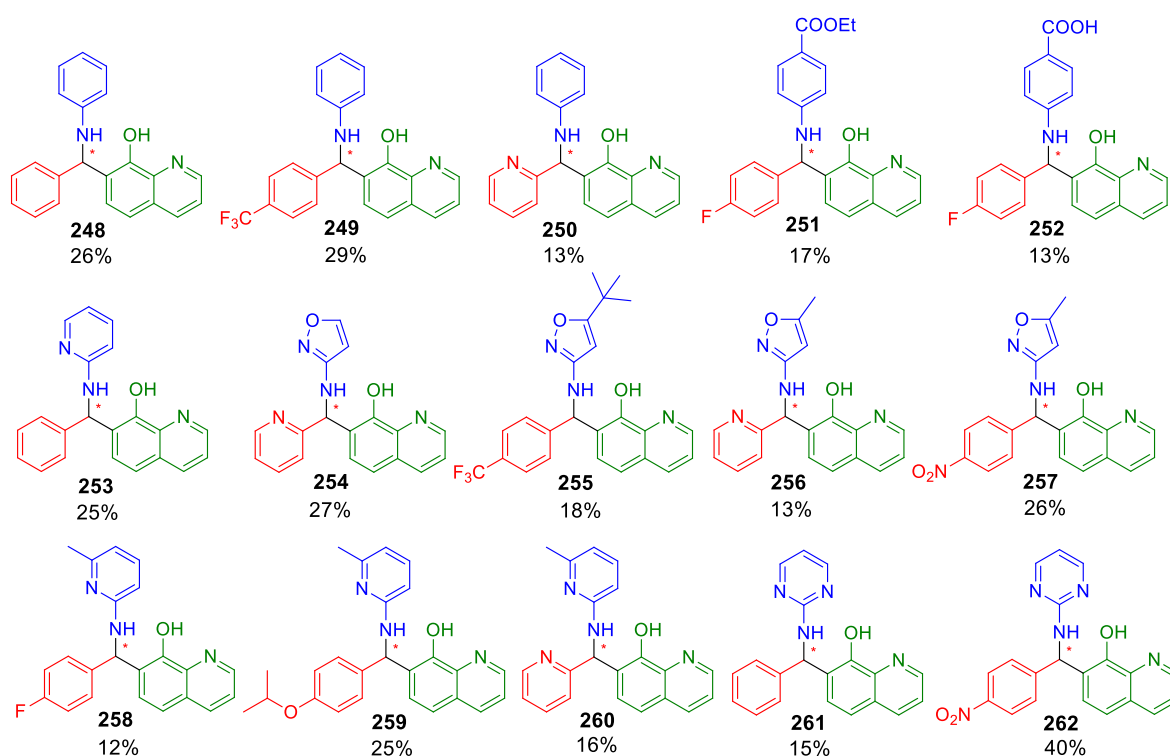
A teljes 8-HQ vegyületkönyvtár felépítéséhez az alábbi protokollt alkalmaztuk (1 v/v % HCOOH, MeCN, ekvivalenciarány: aldehid:amin:8-HQ 1:1:0,6); ezzel a praktikus módszerrel

elfogadható hozammal, biológiai mérésekhez megfelelő tisztaságban nyertük a kívánt analógokat (56. ábra).



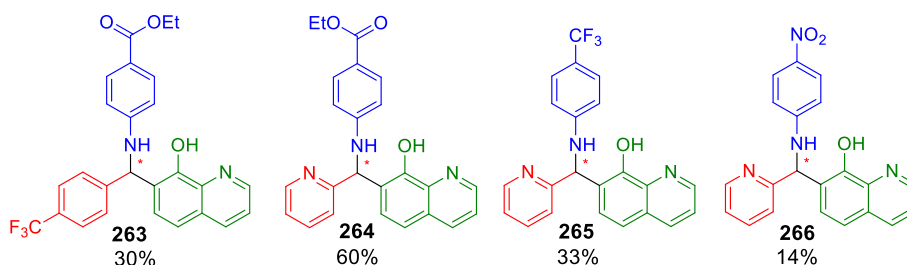
56. ábra: A **248–295** vegyületek szintézisének általános módszere

Az alapkönyvtár (57. ábra) biológiai vizsgálata során anyagaink nem mutattak kiemelkedő citotoxikus aktivitást, ezért a heterociklusokat végpontjelzéses citoprotekciós vizsgálatokban is teszteltük az esetleg kialakuló sejtvédő képességre amely egyes 8-HQ szerkezeteknél előfordul a speciális fém-kelátoló tulajdonság miatt.^{133,181,182} A vizsgált 15 vegyületből 13 aktívnak bizonyult (IC_{50} : 0,106–0,687 μM), ezért a továbbiakban a citoprotektív hatás optimalására összpontosítottunk (ld. 5.4 fejezet, 69. oldal).



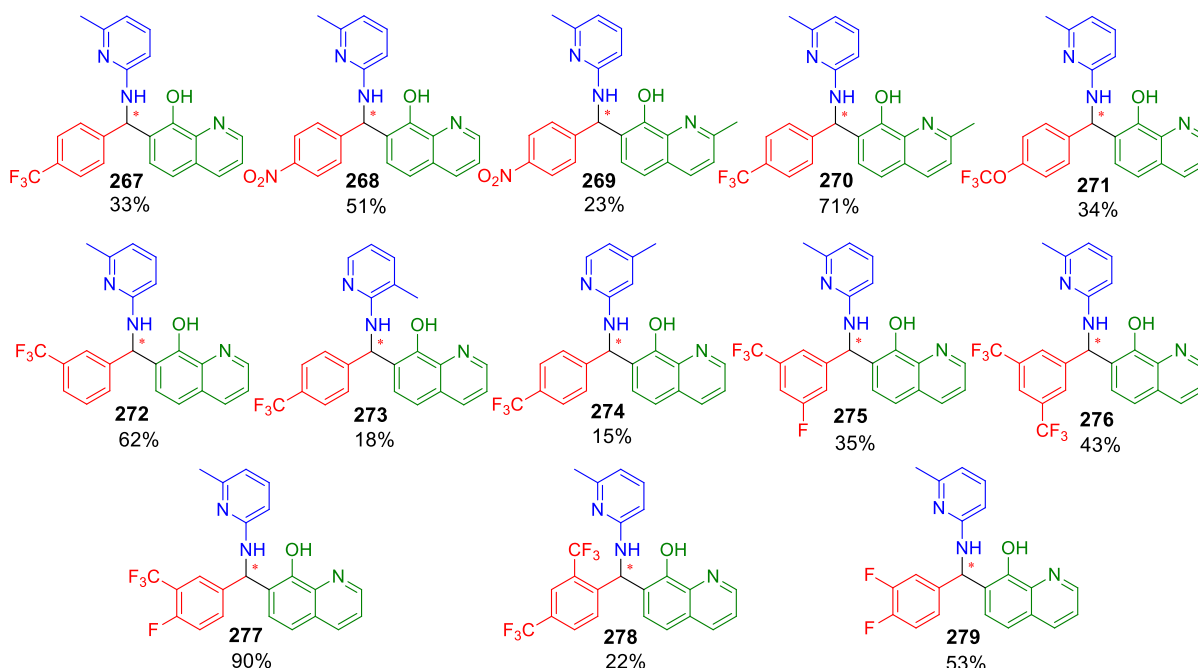
57. ábra: Az előtesztelt **248–262** Betti-bázisok szerkezete

A második szakaszban további 4 anilin származékot állítottunk elő (**263–266**; 1. alosztály). A legjobb hozamot (60%) a **264** származék (komponensek: 2-piridin-karboxaldehid, etil-4-aminobenzoát, 8-hidroxikinolin) esetében értük el (58. ábra).



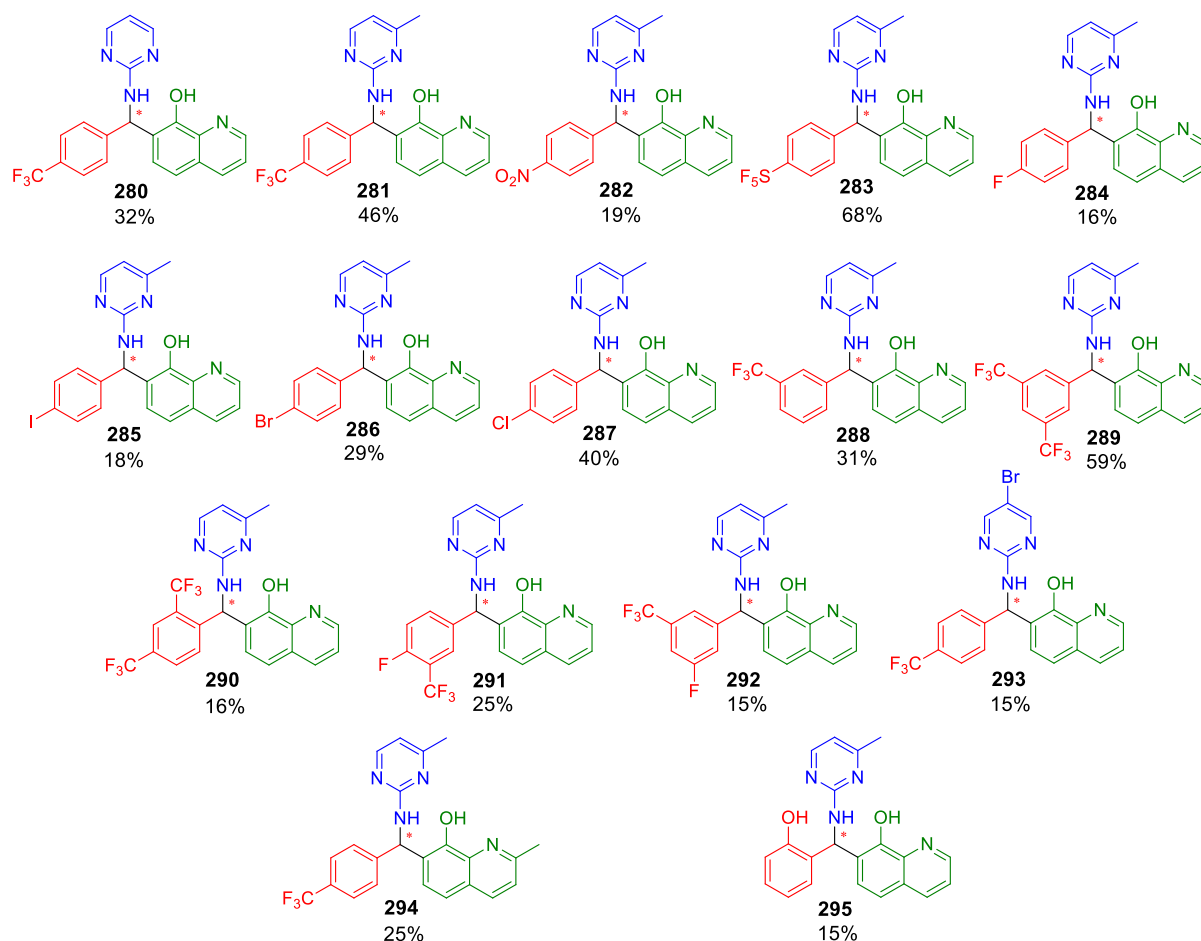
58. ábra: Az előállított **263–266** Betti-bázisok, 1. alosztály

Aminforrásként 2-amino-piridineket (2-amino-3-metilpiridin, 2-amino-4-metilpiridin és 2-amino-6-metilpiridin) alkalmazva további 13 származékot készítettünk (**267–279**, 2. alosztály, 59. ábra). Ebben a csoportban reprezentatív példaként a megfelelő **269** 2-metil-8-HQ származékot is előállítottuk. Az oszlopkromatográfiás tisztítás és átkristályosítás után 12–90%-ban nyertük a kívánt termékeket. A piridines családban a legcsekélyebb 12% hozamot a **258** származék esetében (komponensek: 2-amino-6-metilpiridin, 4-fluorbenzaldehyd, 8-hidroxikinolin), míg a legjobb hozamot (90%) a **277** analóg esetében (komponensek: 2-amino-6-metilpiridin, 4-fluor-3-(trifluor-metil)benzaldehyd, 8-hidroxikinolin) értük el. Jelentős szubsztituenshatást nem tapasztaltunk.



59. ábra: Az előállított **267–279** Betti bázisok, 2. alosztály

A 2-aminopirimidinekkel (2-aminopirimidin, 2-amino-4-metilpirimidin és 2-amino-5-brómpirimidin) további 15 analógot (3. alosztály) készítettünk. Az oszlopkromatográfiás tisztítást követő átkristályosítással 15–68% hozammal nyertük a **280–295** vegyületeket. Szubsztituenshatást ebben az esetben sem tapasztaltunk (60. ábra).



60. ábra: Az előállított **280–295** Betti-bázisok, **3. alosztály**

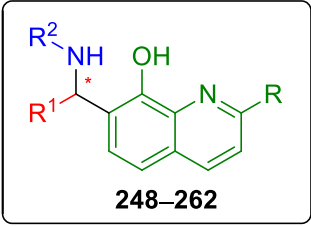


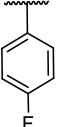

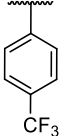
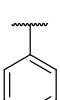
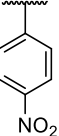
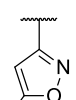
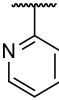
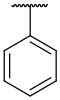
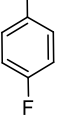
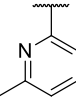
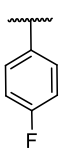
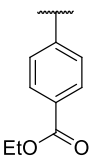
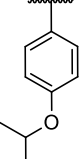
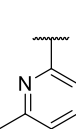
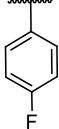
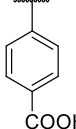
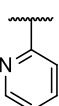
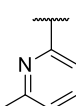
Reprezentatív példaként a 3. alosztályban is elkészítettük a **294** 2-metil-8-HQ származékot. A **292**, **293** és **295** vegyületek esetében csekély 15% hozamot értünk el. A legjobb hozamot (68%) a **283** analóg esetében (komponensek: 2-amino-4-metilpirimidin, 4-(pentafluor-szulfanil)benzaldehyd, 8-hidroxikinolin) kaptuk.







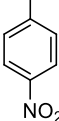

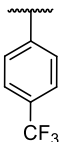
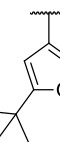
5.3. 8-hidroxiokinolin vázegységet tartalmazó heterociklusok biológiai vizsgálata, SAR

Az első 15 analóg (**248–262**, 5.3. fejezet 1. csoport) biológiai aktivitását az Avidin Kft. biológus munkatársai *in vitro* MTS assay-ben vizsgálták K562 (humán leukémia) sejtvonalon. Az IC₅₀ értékek meghatározásához és a szerkezet-hatás összefüggések megállapításához GraphPad Prism 4 szoftvert használtunk, az eredményeket a 18. táblázatban foglaltuk össze.

Egyetlen analóg esetében sem értük el a teljes sejthalált (maximális aktivitás: 100%), így IC₅₀ értékeket nem tudtunk meghatározni. A maximális aktivitás értékét 80%-nál állapítottuk meg, így erre az értékre EC₅₀ (a maximális hatásos koncentráció fele) értéket határoztunk meg.

18. táblázat: A **248–262** Betti-bázisok citotoxikus aktivitása

<div style="text-align: center;">  <p>248–262</p> </div>									
Vegyület	R ¹	R ²	R	EC ₅₀ ^{a,b} (μM)	Vegyület	R ¹	R ²	R	EC ₅₀ ^{a,b} (μM)
248			H	- ^c	256			H	- ^c
249			H	8,84	257			H	0,55
250			H	>100	258			H	4,94
251			H	2,77	259			H	9,53
252			H	90,01	260			H	2,92

253			H	5,97	261			H	0,55
254			H	1,43	262			H	0,42
255			H	0,23					

^a: Maximális aktivitás 80%, ^b: GraphPad Prism 4 szoftver alkalmazásával meghatározva, ^c: EC₅₀ érték nem meghatározható — nincs citotoxikus aktivitás

Bár egyik analóg sem rendelkezett kiemelkedő citotoxikus hatással, a citoprotekciós aktivitás vizsgálat érdekes eredményeket hozott. A teszteket U251 MG glioblasztóma sejteken végezték; hidrogén-peroxid és a szintetizált vegyületekkel történő együttes kezelés hatásait nézve, 24 órás inkubálás után fluorimetrikus végpont jelzéssel (19. táblázat).

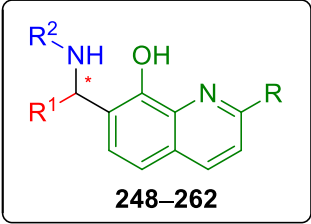
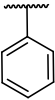
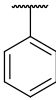
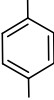
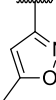
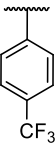
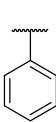
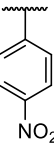
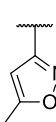
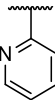
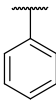
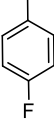
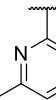
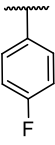
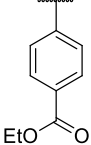
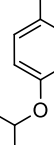
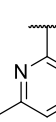
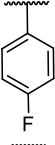
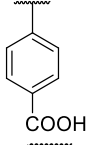
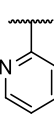
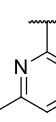




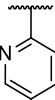
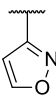
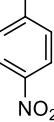
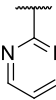
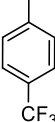
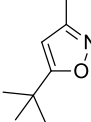
A legtöbb esetben szubmikromoláris citoprotektív aktivitást figyeltünk meg, kivéve a **252** (R¹: 4-F-C₆H₄; R²: 4-COOH-C₆H₄; R³: H; IC₅₀= 1,050 μM) és **254** (R¹: 2-piridil; R²: izoxazol; R³: H; IC₅₀= 2,031 μM) vegyületek esetében. A szubsztituátlan **248** (R¹: fenil; R²: fenil; R³: H; IC₅₀=0,442 μM) analóghoz képest változtatva az aldehid komponenst; amíg a 4-CF₃-benzaldehydből képzett származék (**249**, R¹: 4-CF₃-benzaldehyd; R²: fenil; R³: H; IC₅₀=0,153 μM) esetében jelentős javulást tapasztaltunk, addig 2-karboxaldehidet (**250**, R¹: 4-CF₃-benzaldehyd; R²: fenil; R³: H; IC₅₀=0,403 μM) alkalmazva nem történt jelentős változás.

Ha anilin-piridin változtatást hajtunk végre: R²=2-piridil bevitelével (2-aminopiridin komponens) R¹ fenil mellett a hatás további romlását figyeltük meg (**253**: IC₅₀=0,507 μM). Azonban 2-amino-6-pikolinnal végrehajtva a reakciót, hasonlóan tapasztaltunk, mint a **249** és **250** anilines analógoknál: 2-karboxaldehidos kapcsolással gyenge (**260**: IC₅₀=0,687 μM), 4-izopropoxi-benzaldehiddel közepes (**259**: IC₅₀=0,289 μM), 4-fluorobenzaldehiddel pedig jó aktivitást értünk el (**258**: IC₅₀=0,158 μM).

A **248** szubsztituátlan származékhoz (IC₅₀=0,442 μM) viszonyítva, ha R²=2-pirimidinil az a citoprotekciós aktivitás növekedéséhez vezet (**261**: IC₅₀=0,233 μM). A **248** és **249** vegyületeknél megfigyelt aktivitás növekedés miatt itt is kipróbálva elektronszívó szubsztituenst (4-NO₂-benzaldehyd mint aldehid komponens (R¹: 4-NO₂-C₆H₄; R²: 2-pirimidinil; R³: H) megkaptuk a csoport legaktívabb származékát (**262**: IC₅₀=0,106 μM). Elektronszívó szubsztituenst (-F, -NO₂ vagy -CF₃) tartalmazó benzaldehid komponenst szubsztituált izoxazollal (5-Me-izoxazol, 5-*t*Bu-izoxazol) kombinálva közepes-jó aktivitással

rendelkező analógokat nyertünk (**255**: IC₅₀=0,154 µM; **257**: IC₅₀=0,251 µM; **256**: IC₅₀=0,492 µM).

19. táblázat: A **248–262** Betti-bázisok citoprotekciós aktivitása

<div style="text-align: center;">  <p>248–262</p> </div>									
Vegyület	R ¹	R ²	R	IC ₅₀ ^a (µM)	Vegyület	R ¹	R ²	R	IC ₅₀ ^a (µM)
248			H	0,442	256			H	0,492
249			H	0,153	257			H	0,251
250			H	0,403	258			H	0,158
251			H	0,115	259			H	0,289
252			H	1,050	260			H	0,687
253			H	0,507	261			H	0,233
254			H	2,031	262			H	0,106
255			H	0,154					

^a: GraphPad Prism 4 szoftver alkalmazásával meghatározva

A későbbi fejlesztési/kivitelezési szakaszban a potens 8-HQ-vegyületkönyvtár felépítésekor a kiépítendő szubsztitúciós mintázat alapját az előzetes teszteredmények adták meg: 0,150 μM körüli IC_{50} értéket hat származék adott. A legaktívabbnak vélt **249**, **251**, **255**, **258**, **261** és **262** analógok felépítése alapján a vegyülettár amin építőelemeiként benzokaint mint 4- szubsztituált anilines példát, valamint könnyen elérhető heterociklusos; piridin és pirimidin vázas aminokat terveztünk hasznosítani különböző helyzet(ek)ben elektronszívó csoportokkal szubsztituált benzaldehidekkel és 8-HQ-val.

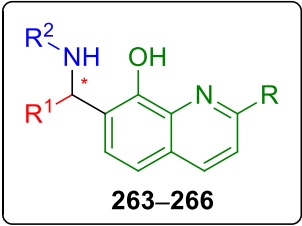
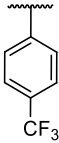
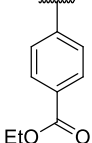

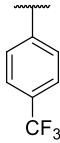

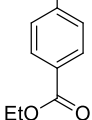

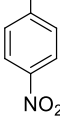
Három szerkezeti alosztályt hoztunk létre: anilinek (1. alosztály), 2-aminopiridinek/pikolinok (2. alosztály) és 2-amino-pirimidinek (3. alosztály). A továbbiakban alosztályok szerint ismertetjük az eredményeket.

Anilinek (**263–266**, 1. alosztály)

A *para*-helyzetben szubsztituált anilineknél a benzokain származékok (R^2 : 4-COOEt-C₆H₄; **263** (R^1 : 4-CF₃-C₆H₄) és **264** (R^1 : 2-piridil) hasonló biológiai aktivitással rendelkeztek, mint az 1. csoport legaktívabb tagjai (**249**, **251**, **255**, **258**, **262**). Bár a **263** származék esetében a *para*-karbonsav-etil-észter csoport jelenléte kissé csökkentette a biológiai aktivitást a **249** (R^1 : 4-CF₃-C₆H₄; R^2 : fenil; R^3 : H) vegyülethez képest (**263**: IC_{50} =0,195 μM ; **249**: IC_{50} =0,153 μM -hoz), de az R^1 pozícióban a 4-trifluorometilfenil-csoport 2-piridinil helyettesítés a termékénél már fokozta az aktivitást (**264**; IC_{50} =0,122 μM). Ezen túlmenően az R^2 -szubsztituensnél az etil észter/4-trifluorometilfenil csere kiváló hatékonyságú 100 nM alatti citoprotektív analógot eredményezett (**265**: IC_{50} =0,096 μM). Ezt az optimális mintázatot elektronszívó nitro csoporttal módosítva kis mértékben csökkent a hatás (IC_{50} =0,125 μM) (20. táblázat).

Összességében kijelenthető, hogy az anilines 1. alosztály legnagyobb citoprotektív hatást mutató analógiáit *para* helyzetben elektronszívó csoporttal szubsztituált anilinek, piridin-2-karboxaldehid vagy *para*-helyzetben elektronszívó (NO₂- vagy CF₃-csoport) csoporttal szubsztituált benzaldehidek és 8-HQ reakcióival állíthatjuk elő. A fő problémát ezeknél a potens származékoknál a metabolizmusban láttuk: az anilin szubsztituens kifejezetten jól távozó funkció *in vivo*, a kedvezményezett retro-Mannich/Betti-reakcióval az anilin eliminációjával egy irreverzibilis kovalens kötő, citotoxikus karakterű Knoevenagel-intermedier képződhet.¹⁴⁸

20. táblázat: Az „anilines” **263–266** Betti-bázisok citoprotekciós aktivitása; **1. alosztály**

<div style="text-align: center;">  </div>								
Vegyület	R ¹	R ²	R	IC ₅₀ ^a (μM)	Vegyület	R ¹	R ²	IC ₅₀ ^a (μM)
263			H	0,195	265			H 0,096
264			H	0,122	266			H 0,125

^a: GraphPad Prism 4 szoftver alkalmazásával meghatározva

Piridinek (2. alosztály)

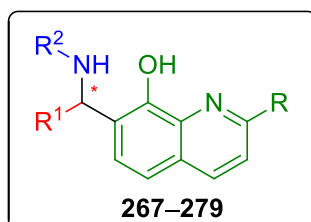
A piridines vegyületcsalád (2. alosztály) esetében már az első fejlesztési szakaszban megjelent a megfelelő hatáshoz szükséges reagenskombináció (**253**, IC₅₀=0,507 μM; **258**, IC₅₀=0,158 μM; **259**, IC₅₀=0,289 μM; **260**, IC₅₀=0,687 μM). A legjobb eredményt a 2-amino-6-metilpiridin (2-amino-6-pikolin), 4-fluorbenzaldehyd és 8-HQ alkalmazásával értük el a **258** vegyületnél (IC₅₀=158 nM). Ebből az eredményből kiindulva különböző pikolinokat és más elektronszívó csoportokkal (4-CF₃-C₆H₄ és 4-NO₂-C₆H₄) szubsztituált benzaldehydekeket hasznosítottunk, és kiváló, 90 nM alatti eredményeket értük el (**267**: R¹: 4-CF₃-C₆H₄, IC₅₀=0,087 μM; **268**: R¹: 4-NO₂-C₆H₄, IC₅₀=0,086 μM) (21. táblázat).

A **268** nitro szerkezet elvi toxicitási problémái miatt a trifluormetilezett **267** (IC₅₀=0,087 μM) szerkezet további módosítása mellett döntöttünk. Ha a **267** vegyülethez képest változtattuk a CF₃-csoport helyzetét csökkent az aktivitás (**272**: R¹: 3-CF₃-C₆H₄, IC₅₀=0,156 μM), illetve még egy elektronszívó csoport bevitele is jelentősen lerontotta a hatást (**275**: R¹: 3-F-5-CF₃-C₆H₄, IC₅₀=0,206 μM; **276**: R¹: 3,5-diCF₃-C₆H₄, IC₅₀=0,379 μM; **278**: R¹: 2,4-CF₃-C₆H₄, IC₅₀=0,460 μM). Hasonló tendenciát figyelhetünk meg a fluor szubsztituens esetében is. Ha a **258** vegyülethez (R¹: 4-F-C₆H₄, IC₅₀=0,158 μM) képest még egy elektronszívó csoportot építünk a molekulába, csökken az aktivitás (**277**: R¹: 4-F-3-CF₃-C₆H₄, IC₅₀=0,246 μM; **279**:

R¹: 3,4-diF-C₆H₄, IC₅₀=0,204 μM). A pikolin vázegységen a C–6 metilcsoport helyzetének változtatása (C–3: **273**; C–4 pozíció: **274**) szintén csökkentette az IC₅₀ értékeket (**273**: 0,166 μM és **274**: 0,156 μM).

Emellett, ha a 8-hidroxikinolin helyett kinaldint (2-Me-8-HQ) vizsgáltunk, látványos hatáscsökkenést tapasztaltunk (**267**: IC₅₀=0,087 μM; **270**: IC₅₀=0,824 μM).

21. táblázat: Az előállított **267–279** Betti-bázisok citoprotekciós aktivitása; **2. alosztály**



Vegyület	R ¹	R ²	R	IC ₅₀ ^a (μM)	Vegyület	R ¹	R ²	R	IC ₅₀ ^a (μM)
267			H	0,087	274			H	0,156
268			H	0,086	275			H	0,206
269			CH ₃	0,562	276			H	0,379
270			CH ₃	0,824	277			H	0,246
271			H	0,135	278			H	0,460
272			H	0,156	279			H	0,204
273			H	0,166					

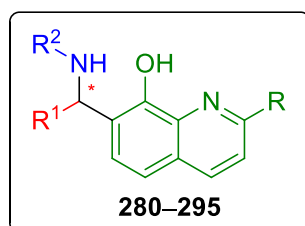
^a: GraphPad Prism 4 szoftver alkalmazásával meghatározva

Pirimidinek (3. alosztály)

Az előteszteléskor a **261** és **262** nem-szubsztituált pirimidines származékoknál az $R^1=p$ -NO₂-C₆H₄ jelenléte (**261**) kétszeres aktivitást mutatott az R^1 =fenilcsoporthoz képest. (**261**: IC₅₀=0,233 μM; **262**: IC₅₀=0,106 μM). A 2. alosztály eredményeiből kiindulva, 4-trifluormetil-benzaldehiddel, 2-aminopirimidinnel és 8-HQ-val is végeztünk egy Betti-kapcsolást (22. táblázat). Bár a **280** termék aktivitása kissé elmaradt a **262** nitrovegyülethez képest (**262**: IC₅₀=0,106 μM; **280**: IC₅₀=0,138 μM), azonban az elfogadható eredmény és a „drug-like structure” miatt a trifluor-metilezett származékok előállítását részesítettük előnyben a későbbiekben a nitro származékok helyett. Ha $R^2=4$ -metil-2-pirimidinil (**281**), akkor a citoprotekciós aktivitás fokozódott az $R^2=2$ -pirimidinil-hez (**280**) képest (**280**: IC₅₀=0,138 μM; **281**: IC₅₀=0,119 μM). További analógoknál az amin-komponenst, a 2-amino-4-metilpirimidint rögzítettük, és elektronszívó csoportokban különböző benzaldehidekkel kapcsoltuk. A 4-CF₃ csoport cseréje 4-F- **284**, 4-I- **285** vagy 4-Br- **286** illetve 4-SF₅-csoportra **283** kissé csökkentette a hatékonyságot (IC₅₀: 0,135–0,163 μM). Érdekes módon a **287** analóg (R^1 : 4-Cl-C₆H₄) bizonyult a legaktívabbnak (IC₅₀=0,073 μM). Ezzel szemben diszubsztituált benzaldehidek alkalmazásával nem sikerült hatásnövekedést elérni (R^1 : 3,5-diCF₃-C₆H₄, **289**, IC₅₀=0,413 μM; R^1 : 2,4-diCF₃-C₆H₄, **290**, IC₅₀=0,119 μM; R^1 : 3-CF₃-4-F-C₆H₄, **291**, IC₅₀=0,139 μM; R^1 : 3-CF₃-5-F-C₆H₄, **292**, IC₅₀=0,313 μM), a legjobb aktivitást a 2,4-Di(trifluormetil)-benzalaldehiddel előállított **290** termék mutatta (IC₅₀=0,119 μM).

Ahogy várható volt ebben az esetben is bebizonyosodott, hogy a C-2 helyzetben metil szubsztituens (8-hidroxikinaldin) jelenléte egy nagyságrenddel csökkenti a kívánt hatást (**295**: IC₅₀=0,887 μM).

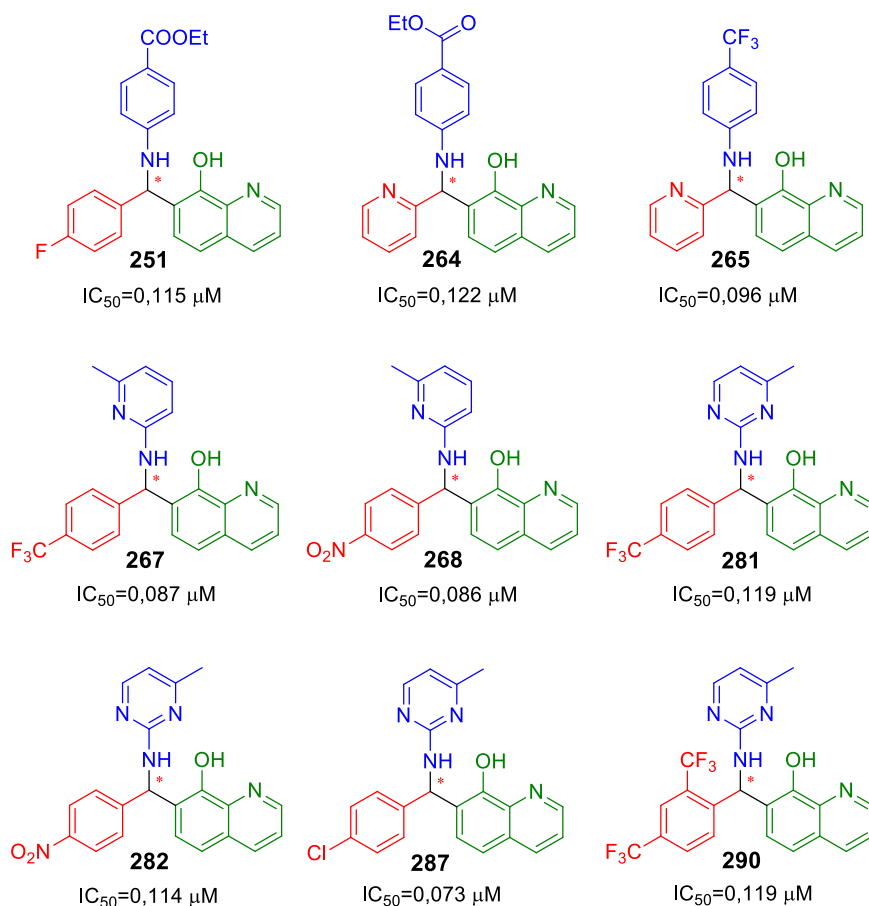
22. táblázat: Az előállított **280–295** Betti-bázisok citoprotekciós aktivitása; **3. alosztály**



Vegyület	R ¹	R ²	R	IC ₅₀ ^a (μM)	Vegyület	R ¹	R ²	R	IC ₅₀ ^a (μM)
280			H	0,138	288			H	0,169
281			H	0,119	289			H	0,413
282			H	0,114	290			H	0,119
283			H	0,140	291			H	0,139
284			H	0,163	292			H	0,313
285			H	0,149	293			H	0,183
286			H	0,135	294			H	0,481
287			H	0,073	295			CH ₃	0,887

^a: GraphPad Prism 4 szoftver alkalmazásával meghatározva

A végpontjelzéses citoprotekciós vizsgálat alapján kilenc vegyület mutatott jelentős aktivitást (**251, 264, 265, 267, 268, 281, 282, 287, 290**; IC₅₀=0,07-0,12 μM, 61. ábra), így a vezérmolekula kiválasztásához további vizsgálatokra volt szükség.



61. ábra: A fluorimetrikus végpontjelzéses citoprotekciós vizsgálat alapján legaktívabb kilenc vegyület

Disszertációm témáját ugyan nem képezi, de szeretném kiemelni, hogy számos más *in vitro* és *in vivo* teszt vezetett a 4-CF₃-benzaldehyd, 2-amino-4-metilpirimidin és 8-HQ egységet magába foglaló **281** vezérmolekula kiválasztásához. A „racém”-szintézisút ipari módszerré fejlesztése mellett egy enantioszelektív módszert is kidolgoztunk. Az eutomer vezérmolekula humán klinika fázis I/A vizsgálata sikeresen lezárult, és jelenleg is tart a klinikai fejlesztés.

6. Kísérleti rész

6.1. Általános kísérleti rész

6.1.1. Kémia

A reakciók kivitelezésénél és a tisztítási eljárások során használt vegyszerek és oldószerek kereskedelmi forgalomból (Sigma-Aldrich, Alfa Aesar, AK Scientific, Fluorochem, Combi-Blocks, Apollo Scientific, Molar) származtak.

A reakciók lejátszódását vékonyréteg-kromatográfiával követtük, Kieselgel 60 F254 (MERCK) 0,2 mm vastagságú lapokat használva, UV detektálás mellett (254 nm és 366 nm). Előhívószerként alkalmaztunk jódot, kálium-permanganát vizes oldatát, illetve Dragendorff reagenst (bázisos bizmut-nitrát kálium-jodidot is tartalmazó ecetsavas oldata). Az R_f -értékeket a következő oldószer-elegyekben határoztuk meg: *n*-hexán/EtOAc 1:1, *n*-hexán:EtOAc=2:1, *n*-hexán:EtOAc=4:1, *n*-hexán:EtOAc=6:1, *n*-hexán:aceton=2:1.

A reakciótermékek elválasztása, illetve tisztítása a hagyományos oszlopkromatográfiás eljárás esetében a nyers reakcióelegy tömegéhez képest 20–50-szeres mennyiségű 40–63 µm szemcseméretű Kieselgel 60 (MERCK), illetve 25–40 µm szemcseméretű ZEOprep 60 szilikagéllal töltött oszlopon történt. A **205a/b–211a/b** regioizomerek elválasztását Teledyne Isco CombiFlash® R_f kromatográffal végeztük RediSep Rf Gold® Normal-Phase Silica oszlopon. Minden analóg esetében külön programot fejlesztettünk.

Az olvadáspontokat Kofler-blokkon és Stuart SMP10 típusú olvadáspontmérő készülékkel határoztuk meg, az értékek nem korrigáltak.

A nagyhatékonyságú folyadékkromatográfiás méréseket HP Agilent 1100® készülékkel végeztük, Phenomenex Gemini RP-18 illetve Phenomenex Kinetex RP-18 oszlopon.

A tömegspektrometriai mérések, Micromass ZMD tripla kvadrupól tömegspektrométer (ESI, +, -) és Agilent G1946D tömegspektrométer (ESI, APCI, +, -) használatával készültek. A HRMS spektrumok felvételéhez Thermo Scientific Q Exactive Plus tömegspektrométert használtunk HESI ionforrással.

A nagyhatékonyságú folyadékkromatográfiával csatolt tömegspektrometriás analízis Agilent 1200 készülékkel Waters SQ detektorral (ESI, +) Luna C18(2) oszlopon (100 Å, 10 µm, 250 x 4.6 mm, Phenomenex) készült.

Az elemanalitikai méréseket Perkin-Elmer 2400 típusú készülékkel végeztük. A mikrohullámú kísérleteket CEM Discover™ Microwave System típusú reaktorokban hajtottuk végre.

Az IR spektroszkópiai méréseket Perkin Elmer Spectrum 400 FT-IR spektrométerrel (Harrick's SplitPea™ diamond ATR), Jasco FT/IR-4700 spektrométerrel (ATR PRO ONE; ZnSe), illetve Agilent Cary 630 FTIR készülékkel végeztük.

A ^1H , ^{13}C és ^{19}F -NMR spektrumokat CDCl_3 és $\text{DMSO-}d_6$ oldatokban, 5 mm-es mintacsőben, szobahőmérsékleten, Bruker Avance-500, Bruker Avance-600 és Bruker Avance Neo 500 típusú spektrométerrel, az alkalmazott oldószerek deutérium jelére 'lock'-olva, TMS belső standard mellett vettük fel.

A röntgendiffrakciós mérés leírását a melléklet tartalmazza CCDC 1843621-1843622. Továbbá a melléklet tartalmazza az általunk előállított anyagok fizikai és kémiai paramétereit.

6.1.2. Biológia

6.1.2.1. *In vitro* citotoxicitási vizsgálatok

Az előállított analógok *in vitro* citotoxicitási vizsgálataihoz a következő sejt kultúrákat használták: K562, HL60, CCRF CEM, MOLT4 (humán leukémia), HepG2, Hep3B, PLC/PRF, Hepa1-6 (humán hepatocelluláris karcinóma), HT168, HT199, A375, WH35, B16V, WM983, RVH (humán melanóma), MCF7, 4T1 (humán emlő adenokarcinóma), U266B (humán mielóma multiplex), A549 (humán tüdőkarcinóma), és GBM1, GMB2, U87-MG (humán glióma). A sejtvonalakat 10%-os FBS-t (újszülött borjú savó, Gibco) tartalmazó DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium, Gibco) tápfolyadékban növesztették. A sejteket 96-lyukú mikrotitráló lemezekbe (CellTiter® 96 Aqueous Non-radioactive Cell Proliferation Assay) helyezték (6000 sejt/lyuk), mely MTS-t és PMS-t (Promega) tartalmazott. 24 óra elteltével a sejteket a megfelelő anyagokkal kezelték, majd 72 órán át inkubálták. A kísérlet végén a sejtek életképességet vizsgálták, a kezeletlen (DMSO kontroll) sejtek életképességéhez viszonyítva. A detektálás 490 nm-en ELISA lemez leolvasóval történt.

6.1.2.2. Végpont jelzésű citoprotekciós módszer

A citoprotektív vizsgálatokhoz 10^4 sejtet helyeztek 96-lyukú sejtenyészti lemezekbe (Costar, Corning Inc., Corning, NY, USA) 10% FCS-t tartalmazó tápközegben. Másnap $250 \mu\text{M}$ H_2O_2 jelenléte mellett (Sigma-Aldrich, Budapest, Magyarország) kezelték a sejteket a tesztvegyületeinkkel. A sejtkárosodás kiváltására szolgáló H_2O_2 koncentrációt előre meghatározták (az adatokat nem tüntették fel), és úgy állították be, hogy 24 óra múlva 65–75%-kal csökkenjen az életképesség. A lemez-lemez közötti ingadozást egy ismert citoprotektív vegyület hígítási sorának felhasználásával tesztelték. A sejtek életképességét 24 órával a kezelés után regisztrálták. A reszazurin reagenst (Sigma-Aldrich) foszfáttal pufferolt sóoldatban (PBS, pH 7,4, 0,15 mg/ml) oldották fel, szűrték ($0,22 \mu\text{m}$, Merck Millipore), részekre osztották és -20°C -on tárolták. A mintákat $25 \mu\text{g/ml}$ reszazurin végkoncentrációval kezelték. A fluoreszcenciát (530 nm gerjesztés / 580 nm emisszió) egy multimód mikrotitráló lemez leolvasóval (Cytofluor4000, PerSeptive Biosystems) detektálták. A sejtek életképességét a kezelt kontroll sejtek és a sejtek nélküli tápközeget tartalmazó üres üregek adataihoz viszonyítva számolták ki. A bemutatott IC_{50} értékeket a GraphPad Prism[®] 5 program segítségével határoztuk meg.

6.2. Részletes kísérleti rész

6.2.1. Bioaktív, piperidinnel kondenzált heterociklus alapú szulfonamidok

6.2.1.1. 1,2,3,4-tetrahidrokinolin, 1,2,3,4-tetrahidroizokinolin és 2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol vázas szulfonamidok előállítása

A kiválasztott amin ($1,00 \text{ mmol}$) 5 ml diklórmétános oldatához hozzáadtuk kevertetés közben a megfelelő aromás szulfonil-kloridot ($1,00 \text{ mmol}$) és a trietilamint ($1,00 \text{ mmol}$). A kapott elegyet 2 óra n át szobahőmérsékleten kevertettük. A reakciót vékonyréteg-kromatográfiával ellenőriztük (*n*-hexán/EtOAc 2:1). Ezután 5 ml vizet öntöttünk a reakcióelegyhez és EtOAc-tal ($2 \times 20 \text{ ml}$) extraháltuk. Az egyesített szerves fázisokat vízmentes Na_2SO_4 -tal szárítottuk, szűrtük és szárazra pároltuk. A nyersterméket hagyományos oszlop-kromatográfiával (*n*-hexán/EtOAc elegy) vagy kristályosítással (EtOH) tisztítottuk.

6.2.1.1.1. 2-(4-Nitrofenilszulfonil)-1;2;3;4-tetrahidroizokinolin-5-amin (78)

A vegyület előállítása a 6.2.1.1. fejezet szerint. Sárga, szilárd anyag (hozam: 43%).

6.2.1.1.2. Metil-4-(5-amino-3;4-dihidroizokinolin-2(1*H*)-ilszulfonil)-benzoát (79)

A vegyület előállítása a 6.2.1.1. fejezet szerint történt. Narancssárga olaj (hozam: 41%).

6.2.1.1.3. 2-(2,4-Dinitrofenilszulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin (80)

A vegyület előállítása a 6.2.1.1. fejezet szerint történt. Világosbarna, szilárd anyag (hozam: 60%).

6.2.1.1.4. 2-(2,4-Dinitrofenilszulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-5-amin (81)

A vegyület előállítása a 6.2.1.1. fejezet szerint történt. Narancssárga, szilárd anyag (hozam: 72%).

6.2.1.1.5. 2-(2,4-Dinitrofenilszulfonil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-6,7-diol (82)

A vegyület előállítása a 6.2.1.1. fejezet szerint történt. Barna olaj (hozam: 18%).

6.2.1.1.6. 2-(2,4-Dinitrofenilszulfonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol (83)

A vegyület előállítása a 6.2.1.1. fejezet szerint történt. Narancssárga, szilárd anyag (hozam: 44%).

6.2.1.1.7. 2-(2,4-Bisz(trifluormetil)fenilszulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-5-amin (84)

A vegyület előállítása a 6.2.1.1. fejezet szerint történt. Barna, szilárd anyag (hozam: 53%).

6.2.1.1.8. 2-(2,4-Bisz(trifluormetil)fenilszulfonil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin (85)

A vegyület előállítása a 6.2.1.1. fejezet szerint történt. Sárga, szilárd anyag (hozam: 56%).

6.2.1.1.9. 2-(2,4-Bisz(trifluormetil)fenilszulfonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol (86)

A vegyület előállítása a 6.2.1.1. fejezet szerint történt. Narancssárga, szilárd anyag (hozam: 70%).

6.2.1.1.10. 2-(4-Klór-2-nitrofenilszulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-5-amin (87)

A vegyület előállítása a 6.2.1.1. fejezet szerint történt. Sötétbarna, szilárd anyag (hozam: 45%).

6.2.1.1.11. 2-(2,5-Bisz(trifluormetil)fenilszulfonil)-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin (88)

A vegyület előállítása a 6.2.1.1. fejezet szerint történt. Fehér, szilárd anyag (hozam: 51%).

6.2.1.1.12. 2-(2,5-Bisz(trifluormetil)fenilszulfonil)-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-5-amin (89)

A vegyület előállítása a 6.2.1.1. fejezet szerint történt. Krémszínű, szilárd anyag (hozam: 42%).

6.2.1.1.13. 2-(2,5-Bisz(trifluormetil)fenilszulfonil)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol (90)

A vegyület előállítása a 6.2.1.1. fejezet szerint történt. Narancssárga, szilárd anyag (hozam: 60%).

6.2.1.1.14. 2-(3,5-Dinitrofenilszulfonil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-6;7-diol (91)

A vegyület előállítása a 6.2.1.1. fejezet szerint történt. Barna olaj (hozam: 11%).

6.2.1.1.15. 2-(3,5-Bisz(trifluormetil)fenilszulfonil)-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin (92)

A vegyület előállítása a 6.2.1.1. fejezet szerint történt. Fehér, szilárd anyag (hozam: 58%).

6.2.1.1.16. 2-(3,5-Bisz(trifluormetil)fenilszulfonil)-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-5-amin (93)

A vegyület előállítása a 6.2.1.1. fejezet szerint történt. Sárga, szilárd anyag (hozam: 64%).

6.2.1.1.17. 2-(3,5-Bisz(trifluormetil)fenilszulfonil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-6,7-diol (94)

A vegyület előállítása a 6.2.1.1. fejezet szerint. Barna olaj (hozam: 16%).

6.2.1.1.18. 2-(3,5-Bisz(trifluormetil)fenilszulfonil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin (95)

A vegyület előállítása a 6.2.1.1. fejezet szerint történt. Krémszínű, szilárd anyag (hozam: 45%).

6.2.1.1.19. 2-(3,5-Diklórfenilszulfonil)-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-5-amin (96)

A vegyület előállítása a 6.2.1.1. fejezet szerint történt. Sárgásbarna, szilárd anyag (hozam: 55%).

6.2.1.1.20. 2-(2,4,5-Triklórfenilszulfonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol (97)

A vegyület előállítása a 6.2.1.1. fejezet szerint. Világosbarna, szilárd anyag (hozam: 41%).

6.2.1.1.21. 2-(8-Nitro-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]dioxepin-7-ilszulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-5-amin (98)

A vegyület előállítása a 6.2.1.1. fejezet szerint történt. Barna, szilárd anyag (hozam: 58%).

6.2.1.1.22. 1-(4-Nitrofenilszulfonil)-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (99)

A vegyület előállítása a 6.2.1.1. fejezet szerint történt 4. Barna, szilárd anyag (hozam: 46%).

6.2.1.1.23. 1-(2,4-Dinitrofenilszulfonil)-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (100)

A vegyület előállítása a 6.2.1.1. fejezet szerint. Barna, szilárd anyag (hozam: 56%).

6.2.1.1.24. 1-(2,4-Bisz(trifluormetil)fenilszulfonil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (101)

A vegyület előállítása a 6.2.1.1. fejezet szerint történt. Sötétbarna, szilárd anyag (hozam: 48%).

6.2.1.1.25. 1-(2,5-Bisz(trifluormetil)fenilszulfonil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (102)

A vegyület előállítása a 6.2.1.1. fejezet szerint történt. Sárgásbarna olaj (hozam: 48%).

6.2.1.1.26. 1-(3,5-Dinitrofenilszulfonil)-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (103)

A vegyület előállítása a 6.2.1.1. fejezet szerint történt. Krémszínű, szilárd anyag (hozam: 52%).

6.2.1.1.27. 1-(3,5-Dinitrofenilszulfonil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (104)

A vegyület előállítása a 6.2.1.1. fejezet szerint történt. Zöldessárga, szilárd anyag (hozam: 55%).

6.2.1.1.28. 1-(3,5-Bisz(trifluormetil)fenilszulfonil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (105)

A vegyület előállítása a 6.2.1.1. fejezet szerint történt. Világosbarna, szilárd anyag (hozam: 49%).

6.2.1.1.29. 1-(3,5-Diklórfenilszulfonil)-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (106)

A vegyület előállítása a 6.2.1.1. fejezet szerint történt. Sötétbarna, szilárd anyag (hozam: 44%).

6.2.1.1.30. 1-(2,4,5-Triklórfenilszulfonil)-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (107)

A vegyület előállítása a 6.2.1.1. fejezet szerint történt. Sötétbarna, szilárd anyag (hozam: 48%).

6.2.1.2. A 2-(2,4-Dinitrofenilszulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-5-amidok előállítása

A 6.2.1.1.4. fejezet szerint előállított **22** (2-(2,4-dinitrofenilszulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-5-amin) vegyület (0,10 mmol) 1 ml kloroformos oldatához hozzáadtuk a kiválasztott aromás savkloridot vagy szulfonsav-kloridot (0,15 mmol) és TEA-t (0,30 mmol), majd a kapott elegyet 2 órán át 70 °C-on melegítettük. A reakciókat vékonyréteg-kromatográfiával követtük (*n*-hexán/EtOAc elegy 1:1). A kivált csapadékot szűrtük, kloroformmal mostuk és szárítottuk. További tisztításra nem volt szükség.

6.2.1.2.1. *N*-(2-(2,4-Dinitrofenilszulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-5-il)-4-fluorbenzamid (116)

A vegyület előállítása a 6.2.1.2. fejezet szerint történt. Barna, szilárd anyag (hozam: 46%).

6.2.1.2.2. *N*-(2-(2,4-Dinitrofenilszulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-5-il)-2,6-difluorbenzamid (117)

A vegyület előállítása a 6.2.1.2. fejezet szerint történt. Barna, szilárd anyag (hozam: 40%).

6.2.1.2.3. *N*-(2-(2,4-Dinitrofenilszulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-5-il)-2,3,4,5,6-pentafluorbenzamid (118)

A vegyület előállítása a 6.2.1.2. fejezet szerint történt. Barna, szilárd anyag (hozam: 61%).

6.2.1.2.4. *N*-(2-(2,4-Dinitrofenilszulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-5-il)-3,5-dinitrobenzamid (119)

A vegyület előállítása a 6.2.1.2. fejezet szerint történt. Barna, szilárd anyag (hozam: 42%).

6.2.1.2.5. *N*-(2-(2,4-Dinitrofenilszulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-5-il)fahéjamid (120)

A vegyület előállítása a 6.2.1.2. fejezet szerint történt. Fehér, szilárd anyag (hozam: 43%).

6.2.1.2.6. *N*-(2-(2,4-Dinitrofenilszulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-5-il)piperidin-1-karboxamid (121)

A vegyület előállítása a 6.2.1.2. fejezet szerint történt. Barna olaj (hozam: 55%).

6.2.1.2.7. *N*-(2-(2,4-Dinitrofenilszulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-5-il)adamantán-1-karboxamid (122)

A vegyület előállítása a 6.2.1.2. fejezet szerint történt. Fehér, szilárd anyag (hozam: 54%).

6.2.1.2.8. 3-(2-(2,4-Dinitrofenilszulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-5-ilkarbamoil)-2-oxoimidazolidin-1-szulfonil klorid (123)

A vegyület előállítása a 6.2.1.2. fejezet szerint történt. Fehér, szilárd anyag (hozam: 46%).

6.2.1.3. A 4,5,6,7-Tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-3-karbonitrilek előállítása Gewald háromkomponensű reakcióval (G-3CR)

A megfelelő szulfonil-piperidin-4-on (6.2.1.3. fejezet szerint előállított) (1,00 mmol) 3 ml etanolos oldatához hozzáadtunk 1,00 mmol malononitrilt, 1,00 mmol elemi ként és 1,00 mmol TEA-t, majd a kapott elegyet 2 órán át 70 °C-on melegítettük. A reakciót vékonyréteg-kromatográfiával követtük (*n*-hexán/EtOAc elegy 1:1). A kivált csapadékot szűrtük, etanollal mostuk és szárítottuk. Abban az esetben, amikor nem vált ki a termék, a reakcióelegyet vízre öntöttük, extraháltuk (EtOAc, 2×20ml), majd az egyesített szerves fázisokat bepároltuk és szárítottuk. A termék mindkét esetben megfelelő tisztaságban képződött, további tisztítást nem igényelt.

6.2.1.3.1. 2-Amino-6-(3-nitrofenilszulfonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-3-karbonitril (145)

A vegyület előállítása a 6.2.1.3. fejezet szerint történt. Barna, szilárd anyag (hozam: 58%).

6.2.1.3.2. 2-Amino-6-(4-nitrofenilszulfonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-3-karbonitril (146)

A vegyület előállítása a 6.2.1.3. fejezet szerint történt. Barna, szilárd anyag (hozam: 10%).

6.2.1.3.3. *N*-(4-(2-Amino-3-ciano-4,5-dihidrotieno[2,3-*c*]piridin-6(7*H*)-ilszulfonil)fenil)-acetamid (147)

A vegyület előállítása a 6.2.1.3. fejezet szerint. Barna, szilárd anyag (hozam: 18%).

6.2.1.3.4. 2-Amino-6-(2,4-difluorfenilszulfonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-3-karbonitril (148)

A vegyület előállítása a 6.2.1.3. fejezet szerint történt. Barna, szilárd anyag (hozam: 58%).

6.2.1.3.5. 2-Amino-6-(3,5-difluorfenilszulfonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-3-karbonitril (149)

A vegyület előállítása a 6.2.1.3. fejezet szerint történt. Világosbarna, szilárd anyag (hozam: 74%).

6.2.1.3.6. 2-Amino-6-(3,5-diklórfenilszulfonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-3-karbonitril (150)

A vegyület előállítása a 6.2.1.3. fejezet szerint történt. Barna, szilárd anyag (hozam: 65%).

6.2.1.3.7. 2-Amino-6-(3,5-dimetilfenilszulfonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-3-karbonitril (151)

A vegyület előállítása a 6.2.1.3. fejezet szerint történt. Sárga, szilárd anyag (hozam: 63%).

6.2.1.3.8. 2-Amino-6-(2,3,5,6-tetrametilfenilszulfonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-3-karbonitril (152)

A vegyület előállítása a 6.2.1.3. fejezet szerint történt. Sárga, szilárd anyag (hozam: 72%).

6.2.1.3.9. 2-Amino-6-(3,4-dimetoxifenilszulfonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-3-karbonitril (153)

A vegyület előállítása a 6.2.1.3. fejezet szerint történt. Bordó, szilárd anyag (hozam: 87%).

6.2.1.4. 4,5,6,7-Tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-3-karboxamidok előállítása

A-módszer

A megfelelő *N*-szulfonil-piperidin-4-on (1,00 mmol) etanolos oldatához (3 ml) hozzáadtunk 1,00 mmol cianoacetamidot, 1,00 mmol elemi ként (S₈) és 1,00 mmol TEA-t, majd a kapott elegyet 10 órán át 70 °C-on melegítettük. A reakciót vékonyréteg-kromatográfiával *n*-hexán/EtOAc 1:1 eluenssel monitoroztuk. A reakcióelegyet vízre öntöttük, a kivált

csapadékot szűrtük, vízzel és *n*-hexánnal mostuk, majd szárítottuk. A termék a legtöbb esetben megfelelő tisztaságban képződött. Egyes analógok esetében azonban további oszlopkromatográfiás tisztítás is indokolt volt.

B módszer

A kiválasztott *N*-szulfonil-piperidin-4-onhoz (1,00 mmol) tömény kénsavat (2 ml) adtunk, majd a reakcióelegyet 2 órán át szobahőmérsékleten kevertettük. A reakciót vékonyréteg-kromatográfiával követtük (*n*-hexán/EtOAc 1:1). A reakcióelegyet vízre öntöttük, a kivált csapadékot szűrtük, vízzel és *n*-hexánnal mostuk, majd szárítottuk. Megfelelő tisztaságú termékeket izoláltunk, oszlopkromatográfiát és átkristályosítást nem alkalmaztunk.

6.2.1.4.1. 2-Amino-6-(3-nitrofenilszulfonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-3-karboxamid (154)

A vegyület előállítása a 6.2.1.4. fejezet B módszere szerint történt. Barna, szilárd anyag (hozam: 16%).

6.2.1.4.2. 6-(4-Acetamidofenilszulfonil)-2-amino-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-3-karboxamid (155)

A vegyület előállítása a 6.2.1.4. fejezet B módszere szerint történt. Barna, szilárd anyag (hozam: 45%).

6.2.1.4.3. 2-Amino-6-(3,5-difluorfenilszulfonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-3-karboxamid (156)

A vegyület előállítása a 6.2.1.4. fejezet B módszere szerint történt. Barna, szilárd anyag (hozam: 56%).

6.2.1.4.4. 2-Amino-6-(3,5-dimetilfenilszulfonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-3-karboxamid (157)

A vegyület előállítása a 6.2.1.4. fejezet B módszere szerint történt. Barna, szilárd anyag (hozam: 59%).

6.2.1.4.5. 2-Amino-6-(2,3,5,6-tetrametilfenilszulfonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-3-karboxamid (158)

A vegyület előállítása a 6.2.1.4. fejezet B módszere szerint történt. Barna, szilárd anyag (hozam: 39%).

6.2.1.5. A 3-Ciano-6-fenilszulfonil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-2-il karbamid típusú származékok előállítása

A 2-amino-6-fenilszulfonil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-3-karbonitril (6.2.1.3.) (1,00 mmol) dimetil-formamidos oldatához (750 µl) hozzáadtunk 1,60 mmol izo(tio)cianátot és 20 mol% réz(II)-acetátot, majd a kapott elegyet 2 órán át szobahőmérsékleten kevertettük. A reakció lefutását vékonyréteg-kromatográfiával követtük (*n*-hexán/EtOAc 2:1). A reakció-elegyet vízre öntöttük, 30 percig kevertettük, majd a kivált csapadékot szűrtük, mostuk vízzel, hexánnal, majd szárítottuk. A nyersterméket hagyományos oszlopkromatográfiával (20-szoros mennyiségű 40–63 µm szemcseméretű Kieselgel 60 (MERCK); hexán izomerelegy/EtOAc 4:1) tisztítottuk.

6.2.1.5.1. 1-(3-Klórpropil)-3-(3-ciano-6-(2,3,5,6-tetrametilfenilszulfonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-2-il)karbamid (160)

A vegyület előállítása a 6.2.1.5. fejezet szerint történt. Világosbarna, szilárd anyag (hozam: 39%).

6.2.1.5.2. 1-(2-Klóretil)-3-(3-ciano-6-(2,3,5,6-tetrametilfenilszulfonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-2-il)karbamid (161)

A vegyület előállítása a 6.2.1.5. fejezet szerint történt. Krémszínű, szilárd anyag (hozam: 37%).

6.2.1.5.3. 2-Klór-N-(3-ciano-6-(2,3,5,6-tetrametilfenilszulfonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-2-il)karbamoid)acetamid (162)

A vegyület előállítása a 6.2.1.5. fejezet szerint történt. Sárgásbarna, szilárd anyag (hozam: 46%).

6.2.1.5.4. ((3-Ciano-6-((2,3,5,6-tetrametilfenil)sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-2-il)karbamoid)sulfamoid klorid (163)

A vegyület előállítása a 6.2.1.5. fejezet szerint. Sárgásbarna, szilárd anyag (hozam: 53%).

6.2.1.5.5. Ethoxycarbonyl-3-(3-cyano-6-(2,3,5,6-tetramethylphenylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-*c*]pyridin-2-yl)tiokarbamid (164)

A vegyület előállítása a 6.2.1.5. fejezet szerint történt. Halványrózsaszín, szilárd anyag (hozam: 69%).

6.2.1.5.6. 1-(3-Ciano-6-(2,3,5,6-tetrametilfenilszulfonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-2-il)-3-fenilkarbamid (165)

A vegyület előállítása a 6.2.1.5. fejezet szerint történt. Barna, szilárd anyag (hozam: 44%).

6.2.1.5.7. 1-(2-Klóretil)-3-(3-ciano-6-((3,5-dimetilfenil)szulfonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-2-il)karbamid (166)

A vegyület előállítása a 6.2.1.5. fejezet szerint történt. Halványsárga, szilárd anyag (hozam: 22%).

6.2.1.5.8. 1-(3-Klórpropil)-3-(3-ciano-6-((3,5-dimetilfenil)szulfonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-2-il)karbamid (167)

A vegyület előállítása a 6.2.1.5. fejezet szerint történt. Bézsszínű, szilárd anyag (hozam: 34%).

6.2.1.5.9. 2-Klór-*N*-((3-ciano-6-((3,5-dimetilfenil)szulfonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-2-il)karbamoil)acetamid (168)

A vegyület előállítása a 6.2.1.5. fejezet szerint történt. Fehér, szilárd anyag (hozam: 17%).

6.2.1.5.10. 1-Butil-3-(3-ciano-6-((3,5-dimetilfenil)szulfonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-2-il)karbamid (169)

A vegyület előállítása a 6.2.1.5. fejezet szerint történt. Bézsszínű, szilárd anyag (hozam: 47%).

6.2.1.5.11. 1-(3-Ciano-6-((3,5-dimetilfenil)szulfonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-2-il)-3-(4-fluorfenil)karbamid (170)

A vegyület előállítása a 6.2.1.5. fejezet szerint történt. Bézsszínű, szilárd anyag (hozam: 34%).

6.2.1.5.12. 1-(3-Ciano-6-((3,5-dimetilfenil)szulfonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-2-il)-3-(3-(trifluormetil)fenil)tiokarbamid (171)

A vegyület előállítása a 6.2.1.5. fejezet szerint történt. Fehér, szilárd anyag (hozam: 29%).

6.2.1.5.13. 1-(3-Ciano-6-((3,5-dimetilfenil)szulfonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-2-il)-3-(etoxikarbonil)tiokarbamid (172)

A vegyület előállítása a 6.2.1.5. fejezet szerint történt. Törtfehér, szilárd anyag (hozam: 56%).

6.2.1.6. 3-Ciano-6-(2,3,5,6-tetrametilfenilszulfonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]-piridin-2-il) gyűrűzárt származékainak előállítása

A 2-amino-6-(2,3,5,6-tetrametilfenilszulfonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-3-karbonitril (6.2.1.3.8.) (1,00 mmol) dimetil-formamidos oldatához (750 µl) hozzáadtunk 1,6 ekvivalens izo(tio)cianátot és 0,2 ekvivalens réz(II)-acetátot, majd a kapott elegyet 2 órán át szobahőmérsékleten kevertettük. Ezután 1,6 ekvivalens cézium-karbonátot adtunk a reakcióelegyhez, majd 2 órán át szobahőmérsékleten kevertettük. A reakció lefutását vékonyréteg-kromatográfiával követtük (*n*-hexán/EtOAc 2:1). A reakcióelegyet vízre öntöttük, 30 percig kevertettük, majd a kivált csapadékot szűrtük, mostuk vízzel, hexánnal, majd szárítottuk. A nyersterméket hagyományos oszlopkromatográfiával (20-szoros mennyiségű 40–63 µm szemcseméretű Kieselgel 60 (MERCK); hexán izomerelegy/EtOAc=4:1) tisztítottuk.

6.2.1.6.1. 9-((2,3,5,6-Tetrametilfenil)szulfonil)-2,3,8,9,10,11-hexahidroimidazo[1,2-*c*]pirido[4',3':4,5]tieno[3,2-*e*]pirimidin-5(6*H*)-on (173)

A vegyület előállítása a 6.2.1.6. fejezet szerint történt. Sárgásbarna, szilárd anyag (hozam: 54%).

6.2.1.6.2. 10-((2,3,5,6-Tetrametilfenil)szulfonil)-3,4,9,10,11,12-hexahidro-2*H*-pirido[4',3':4,5]tieno[3,2-*e*]pirimido[1,2-*c*]pirimidin-6(7*H*)-on (174)

A vegyület előállítása a 6.2.1.6. fejezet szerint történt. Sárgásbarna, szilárd anyag (hozam: 61%).

6.2.2. Ftálimid vázegységet tartalmazó heterociklusok

6.2.2.1. HPLC-vizsgálatoknál felhasznált ftálimidek szintézise

Az 50,00 mg (0,13 mmol) 2-(2,6-diizopropilfenil)-4,5,6,7-tetrafluorizoindolin-1,3-dion toluol-vizes (0,5 ml; 1:1) (0,5 ml) oldatához hozzáadtunk 1 ekvivalens 1-metil-4-piperidinolt, majd a reakcióelegyet 24 órán át kevertettük szobahőmérsékleten. Ezután a reakcióelegyhez 1 ekvivalenst amint adtunk, és további 24 órán át folytattuk a kevertetést szobahőmérsékleten. A reakció lefutását vékonyréteg-kromatográfiával követtük (*n*-hexán/EtOAc 2:1). A reakció lejátszódását követően az elegyet bepároltuk, majd előkészítettük a kromatográfiás méréshez. Az izomerarány meghatározása minden esetben HP Agilent 1100® készülékkel történt, fordított fázisban Phenomenex Gemini RP-18 és Phenomenex Kinetex RP-18 oszlopon.

6.2.2.2. C-4 szubsztituált ftálimidek előállítása

A 3,00 g (7,80 mmol) 2-(2,6-diizopropilfenil)-4,5,6,7-tetrafluorizoindolin-1,3-dion toluol-vizes (30 ml; 1:1) oldatához hozzáadtunk 911 mg (7,80 mmol) 1-metil-4-piperidinolt, majd a reakcióelegyet 24 órán át kevertettük szobahőmérsékleten. Ezt követően a reakcióelegyhez 1 ekvivalens amint adtunk, és 24 órán át tovább kevertettük szobahőmérsékleten. A reakció lefutását vékonyréteg-kromatográfiával követtük (eluens: *n*-hexán/EtOAc elegy). A reakcióelegyet extraháltuk (EtOAc, 3×50 ml/víz, 1×10 ml), az egyesített szerves fázisokat vízmentes Na₂SO₄-on szárítottuk, majd bepároltuk. A nyers termékek regioizomer arányát nagyhatékonyságú folyadékkromatográfiával határoztuk meg (HP Agilent 1100[®], Phenomenex Gemini RP-18, Phenomenex Kinetex RP-18). A nyers termékek tisztítását és a regioizomerek elválasztását Teledyne Isco CombiFlash[®] R_f kromatográffal végeztük, RediSep R_f Gold[®] Normal-Phase Silica oszlopon.

6.2.2.2.1. 2-(2,6-Diizopropilfenil)-4,5,6-trifluor-7-morfolinoizoindolin-1,3-dion (205a)

A vegyület előállítása a 6.2.2.2. fejezet szerint történt. Sárga, szilárd anyag (hozam: 44%).

6.2.2.2.2. 2-(2,6-Diizopropilfenil)-4,5,6-trifluor-7-(4-hidroxipiperidin-1-il)izoindolin-1,3-dion (206a)

A vegyület előállítása a 6.2.2.2. fejezet szerint történt. Sárga, szilárd anyag (hozam: 48%).

6.2.2.2.3. 2-(2,6-Diizopropilfenil)-4-(etilamino)-5,6,7-trifluorizoindolin-1,3-dion (207a)

A vegyület előállítása a 6.2.2.2. fejezet szerint történt. Narancssárga, szilárd anyag (hozam: 63%).

6.2.2.2.4. 4-(Ciklopentilamino)-2-(2,6-diizopropilfenil)-5,6,7-trifluorizoindolin-1,3-dion (208a)

A vegyület előállítása a 6.2.2.2. fejezet szerint történt. Sárga, szilárd anyag (hozam: 48%).

6.2.2.2.5. 2-(2,6-Diizopropilfenil)-4,5,6-trifluor-7-((2-hidroxietil)(metil)amino)izoindolin-1,3-dion (209a)

A vegyület előállítása a 6.2.2.2. fejezet szerint történt. Sárga, szilárd anyag (hozam: 56%).

6.2.2.2.6. 2-(2,6-Diizopropilfenil)-4,5,6-trifluor-7-tiomorfolinoizoindolin-1,3-dion (210a)

A vegyület előállítása a 6.2.2.2. fejezet szerint történt. Sárga, szilárd anyag (hozam: 43%).

6.2.2.2.7. 2-(2,6-Diizopropilfenil)-4-(etil(2-hidroxietyl)amino)-5,6,7-trifluorizoindolin-1,3-dion (211a)

A vegyület előállítása a 6.2.2.2. fejezet szerint történt. Sárga, szilárd anyag (hozam: 38%).

6.2.2.3. A 2-(2,6-Diizopropilfenil)-4,5,6-trifluor-7-tiomorfolinizoindolin-1,3-dion (210a) GLP-kompatibilis, grammos tételű előállítása

Az 5,00 g (13,20 mmol) 2-(2,6-diizopropilfenil)-4,5,6,7-tetrafluorizoindolin-1,3-dion toluol-vizes (50 ml; 1:1) oldatához hozzáadtunk 1,52 g (13,20 mmol) 1-metil-4-piperidinolt, majd a reakcióelegyet 36 órán át kevertettük szobahőmérsékleten. Ezután a reakcióelegyhez 1 ekvivalens tiomorfolint adtunk, és 24 órán át folytattuk a kevertetést szobahőmérsékleten. A reakció lefutását vékonyréteg-kromatográfiával követtük (*n*-hexán/EtOAc 6:1). A reakcióelegyet extraháltuk (EtOAc 3×50 ml/víz 1×10 ml), az egyesített szerves fázisokat vízmentes Na₂SO₄-on szárítottuk, majd bepároltuk. A nyers termékelegyből átkristályosítással (heptán/EtOAc elegy 5:1) nyertük a **210a** terméket (2,31 g, 38%).

6.2.2.4. C-5 szubsztituált ftálimidek előállítása

A 200,00 mg (0,52 mmol) 2-(2,6-diizopropilfenil)-4,5,6,7-tetrafluorizoindolin-1,3-dion dimetil-szulfoxid (2 ml) oldatához hozzáadtunk 2 ekvivalenst amint, majd a reakcióelegyet 24 órán át szobahőmérsékleten kevertettük. A reakció lefutását vékonyréteg-kromatográfiával követtük (*n*-hexán/EtOAc 6:1). A reakcióelegyet vízre öntöttük (5 ml), majd etil-acetáttal extraháltuk (3×25 ml), az egyesített szerves fázisokat vízmentes Na₂SO₄-on szárítottuk, majd bepároltuk. A nyers termékek izomerarányát nagyhatékonyságú folyadékkromatográfiával határoztuk meg (HP Agilent 1100[®], Phenomenex Gemini RP-18, Phenomenex Kinetex RP-18). A nyers termékek tisztítását és a regioizomerek elválasztását Teledyne Isco CombiFlash[®] R_f kromatográffal végeztük, RediSep Rf Gold[®] Normal-Phase Silica oszlopon.

6.2.2.4.1. 2-(2,6-Diizopropilfenil)-4,5,7-trifluor-6-morfolinoizoindolin-1,3-dion (205b)

A vegyület előállítása a 6.2.2.4. fejezet szerint történt. Sárga, szilárd anyag (hozam: 61%).

6.2.2.4.2. 2-(2,6-Diizopropilfenil)-4,5,7-trifluor-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)izoindolin-1,3-dion (206b)

A vegyület előállítása a 6.2.2.4. fejezet szerint történt. Halványsárga, szilárd anyag (hozam: 62%).

6.2.2.4.3. 2-(2,6-Diizopropilfenil)-5-(etilamino)-4,6,7-trifluorizoindolin-1,3-dion (207b)

A vegyület előállítása a 6.2.2.4. fejezet szerint történt. Halványsárga, szilárd anyag (hozam: 53%).

6.2.2.4.4. 5-(Ciklopentilamino)-2-(2,6-diizopropilfenil)-4,6,7-trifluorizoindolin-1,3-dion (208b)

A vegyület előállítása a 6.2.2.4. fejezet szerint. Halványsárga, szilárd anyag (hozam: 68%).

6.2.2.4.5. 2-(2,6-Diizopropilfenil)-4,5,7-trifluor-6-((2-hidroxietyl)(metil)amino)izoindolin-1,3-dion (209b)

A vegyület előállítása a 6.2.2.4. fejezet szerint történt. Halványsárga, szilárd anyag (hozam: 54%).

6.2.2.4.6. 2-(2,6-Diizopropilfenil)-4,5,7-trifluor-6-tiomorfolinoizoindolin-1,3-dion (210b)

A vegyület előállítása a 6.2.2.4. fejezet szerint történt. Halványsárga, szilárd anyag (hozam: 63%).

6.2.2.4.7. 2-(2,6-Diizopropilfenil)-5-(etyl(2-hidroxietyl)amino)-4,6,7-trifluorizoindolin-1,3-dion (211b)

A vegyület előállítása a 6.2.2.4. fejezet szerint. Halványsárga, szilárd anyag (hozam: 67%).

6.2.3. 8-hidroxikinolin vázegységet tartalmazó heterociklusok

A megfelelő aldehid (1,00 mmol), háromszoros térfogatú acetonitril és 1 ekvivalens amin elegyéhez 0,6 ekvivalens 8-hidroxikinolint, és 1 v/v% hangyasavat adtunk, majd a reakcióelegyet 75 °C-on kevertettünk. A reakciót vékonyréteg kromatográfiával követtük (*n*-hexán/aceton 2:1). Termékkiválás esetén egyszerű szűréssel izoláltuk a végterméket. Abban az esetben, amikor a reakcióelegyünk homogén volt, a terméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (hexán izomerelegy/aceton, gradiens elúció, v/v%: 20:1–4:1), majd hexán izomerelegy/EtOAc elegyből kristályosítottuk ki.

6.2.3.1. 7-(Fenil(fenilamino)metil)kinolin-8-ol (248)

A vegyület előállítása a 6.2.3. fejezet szerint történt. Fehér, szilárd anyag (hozam: 26%).

6.2.3.2. 7-((Fenilamino)(4-(trifluormetil)fenil)metil)kinolin-8-ol (249)

A vegyület előállítása a 6.2.3. fejezet szerint történt. Fehér, szilárd anyag (hozam: 29%).

6.2.3.3. 7-((Fenilamino)(piridin-2-il)metil)kinolin-8-ol (250)

A vegyület előállítása a 6.2.3. fejezet szerint történt. Fehér, szilárd anyag (hozam: 13%).

6.2.3.4. Etil-4-((4-fluorfenil)(8-hidroxikinolin-7-il)metilamino)benzoát (251)

A vegyület előállítása a 6.2.3. fejezet szerint történt. Fehér, szilárd anyag (hozam: 17%).

6.2.3.5. 4-((4-Fluorfenil)(8-hidroxikinolin-7-il)metilamino)benzoesav (252)

A vegyület előállítása a 6.2.3. fejezet szerint történt. Fehér, szilárd anyag (hozam: 13%).

6.2.3.6. 7-(Fenil(piridin-2-ilamino)metil)kinolin-8-ol (253)

A vegyület előállítása a 6.2.3. fejezet szerint történt. Fehér, szilárd anyag (hozam: 25%).

6.2.3.7. 7-((Izoxazol-3-ilamino)(piridin-2-il)metil)kinolin-8-ol (254)

A vegyület előállítása a 6.2.3. fejezet szerint történt. Fehér, szilárd anyag (hozam: 27%).

6.2.3.8. 7-((5-*terc*-Butilizoxazol-3-ilamino)(4-(trifluormetil)fenil)metil)kinolin-8-ol (255)

A vegyület előállítása a 6.2.3. fejezet szerint történt. Fehér, szilárd anyag (hozam: 18%).

6.2.3.9. 7-((4-Fluorfenil)(5-metilizoxazol-3-ilamino)metil)kinolin-8-ol (256)

A vegyület előállítása a 6.2.3. fejezet szerint történt. Fehér, szilárd anyag (hozam: 13%).

6.2.3.10. 7-((5-Metilizoxazol-3-ilamino)(4-nitrofenil)metil)kinolin-8-ol (257)

A vegyület előállítása a 6.2.3. fejezet szerint történt. Bézsszínű, szilárd anyag (hozam: 26%).

6.2.3.11. 7-((4-Fluorfenil)(6-metilpiridin-2-ilamino)metil)kinolin-8-ol (258)

A vegyület előállítása a 6.2.3. fejezet szerint történt. Fehér, szilárd anyag (hozam: 12%).

6.2.3.12. 7-((4-Izopropoxifenil)(6-metilpiridin-2-ilamino)metil)kinolin-8-ol (259)

A vegyület előállítása a 6.2.3. fejezet szerint történt. Fehér, szilárd anyag (hozam: 25%).

6.2.3.13. 7-((6-Metilpiridin-2-ilamino)(piridin-2-il)metil)kinolin-8-ol (260)

A vegyület előállítása a 6.2.3. fejezet szerint történt. Fehér, szilárd anyag (hozam: 16%).

6.2.3.14. 7-(Fenil(pirimidin-2-ilamino)metil)kinolin-8-ol (261)

A vegyület előállítása a 6.2.3. fejezet szerint történt. Fehér, szilárd anyag (hozam: 15%).

6.2.3.15. 7-((4-Nitrofenil)(pirimidin-2-ilamino)metil)kinolin-8-ol (262)

A vegyület előállítása a 6.2.3. fejezet szerint történt. Sárga, szilárd anyag (hozam: 40%).

6.2.3.16. Etil-4-((8-hidroxikinolin-7-il)(4-(trifluormetil)fenil)metilamino)benzoát (263)

A vegyület előállítása a 6.2.3. fejezet szerint történt. Fehér, szilárd anyag (hozam: 30%).

6.2.3.17. Etil-4-((8-hidroxikinolin-7-il)(piridin-2-il)metilamino)benzoát (264)

A vegyület előállítása a 6.2.3. fejezet szerint történt. Fehér, szilárd anyag (hozam: 60%).

6.2.3.18. 7-(Piridin-2-il(4-(trifluormetil)fenilamino)metil)kinolin-8-ol (265)

A vegyület előállítása a 6.2.3. fejezet szerint történt. Fehér, szilárd anyag (hozam: 33%).

6.2.3.19. 7-((4-Nitrofenilamino)(piridin-2-il)metil)kinolin-8-ol (266)

A vegyület előállítása a 6.2.3. fejezet szerint történt. Sárgászöld, szilárd anyag (hozam: 14%).

6.2.3.20. 7-((6-Metilpiridin-2-ilamino)(4-(trifluormetil)fenil)metil)kinolin-8-ol (267)

A vegyület előállítása a 6.2.3. fejezet szerint történt. Fehér, szilárd anyag (hozam: 33%).

6.2.3.21. 7-((6-Metilpiridin-2-ilamino)(4-nitrofenil)metil)kinolin-8-ol (268)

A vegyület előállítása a 6.2.3. fejezet szerint történt. Sárga, szilárd anyag (hozam: 51%).

6.2.3.22. 2-Metil-7-((6-metilpiridin-2-ilamino)(4-nitrofenil)metil)kinolin-8-ol (269)

A vegyület előállítása a 6.2.3. fejezet szerint történt. Törtfehér, szilárd anyag (hozam: 23%).

6.2.3.23. 2-Metil-7-((6-metilpiridin-2-ilamino)(4-(trifluormetil)fenil)metil)kinolin-8-ol (270)

A vegyület előállítása a 6.2.3. fejezet szerint történt. Bézsszínű, szilárd anyag (hozam: 71%).

6.2.3.24. 7-((6-Metilpiridin-2-ilamino)(4-(trifluormetoxi)fenil)metil)kinolin-8-ol (271)

A vegyület előállítása a 6.2.3. fejezet szerint történt. Fehér, szilárd anyag (hozam: 34%).

6.2.3.25. 7-((6-Metilpiridin-2-ilamino)(3-(trifluormetil)fenil)metil)kinolin-8-ol (272)

A vegyület előállítása a 6.2.3. fejezet szerint történt. Fehér, szilárd anyag (hozam: 62%).

6.2.3.26. 7-((3-Metilpiridin-2-ilamino)(4-(trifluormetil)fenil)metil)kinolin-8-ol (273)

A vegyület előállítása a 6.2.3. fejezet szerint történt. Fehér, szilárd anyag (hozam: 18%).

6.2.3.27. 7-((4-Metilpiridin-2-ilamino)(4-(trifluormetil)fenil)metil)kinolin-8-ol (274)

A vegyület előállítása a 6.2.3. fejezet szerint. Sárgásbarna, szilárd anyag (hozam: 15%).

6.2.3.28. 7-((3-Fluor-5-(trifluormetil)fenil)(6-metilpiridin-2-ilamino)metil)kinolin-8-ol (275)

A vegyület előállítása a 6.2.3. fejezet szerint történt. Fehér, szilárd anyag (hozam: 35%).

6.2.3.29. 7-((3,5-Bisz(trifluormetil)fenil)(6-metilpiridin-2-ilamino)metil)kinolin-8-ol (276)

A vegyület előállítása a 6.2.3. fejezet szerint történt. Fehér, szilárd anyag (hozam: 43%).

6.2.3.30. 7-((4-Fluor-3-(trifluormetil)fenil)(6-metilpiridin-2-ilamino)metil)kinolin-8-ol (277)

A vegyület előállítása a 6.2.3. fejezet szerint történt. Fehér, szilárd anyag (hozam: 90%).

6.2.3.31. 7-((2,4-Bisz(trifluormetil)fenil)(6-metilpiridin-2-ilamino)metil)kinolin-8-ol (278)

A vegyület előállítása a 6.2.3. fejezet szerint történt. Púderszínű, szilárd anyag (hozam: 22%).

6.2.3.32. 7-((3,4-Difluorfenil)(6-metilpiridin-2-ilamino)metil)kinolin-8-ol (279)

A vegyület előállítása a 6.2.3. fejezet szerint történt. Fehér, szilárd anyag (hozam: 53%).

6.2.3.33. 7-((Pirimidin-2-ilamino)(4-(trifluormetil)fenil)metil)kinolin-8-ol (280)

A vegyület előállítása a 6.2.3. fejezet szerint történt. Fehér, szilárd anyag (hozam: 32%).

6.2.3.34. 7-((4-Metilpirimidin-2-ilamino)(4-(trifluormetil)fenil)metil)kinolin-8-ol (281)

A vegyület előállítása a 6.2.3. fejezet szerint történt. Fehér, szilárd anyag (hozam: 46%).

6.2.3.35. 7-((4-Metilpirimidin-2-ilamino)(4-nitrofenil)metil)kinolin-8-ol (282)

A vegyület előállítása a 6.2.3. fejezet szerint történt. Fehér, szilárd anyag (hozam: 19%).

6.2.3.36. 7-((4-Metilpirimidin-2-ilamino)(4-(pentafluortio)fenil)metil)quinolin-8-ol, (283)

A vegyület előállítása a 6.2.3. fejezet szerint történt. Fehér, szilárd anyag (hozam: 68%).

6.2.3.37. 7-((4-Fluorfenil)(4-metilpirimidin-2-ilamino)metil)kinolin-8-ol (284)

A vegyület előállítása a 6.2.3. fejezet szerint történt. Fehér, szilárd anyag (hozam: 16%).

6.2.3.38. 7-((4-Jódfenil)(4-metilpirimidin-2-ilamino)metil)kinolin-8-ol (285)

A vegyület előállítása a 6.2.3. fejezet szerint történt. Fehér, szilárd anyag (hozam: 18%).

6.2.3.39. 7-((4-Brómfenil)(4-metilpirimidin-2-ilamino)metil)kinolin-8-ol (286)

A vegyület előállítása a 6.2.3. fejezet szerint történt. Törtfehér, szilárd anyag (hozam: 29%).

6.2.3.40. 7-((4-Klórfenil)(4-metilpirimidin-2-ilamino)metil)kinolin-8-ol (287)

A vegyület előállítása a 6.2.3. fejezet szerint történt. Fehér, szilárd anyag (hozam: 40%).

6.2.3.41. 7-((4-Metilpirimidin-2-ilamino)(3-(trifluormetil)fenil)metil)kinolin-8-ol (288)

A vegyület előállítása a 6.2.3. fejezet szerint történt. Fehér, szilárd anyag (hozam: 31%).

6.2.3.42. 7-((3,5-Bisz(trifluormetil)fenil)(4-metilpirimidin-2-ilamino)metil)kinolin-8-ol (289)

A vegyület előállítása a 6.2.3. fejezet szerint történt. Fehér, szilárd anyag (hozam: 59%).

6.2.3.43. 7-((2,4-Bisz(trifluormetil)fenil)(4-metilpirimidin-2-ilamino)metil)kinolin-8-ol (290)

A vegyület előállítása a 6.2.3. fejezet szerint történt. Fehér, szilárd anyag (hozam: 16%).

6.2.3.44. 7-((4-Fluor-3-(trifluormetil)fenil)(4-metilpirimidin-2-ilamino)metil)kinolin-8-ol (291)

A vegyület előállítása a 6.2.3. fejezet szerint történt. Fehér, szilárd anyag (hozam: 25%).

6.2.3.45. 7-((3-Fluor-5-(trifluormetil)fenil)(4-metilpirimidin-2-ilamino)metil)kinolin-8-ol (292)

A vegyület előállítása a 6.2.3. fejezet szerint történt. Törtfehér, szilárd anyag (hozam: 15%).

6.2.3.46. 7-((5-Brómpirimidin-2-ilamino)(4-(trifluormetil)fenil)metil)kinolin-8-ol (293)

A vegyület előállítása a 6.2.3. fejezet szerint történt. Fehér, szilárd anyag (hozam: 15%).

6.2.3.47. 7-((2-Hidroxifenil)(4-metilpirimidin-2-ilamino)metil)kinolin-8-ol (294)

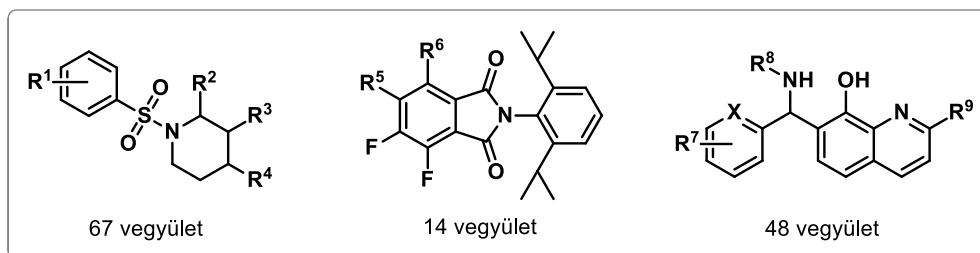
A vegyület előállítása a 6.2.3. fejezet szerint történt. Szürke, szilárd anyag (hozam: 15%).

6.2.3.48. 2-Metil-7-((4-metilpirimidin-2-ilamino)(4-(trifluormetil)fenil)metil)kinolin-8-ol (295)

A vegyület előállítása a 6.2.3. fejezet szerint történt. Fehér, szilárd anyag (hozam: 25%).

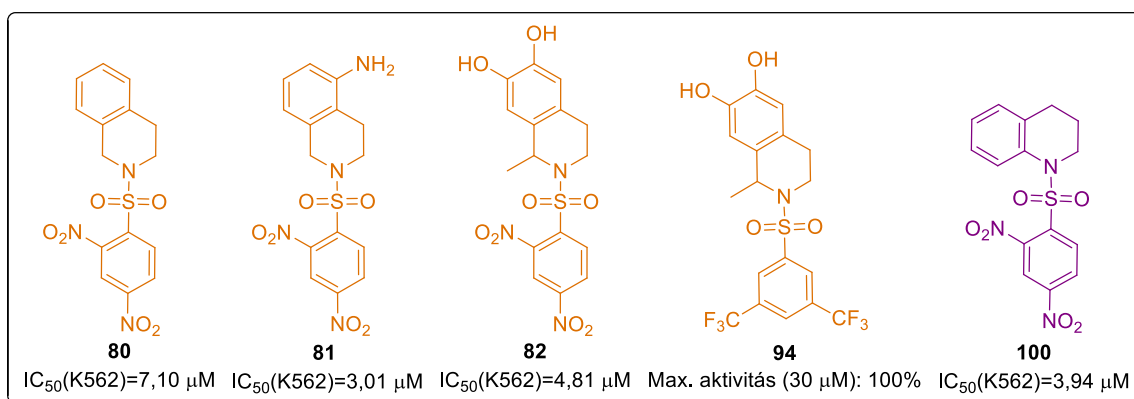
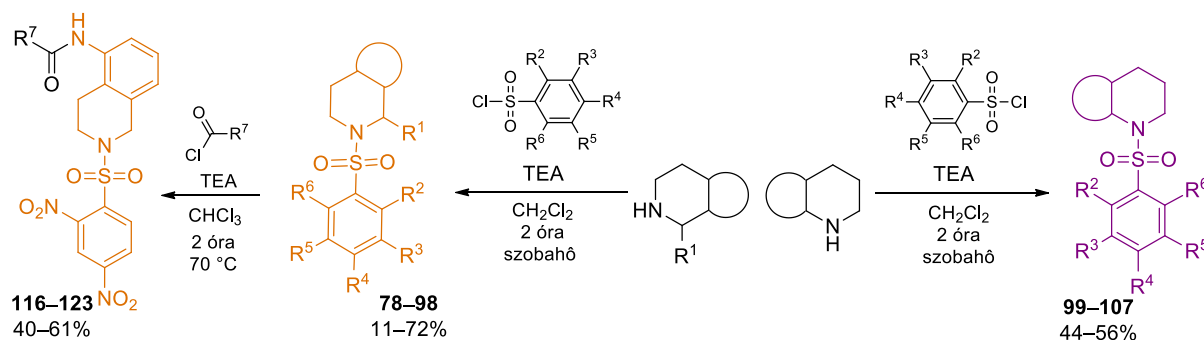
7. Összefoglalás

Kísérleti munkánk során 129 piperidin vázzal kondenzált heterociklusos szulfonamidot, *N*-aryl-szubsztituált 1,3-izoidolont és 8-hidroxikinolin vázegységet tartalmazó származék szintézisét valósítottuk meg S_N , S_NAr és Gewald- (G-3CR), illetve Betti-reakció (Betti-3CR) alkalmazásával (62. ábra).



62. ábra

A szulfonamid vegyületkönyvtár felépítéséhez harminc 1,2,3,4-tetrahydrokinolin-, 1,2,3,4-tetrahydroizokinolin- és 2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-vázis szulfonamidot (**78–107**) állítottunk elő S_N kapcsolásokkal (hozam: 41–72%, 63. ábra). A **78–107** termékek *in vitro* MTS assay-ben K562 tumorsejtvonalon mérsékelt-közepes citotoxikus aktivitást mutattak.

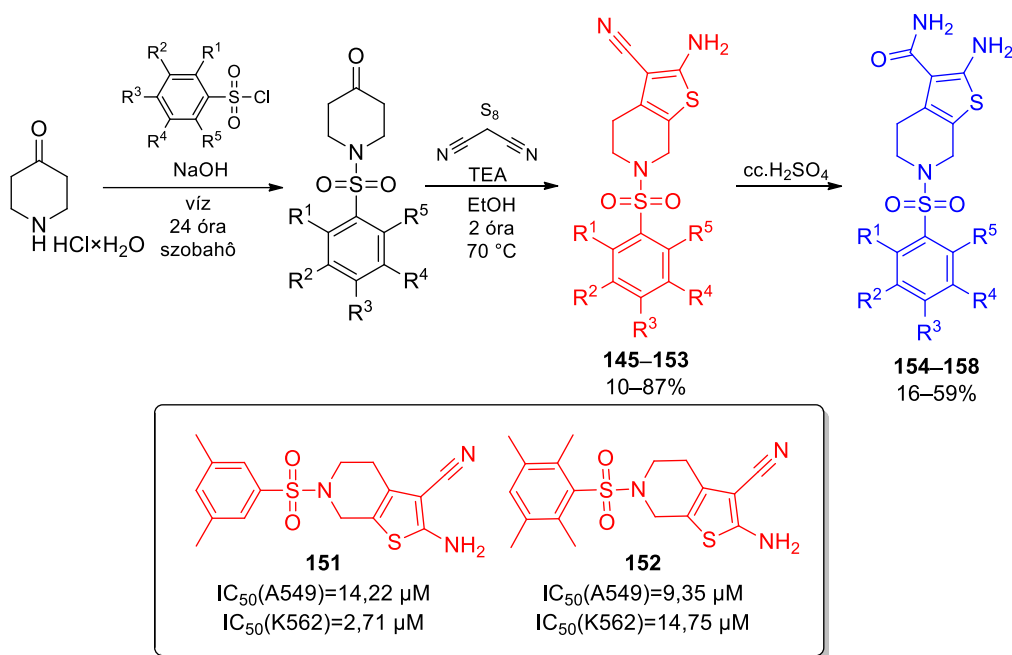


63. ábra

A biológiai hatás növelése érdekében a legpotensebb **81** vegyület ($IC_{50}=3,01\ \mu M$) C–5 primer aminocsoportját acilezve további nyolc, **116–123** 2-(2,4-dinitrofenilszulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-5-amid származékot állítottuk elő 40–61% hozammal (63. ábra). A **116–123** módosított származékok aktivitása minden esetben elmaradt a **81** vegyület aktivitásától ($IC_{50}=4,58-(>30)\ \mu M$).

Bár a **81** “hit” vegyületet több sejtvonalon vizsgáltuk *in vitro*, illetve *in vivo* kísérletekben is, a molekula kedvezőtlen oldatósági és felszívódási profilja, valamint az egészséges sejtekre kifejtett toxikus hatásai miatt a vegyületekönyvtár kiterjesztését leállítottuk.

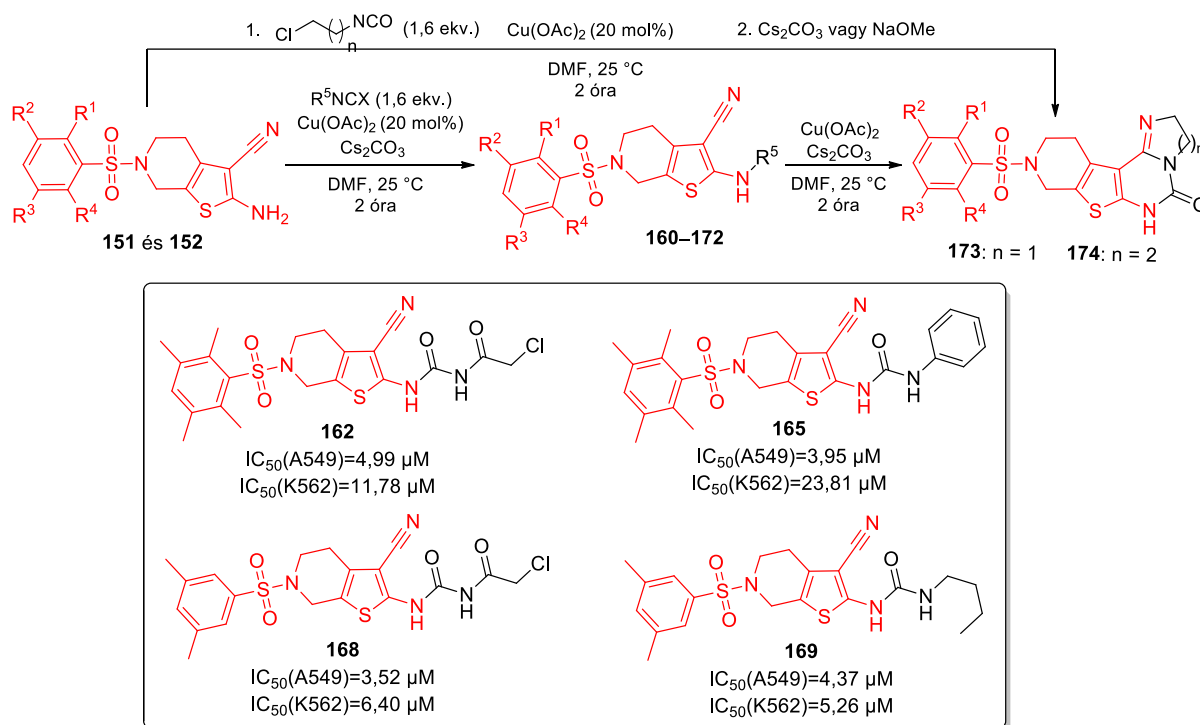
A szulfonamidok gyógyszerkémiaili fejlesztés következő szakaszában Gewald-3CR-val kilenc 4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin vázas karbonitrilt (**145–153**, hozam: 10–87%), majd azok hidrolízisével öt, 4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-karboxamidot (**154–158**, hozam: 16–59%) állítottunk elő (64. ábra).



64. ábra

Az előállított 14 vegyület biológiai tesztelése során a **151** és **152** aminonitril mutatott mérsékelt citotoxikus aktivitást (**151**: $IC_{50}(A549)=14,22\ \mu M$, $IC_{50}(K562)=2,71\ \mu M$; **152**: $IC_{50}(A549)=9,35\ \mu M$, $IC_{50}(K562)=14,75\ \mu M$), amelyeket kiválasztva a C–2 amino funkciót tovább derivatizáltuk. A **151** és **152** aminonitrilekből kiindulva, különböző izocianátokkal absz. DMF-ben, Cu(OAc)₂ mint Lewis-sav katalizátor jelenlétében a **160–172** (tio)karbamidokat és a **173** és **174** tetraciklust szintetizáltuk (65. ábra). Az előállított **160–174**

származékok esetében nem tapasztalunk jelentős aktivitásnövekedést (A549 sejtvonalra legaktívabb a **168**, $IC_{50}=3,52 \mu M$; K562 sejtvonalra legaktívabb a **169**, $IC_{50}=5,26 \mu M$).

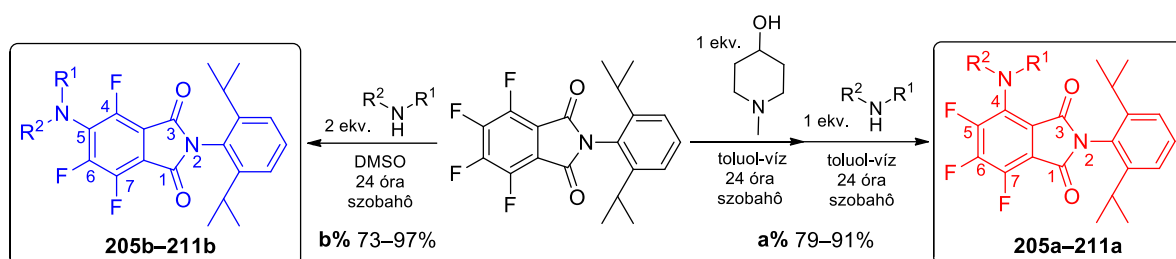


65. ábra

A vizsgált **145–174** vegyületek mérsékelt tumorellenes aktivitása mellett az egészséges kötőszöveti sejteken is jelentős toxicitást mutattak, így a molekulakönyvtár fejlesztését leállítottuk.

A disszertációmban 14, C–4 és C–5 pozícióban amin-szubsztituált *N*-aryl-szubsztituált ftálimid regioizomer előállítását (**205a–211a** és **205b–211b**) valamint a bioaktív **a** regioizomerre szelektív S_NAr fejlesztést mutattam be. A munka kezdeti szakaszában elvégzett reakciók (reakciókörülmények: 2 ekvivalens amin, diklórmétán oldószer, szobahőmérséklet, 24 óra) regioszelektivitása minden esetben a C–5 pozícióban szubsztituált major termékek (**205b–211b**) kialakulását eredményezte a C–4 minor termékekkel (**205a–211a**) szemben. A C–4 (**a**) regioizomerek több tumorsejtvonalon is jelentős citotoxikus aktivitást mutattak, és minden esetben nagyságrendekkel aktívabbnak bizonyultak, mint a C–5 (**b**) izomerek (C–4 (**a**): $IC_{50}(K562)$ 1,091–(>100) μM , $IC_{50}(HepG2)$ 2,564–(>100) μM , $IC_{50}(HT168)$ 2,141–(>100) μM ; C–5 (**b**): $IC_{50}(K562)$ 39,99–(>100) μM , $IC_{50}(HepG2)$ 6,059–(>100) μM , $IC_{50}(HT168)$ 28,47–(>100) μM), így az előzetes biológiai mérések indokoltá tették az **a** regioizomerre szelektív S_NAr reakciók fejlesztését.

Egy kétlépéses, szekvenciális, *orto* (C-4)-szelektív S_NAr-t fejlesztettünk, ahol az 1,3-amino-alkohol segédanyaggal képzett köztiterméken keresztül irányítottuk az átalakulást. Számos finomítást végrehajtva (additív minőség, additív ekvivalencia és reakcióidő) jutottunk az új, „fordított” regioszelektivitású S_NAr reakcióhoz (reakciókörülmények: 1 ekvivalens 1-metil-4-hidroxipiperidin mint segédanyag, 1 ekvivalens amin, toluol-víz 1:1 elegy, szobahőmérséklet, 48 óra). Minden esetben kiváló regioszelektivitást (**a** regioizomer aránya (HPLC): 79–91%) és jó-kiváló konverziót (HPLC: 86–100%; izolált hozamok: 38–63%) értünk el. A fejlesztési folyamat során megtaláltuk a **b** izomerre szelektív S_NAr reakció általánosan alkalmazható körülményét is: 2 ekv. amin, DMSO, szobahőmérséklet, (teljes konverzió (HPLC): 93–100%, **b** regioizomer aránya (HPLC): 73–97%) (66. ábra).



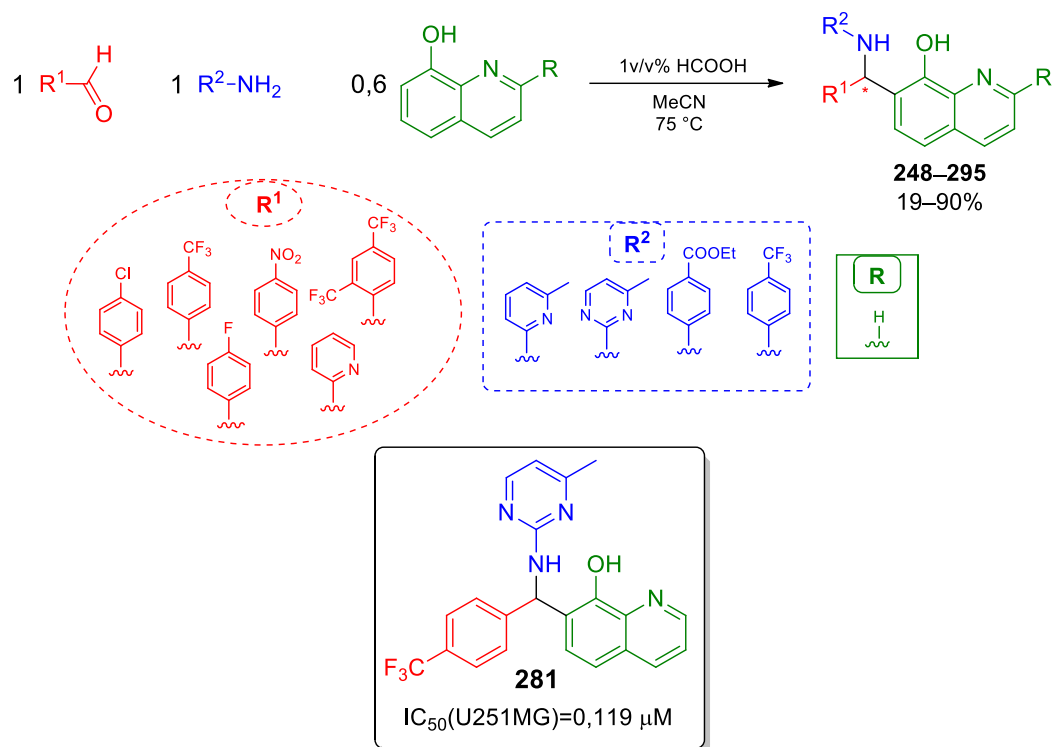
66. ábra

A PhD munka harmadik fázisában Betti-3CR-el 48, 8-hidroxikinolin vázegységet tartalmazó heterociklust állítottunk elő (**248–295** vegyületek, reakciókörülmény: 1 mmol aldehid, 1 ekvivalens amin, 0,6 ekvivalens kinolin, 1 v/v % HCOOH, 75 °C, MeCN) 12–90% hozammal. A „hit-to-lead” fejlesztés során 15 amint (2-aminopiridin, 2-aminopirimidin, 3-aminoizoxazol, anilin és *para* helyzetben elektronszívó csoporttal szubsztituált származékai), 18 benzaldehidet (benzaldehyd, *para* helyzetben elektronszívó csoporttal szubsztituált benzaldehid, 2-piridin-karbaldehyd) és két 8-HQ származékot kapcsoltunk bizonyos kombinációkban.

Az alapkönyvtár első 15 vegyületének (**248–262**) biológiai vizsgálata során K562 és HL60 sejtvonalakon nem mutatkozott kiemelkedő citotoxikus aktivitás, de citoprotekciós vizsgálatokban a **248–262** vegyületből 13 adott szubmikromólos hatást (IC₅₀=0,106–0,687 μM). A végpontjelzéses citoprotekciós vizsgálat során kilenc „hit”-vegyület mutatott jelentős aktivitást (**251, 264, 265, 267, 268, 281, 282, 287, 290**; IC₅₀=0,70–0,12 μM), ezért a vezérmolekula (**281**) kiválasztásához számos további vizsgálatra volt szükség (67. ábra).

A későbbiekben enantioszelektív szintézissel az *R*- és *S*-enantiomerek előállítását is megvalósítottuk, és a **281** vegyület eutomerjének (*R*-enantiomer) preklinikai fejlesztésének és

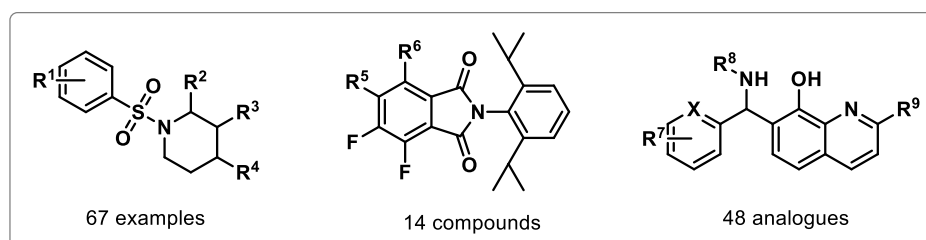
vizsgálatainak lezárultával az első humán klinikai (fázis I/A) vizsgálata is sikeresen lezárult. Jelenleg is tart a klinikai fejlesztés.



67. ábra

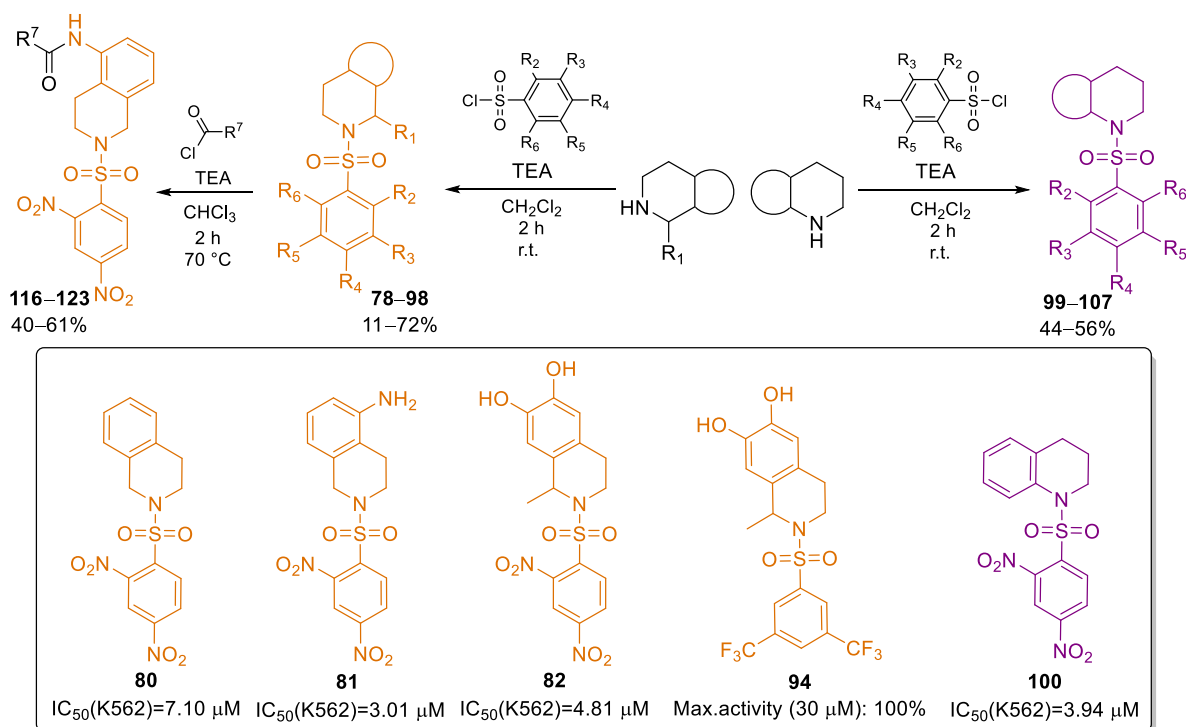
8. Summary

129 Nitrogen-containing heterocycles including piperidine-fused sulfonamide scaffolds, *N*-aryl-substituted 1,3-isoindolones as well as 8-hydroxyquinoline derivatives have been prepared via utilization of S_N , S_NAr , Gewald (G-3CR), and Betti reactions (Betti-3CR) (Scheme 68).



Scheme 68.

A 30-membered sulfonamide library has been created through S_N reactions by carrying out the transformation of 1,2,3,4-tetrahydroquinoline-, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-, and 2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indole-based amines with aromatic sulfonyl chlorides (compounds **78–107**, yields: 41–72%, Scheme 69). The formed **78–107** analogues have been tested for *in vitro* anti-tumor activity (MTS assay, K-562 cell line). In this latter study, moderate activities have been found.

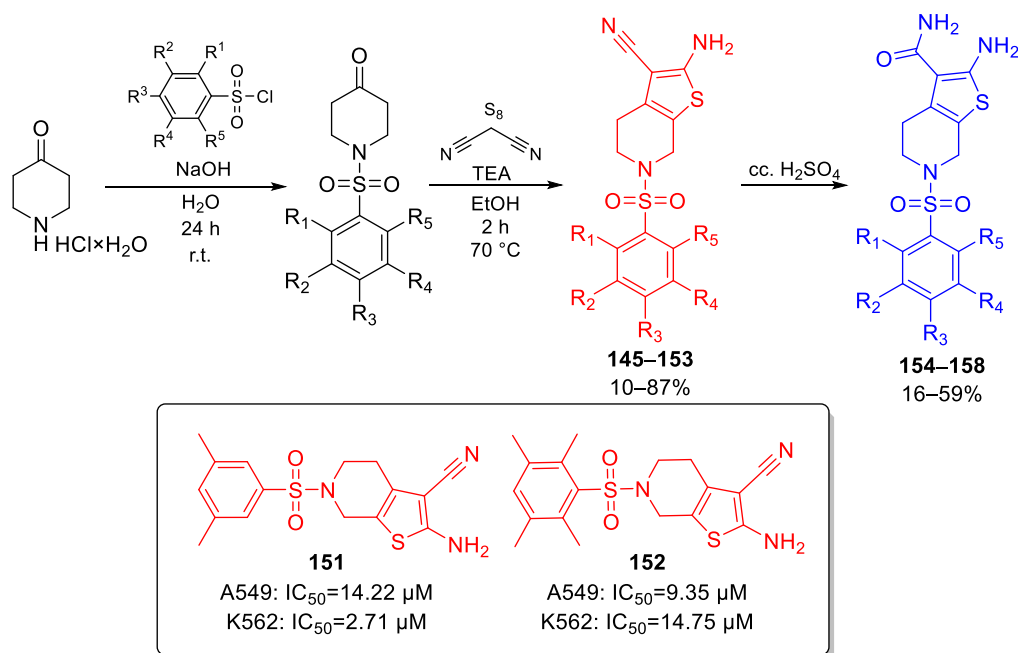


Scheme 69.

The improvement of anti-tumor/cytotoxic efficiency was attempted. For this reason, the most potent **81** analogue was transformed further by acylation of its primary amine moiety at the C-5 atom. Unfortunately, the acylation route did not afford any significant advance, only diminished activities were observed for all examined **116–123** 2-(2,4-dinitrophenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-5-amides [IC_{50} =4,58-(>30) μ M].

Although the anti-tumor characterization of “hit-like” **81** sulfonamide was carried out completely both via *in vitro* and *in vivo* experiments, this study was terminated due to the insufficient absorption and solubility behavior as well as toxic effect on healthy, non-cancerous human cells.

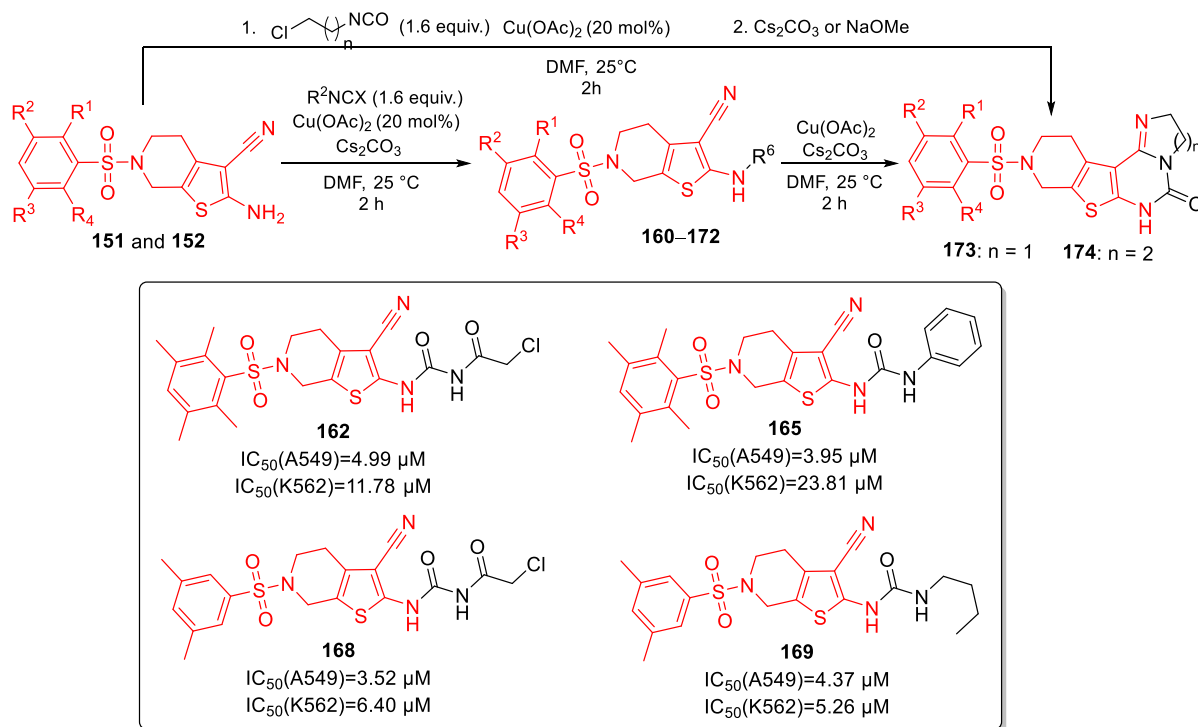
As a continuation of sulfonamide research, nine 4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-*c*]pyridine based carbonitriles (**145–153**; yields: 10–87%) have been synthesized via Gewald-3CR. In addition, the synthesis of five 4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-*c*]pyridine carboxamides (**154–158**, yields: 16–59%) has been performed through a simple hydrolysis of selected carbonitriles (Scheme 70).



Scheme 70.

Our preliminary biological study revealed that only two aminonitriles (**151** and **152**) show weak to moderate cytotoxic activities (**151**, A549: IC_{50} =14.22 μ M; K562: IC_{50} =2.71 μ M; **152**; A549: IC_{50} =9.35 μ M; K562: IC_{50} =14.75 μ M), whereas the others possess no considerable cytotoxic behavior. Nonetheless, they were selected as hit-like derivatives for further

research, focusing on a simple transformation of the amino function at the C-2 position with the utilization of iso(thio)cyanates. Starting from compounds **151** and **152**, (thio)urea derivatives **160–172** as well as tetracycles **173** and **174** were synthesized by the application of iso(thio)cyanates in the presence of Cu(OAc)₂ as Lewis acid catalyst in dry DMF. The tested **160–174** analogues did not demonstrate significant improvement in antiproliferative efficiency (the highest activities: A549 tumor cell line: **168** with IC₅₀=3.52 μM; K562: **169** with IC₅₀=5.26 μM values) (Scheme 71).



Scheme 71.

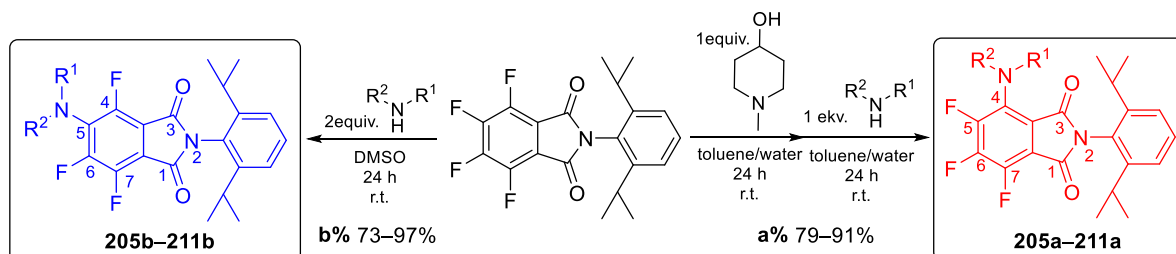
In consideration of the observed experiences after evaluation of sulfonamides **145–174** involving weak potential and a non-negligible toxic effect on healthy human cells, further extension of the sulfonamide chemical library was aborted.

In the next part of my thesis, a conventional S_NAr method is presented introducing a preparation process of *N*-aryl phthalimide regioisomers substituted at the C-4 or C-5 amine function (14 compounds, **205a–211a** and **205b–211b**) followed by an industry compatible S_NAr development towards predominant formation of the requested regioisomer. For preliminary work, the conventional S_NAr process was used applying two equivalents of the corresponding amine, DCM as solvent, ambient temperature for 24 h, leading to the predominant formation of isomers **b** (*N*-aryl phthalimides substituted at the C-5 amine function **205b–211b**). The minor **a** isomers proved to be active in all cases exhibiting cytotoxic

activities with 1–2 orders of magnitude higher than those of regioisomers **b** (C-4 (**a**): K562 IC_{50} =1.091 μ M; HepG2 IC_{50} =2.564 μ M; HT168 IC_{50} =2.141 μ M; C-5 (**b**): K562 IC_{50} =39.99 μ M; HepG2 IC_{50} =6.059 μ M; HT168 IC_{50} =28.47 μ M). Consequently, the development (and utilization) of a regioisomer-specific (**a**) S_NAr method was strongly recommended.

After improving the conventional methodology through the changing of quality and quantity parameters in regards to the applied additives as well as reaction time and solvents, a sequential one-pot *ortho* (C-4) regioselective S_NAr coupling has been performed. This newly-developed S_NAr with the desired “reverse” regioselective outcome was achieved by exploiting 1-methyl-4-hydroxypiperidine as additive in 1:1 toluene–water mixture at ambient temperature in 48 hours. Application of this protocol afforded good to excellent regioselectivities (percent of **a** regioisomers: 79–91%) and conversions (calibrated HPLC yields: 86–100%; isolated in 38–63%) in all cases (Scheme 72).

The optimal conditions for the synthesis of the **b** regioisomers were also established. The access to the predominant formation of **b** was realized by using two equivalents of amine, DMSO solvent, ambient temperature for 24 h reaction time (conversion: 93–100%, ratio of **b**: 73–97%, Scheme 72).



Scheme 72.

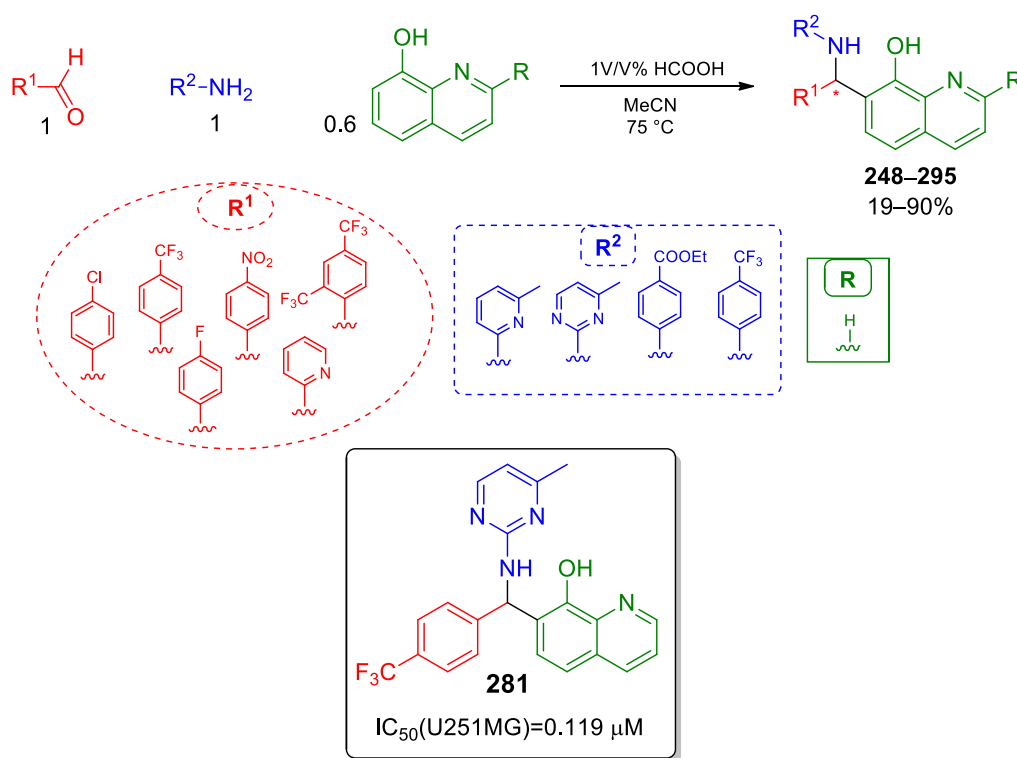
Finally, a 48-membered heterocyclic library based on 8-hydroxyquinoline (8-HQ) was synthesized by exploiting slightly modified Betti-3CR. Applying suitable reaction conditions including the treatment of the corresponding aldehyde with one equivalent of amine and 0.6 equivalents of 8-HQ in the presence of 1 V/V % HCOOH at 75 °C in acetonitrile, the desired heterocycles **248–295** were prepared in yields of 12–90%. During the hit-to-lead drug discovery, the assemblies of 15 primary amines (2-aminopyridine and 2-aminopyrimidine scaffolds as well as 3-aminooxazoles, anilines, and their EWG- or ED-substituted variants), 18 aldehydes (both *para* EWG-substituted benzaldehydes and 2-pyridinecarboxaldehyde) and

two examples of the 8-HQ family have been accomplished in the desired combinations and the biological assessments (SAR) determined.

Compounds **248–262** tested initially have no prominent cytotoxic activity on K562 and HL60 tumor cell lines; however, 13 of the 15 analogues proved to be efficient in sub-micromolar concentrations in regards to cytoprotective activities ($IC_{50}=0.106\text{--}0.687\text{ }\mu\text{M}$).

Further drug discovery and research continue to get access to a Betti library and select the most promising lead compound. After the preliminary evaluation, 9 hit compounds (**251**, **264**, **265**, **267**, **268**, **281**, **282**, **287**, and **290**) from the prepared 48 analogues have shown similar high activity, since further cytoprotective studies have performed to select the most promising molecule **281** as lead derivative (Scheme 73).

At the end of our research and industrial development, the *R* enantiomer of **281** was selected as clinical candidate. Its Human Clinical Phase I/A has been successfully accomplished in previous years and its Human Clinical Phase II investigation is in progress.



Scheme 73.

9. Irodalomjegyzék

1. Starkey LS. *Introduction to Strategies for Organic Synthesis*. Weinheim: Wiley-VCH Verlag & Co. KGaA; **2012**.
2. Wender PA. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 433–440.
3. Wyatt P, Warren S. *Organic Synthesis: Strategy and Control*. Chichester: John Wiley & Sons; **2007**.
4. Gaich T, Baran PS. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4657–4673.
5. Burger A. *Medicinal Chemistry: Chemistry, Biochemistry, Therapeutic and Pharmacological Action of Natural and Synthetic Drugs*. New York: Interscience Publishers Inc.; **1951**.
6. Keserű GM. *A Gyógyszerkutatás Kémiája*. Budapest: Akadémiai Kiadó; **2011**.
7. Swinney DC, Anthony J. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2011**, *10*, 507–519.
8. Lee JA, Uhlik MT, Moxham CM, Tomandl D, Sall DJ. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 4527–4538.
9. Kotz J. *Sci. Exch.* **2012**, *5*, 380–380.
10. Holenz J, Stoy P. *Bioorgan. Med. Chem. Lett.* **2019**, *29*, 517–524.
11. Deprez-Poulain R, Deprez B. *Curr. Top. Med. Chem.* **2005**, *4*, 569–580.
12. Bleicher KH, Böhm HJ, Müller K, Alanine AI. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2003**, *2*, 369–378.
13. Wermuth CG. *The Practice of Medicinal Chemistry*. third edition. London, Heidelberg: Elsevier Ltd; **2008**.
14. J. Zhu HB. *Multicomponent Reactions*. Weinheim: Wiley-VCH; **2005**.
15. Orru RVA. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 12014–12015.
16. Ugi I, Dömling A, Hörl W. *Endeavour* **1994**, *18*, 115–122.
17. Orru RVA, Ruijter E. *Synthesis of Heterocycles via Multicomponent Reactions I, Topics in Heterocyclic Chemistry*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; **2010**.
18. Orru RVA, Ruijter E. *Synthesis of Heterocycles via Multicomponent Reactions II, Topics in Heterocyclic Chemistry*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; **2010**.
19. Willmann JJ, Schubert BG. *Alkaloid-Bearing Plants and Their Contained Alkaloids*. Washington, DC: Wiley-Liss Inc.; **1961**.
20. Aniszewski T. *Alkaloids - Secrets of Life: Alkaloid Chemistry, Biological Significance, Applications and Ecological Role*. Elsevier Science; **2007**.

21. Schenker F, Leimgruber W. *Helv. Chim. Acta* **1964**, *47*, 2089–2098.
22. Rakotoson JH, Fabre N, Jacquemond-Collet I, Hannedouche S, Fourasté I, Moulis C. *Planta Med.* **1998**, *64*, 762–763.
23. Hannedouche Â, Fabre N, Fouraste I, Jacquemond-collet I, Moulis C. *Pytochemistry* **1999**, *51*, 1167–1169.
24. Jones PN. *Ment. Health Relig. Cult.* **2007**, *8*, 277–290.
25. Köhler JJ, Speckamp WN. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 631–634.
26. Putman DG. US Patent, **2004**, US 2,004,180,874 A1
27. Hamamura K, Oda T, Kaku T, Suzaki T. EP Patent, **2006**, EP 1,847,541 A1
28. Moroda A, Furuyama S, Togo H. *Synlett* **2009**, 1336–1340.
29. Kleemann, A.; Engel, J.; Kutscher, B.; Reichert D. *Pharmaceutical Substances, Synthesis, Patents, Applications*. Stuttgart: Thieme; **1999**.
30. Hansch, C.; Sammes, P.G.; Taylor JB. *Comprehensive Medicinal Chemistry. The Rational Design, Mechanistic Study and Therapeutic Application of Chemical Compounds*. Oxford: Pergamon; **1990**.
31. Broka CA, Campbell JA, Castelhana AL, Chen JJ, Hendricks RT, Melnick MJ, Walker KAM, US Patent, **1999**, US 5,998,412 A
32. Jourdan F, Kimberley M, Leese M, Potter BVL, Purohit A, Reed MJ. WO Patent, **2008**, WO 2,008,117,061 A2.
33. Thorarensen A, Ruble CJ, Romero DL. WO Patent, **2004**, WO 2,004,018,414 A2.
34. Clark MP, Lockwood MA, Wagner FF, Natchus MG, Blinka TA, WO Patent, **2008**, WO 2,008,109,154 A1.
35. Young DD, Connelly CM, Grohmann C, Deiters A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7976–7981.
36. Sridharan V, Suryavanshi PA, Men JC. *Chemical Reviews* **2011**, *111*, 7157–7259.
37. Pagliero RJ, Lusvardi S, Pierini AB, Brun R, Mazzieri MR. *Bioorgan. Med. Chem.* **2010**, *18*, 142–150.
38. Ding CZ, Hunt JT, Ricca C, Manne V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 273–275.
39. Bromidge SM, Clarke SE, Gager T, Griffith K, Jeffrey P, Jennings AJ, Joiner GF, King FD, Lovel PJ, Moss SF, Newman H, Riley G, Rogers D, Routledge C, Halina Serafinowska H, Smith DR. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 55–58.
40. Jesudason CD, Beavers LS, Cramer JW, Dill J, Finley DR, Lindsley CW, Stevens FC, Gadski RA, Oldham SW, Pickard RT., Siedem CS, Sindelar DK, Singh A, Watson BM,

- Hipskind PA. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3415–3418.
41. Cummings CJ, Lowe DA. WO Patent, **2005**, WO 2,005,108,367 A1.
 42. Li L, Liu J, Zhu L, Cutler S, Hasegawa H, Shan B, Medina JC. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 1638–1642.
 43. Pingaew R, Prachayasittikul S, Ruchirawat S, Prachayasittikul V. *Med. Chem. Res.* **2013**, *22*, 267–277.
 44. Pingaew R, Worachartcheewan A, Nantasenamant C, Prachayasittikul S, Ruchirawat S, Prachayasittikul V. *Arch. Pharm. Res.* **2013**, *36*, 1066–1077.
 45. Gramec D, Mašič LP, Dolenc MS. *Chem. Res. Toxicol.* **2014**, *27*, 1344–1358.
 46. Klar U, Richter A, Kettschau G, Eis K, Sülzle D, Lienau P, Petersen K. WO Patent, **2015**, WO 2,015,181,063 A1.
 47. Gillespie E, Dungan KW, Gomoll AW, Seidehamel RJ. *Int. J. Immunopharmac.* **1985**, *7*, 655–660.
 48. Wang K, Kim D, Dömling A. *J. Comb. Chem.* **2010**, *12*, 111–118.
 49. Baraldi PG, Zaid AN, Lampronti I, Fruttarolo F, Pavani MG, Tabrizi MA, Shryock JC, Leung E, Romagnoli R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1953–1957.
 50. Elslager EF, Jacob P, Werbel LM. *J. Heterocyclic Chem.* **1972**, *9*, 775–782.
 51. Huang Y, Dömling A. *Mol. Divers.* **2011**, *15*, 3–33.
 52. Samala G, Devi PB, Nallangi R, Sridevi JP, Saxena S, Yogeeswari P, Sriram D. *Bioorgan. Med. Chem.* **2014**, *22*, 1938–1947.
 53. Erickson SD, Gillespie P, Guertin KR. WO Patent, **2004**, WO 2004,092,156 A1.
 54. Shoda T, Makino H, Baba A, Yamane T. WO Patent, **1999**, WO 9,965,916 A1.
 55. Nallangi R, Samala G, Sridevi JP, Yogeeswari P, Sriram D. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *76*, 110–117.
 56. Hrast M, Turk S, Sosič I, Knez D, Randall CP, Barreteau H, Contreras-Martel C, Dessen A, O'Neill AJ, Mengin-Lecreulx D, Blanot D, Gobec S. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *66*, 32–45.
 57. Baraldi PG. WO Patent, **1999**, WO 9,921,617 A2.
 58. Duffy J, Campbell EL, Liang R, Konteatis Z, WO Patent, **2004**, WO 2,004,024,065 A2.
 59. Angell RM, Atkinson FL, Brown MJ, Chuang TT, Christopher JA, Cichy-Knight M., Dunn AK, Hightower KE, Malkakorpi S, Musgrave JR, Neu M, Rowland P, Shea RL, Smith JL, Somers DO, Thomas SA, Thompson G, Wang R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 1296–1301.

60. Jennings LD, Kincaid SL, Wang YD, Krishnamurthy G., Beyer CF, McGinnis JP, Miranda M, Discafani CM, Rabindran SK. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4731–4735.
61. Wang T, Huang XG, Liu J, Li B, Wu JJ, Chen KX, Zhu WL, Xu XY, Zeng BB. *Synlett* **2010**, 1351–1354.
62. Ahmad S, F. Storey R. *Curr. Pharm. Des.* **2012**, *18*, 5240–5260.
63. Pekari K, Schmidt M, Bär T, Beckers T, Bartels B. WO Patent, **2006**, WO 2,006,084,904 A1.
64. Pekari K, Schmidt M, Bär T, Beckers T, Gimmnich P. WO Patent, **2006**, WO 2,006,125,813 A2.
65. Pekari K, Baer T, Schmidt M, Beckers T. WO Patent, **2005**, WO 2,005,118,592 A1.
66. Marineau JJ, Rahl PB, Sprott K, Ciblat S, Sow B, Larouche-Gauthier R, Berstler L. WO Patent, **2016**, WO 2,016,196,910 A1.
67. Pekari K, Schmidt M, Bär T, Beckers T, Bartels B. WO Patent, **2006**, WO 2,006,084,869 A1.
68. Schultz M, Schiemann K, Staehle W. WO Patent, **2010**, WO 2,010,112,124 A1.
69. Al-Taisan KM, Al-Hazimi HMA, Al-Shihry SS. *Molecules* **2010**, *15*, 3932–3957.
70. Mishra R, Jha KK, Kumar S, Tomer I. *Der Pharma Chem.* **2011**, *3*, 38–54.
71. Jie Jack Li. *Name Reactions - A Collection of Detailed Reaction Mechanisms*. Third expanded edition. Berlin, Heidelberg, New York: Springer; **2006**.
72. Gewald K, Schinke E, Böttcher H. *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 94–100.
73. Sabnis RW, Rangnekar DW, Sonawane ND. *J. Heterocyclic Chem.* **1999**, *36*, 333–345.
74. Sabnis RW. *Color. Technol.* **2016**, *132*, 49–82.
75. Treu M, Karner T, Kousek R, Berger H, Mayer M, McConnell DV, Stadler A. *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 863–868.
76. Andersen HS, Olsen OH, Iversen LF, Sørensen ALP, Mortensen SB, Christensen MS, Branner S, Hansen TK, Lau JF, Jeppesen L, Moran EJ, Su J, Bakir F, Judge L, Shahbaz M, Collins T, Vo T, Newman MJ, Ripka WC, Møller NPH. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4443–4459.
77. Iversen LF, Andersen HS, Branner S, Mortensen SB, Peters GH, Norris K, Olsen OH, Jeppesen CB, Lundt BF, Ripka W, Møller KB, Møller NPH. *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 10300–10307.
78. Fujita M, Seki T, Inada H, Ikeda N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1607–1611.

79. Fujita M, Seki T, Ikeda N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1897–1900.
80. Rubel E, Simon J, Chen X, Chowdhury S, Herr RJ, Jiang Q, Owens KN, Raible D, Johnson G. WO Patent, **2014**, WO 2,014,052,914 A1.
81. Kovacic P, Somanathan R. *J. Appl. Toxicol.* **2014**, *34*, 810–824.
82. Chung KT, Murdock CA, Zhou Y, Stevens SE Jr, Li YS, Wei CI, Fernando SY, Chou MW. *Environ. Mol. Mutagen.* **1996**, *27*, 67–74.
83. Debnath AK, Lopez de Compadre RL, Debnath G, Shusterman AJ, Hansch C. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 786–797.
84. Rickert DE. *Drug Metab. Rev.* **1987**, *18*, 23–53.
85. Suter W, Hartmann A, Poetter F, Sagelsdorff P, Hoffmann P, Martus HJ. *Mutat. Res.* **2002**, *518*, 181–194.
86. Patterson S, Wyllie S. *Trends Parasitol.* **2014**, *30*, 289–298.
87. Gyuris M, Puskás LG, Tóth GK, Kanizsai I. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *37*, 6320–6327.
88. Puskás LG, Fehér LZ, Vizler C, Ayaydin F, Rásó E, Molnár E, Magyary I, Kanizsai I, Gyuris M, Madácsi R, Fábián G, Farkas K, Hegyi P, Baska F, Ózsvári B, Kitajka K. *Lipids Health Dis.* **2010**, *9*, 56.
89. Mölder A, Sebesta M, Gustafsson M, Gisselson L, Wingren AG, Alm K. *J. Microsc.* **2008**, *232*, 240–247.
90. Ready JM, Nijhawan D, Gonzales JJ, Theodoropoulos P. WO Patent, **2015**, WO 2,015,035,051 A1.
91. Kasimoğullari R, Duran H, Yağlioğlu AŞ, Mert S, Demirtaş I. *Monatsh. Chem.* **2015**, *146*, 1743–1749.
92. Sroor FM, Abdelmoniem AM, Abdelhamid IA. *ChemistrySelect* **2019**, *4*, 10113–10121.
93. Hongmin L, Bo W, Liying M, Feifei Y, Xinhui Z, Peirong Z. CN Patent, **2018**, CN 108,464,982 A.
94. Cabras P, Angioni A, Garau VL, Melis M, Pirisi FM, Farris GA, Sotgiu C, Minelli EV. *J. Agric. Food Chem.* 1997;45(2):476–479.
95. Gordon EB. *Hayes' Handbook of Pesticide Toxicology*. London, Burlington, San Diego: Academic Press, Third edition **2010**.
96. Knightley, P.; Evans, H.; Potter, E.; Wallace M. *Suffer The Children: The Story of Thalidomide*. New York: The Viking Press, **1979**.
97. Matthews SJ, McCoy C. *Clin. Ther.* **2004**, *26*, 991–1025.
98. Hashimoto Y. *Bioorgan. Med. Chem.* **2002**, *10*, 461–479.

99. Calabrese L, Fleischer AB Jr. *Am. J. Med.* **2000**, *108*, 487–495.
100. Ng SSW, Gütschow M, Weiss M, Hauschildt S, Teubert U, Hecker TK, Luzzio FA, Kruger EA, Eger K, Figg WD. *Cancer Res.* **2003**, *63*, 3189–3194.
101. Lebrin F, Srun S, Raymond K, Martin S, van den Brink S, Freitas C, Bréant C, Mathivet T, Larrivée B, Thomas JL, Arthur HM, Westermann CJJ, Disch F, Mager JJ, Snijder RJ, Eichmann A, Mummery CL. *Nat. Med.* **2010**, *16*, 420–428.
102. Mitsiades N, Mitsiades CS, Poulaki V, Chauhan D, Richardson PG, Hideshima T, Munshi NC, Treon SP, Anderson KC. *Blood* **2002**, *99*, 4525–4530.
103. Ge Y, Montano I, Rustici G, Freebern WJ, Haggerty CM, Cui W, Ponciano-Jackson D, Chandramouli GVR, Gardner ER, Figg WD, Abu-Asab M, Tsokos M, Jackson SH, Gardner K. *Blood* **2006**, *108*, 4126–4135.
104. Capitosti SM, Hansen TP, Brown ML. *Bioorgan. Med. Chem.* **2004**, *12*, 327–336.
105. Marriott JB, Clarke IA, Czajka A. *Cancer Res.* **2003**, *63*, 593–599.
106. Hashimoto Y. *Bioorgan. Med. Chem.* **2002**, *10*, 461–479.
107. Miyachi H, Azuma A, Ogasawara A, Uchimura E, Watanabe N, Kobayashi Y, Kato F, Kato M, Hashimoto Y. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2858–2865.
108. Shibata Y, Sasaki K, Hashimoto Y, Iwasaki S. *Biochem. Bioph. Res. Co.* **1994**, *205*, 1992–1997.
109. Kaisha IS, Hashimoto Y. JP Patent, **1998**, JP H10,231,285 A.
110. Ouellet SG, Bernardi A, Angelaud R, O'Shea PD. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3776–3779.
111. Miller AO, Krasnov VI, Peters D, Platonov VE, Miethchen R. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3817–3819.
112. Schlosser M, Rausis T, Bobbio C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 127–129.
113. Yap JL, Hom K, Fletcher S. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4172–4176.
114. Scales S, Johnson S, Hu Q, Do QQ, Richardson P, Wang F, Braganza J, Ren S, Wan Y, Zheng B, Faizi D, McAlpine I. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2156–2159.
115. Sythana SK, Naramreddy SR, Kavitate S, Ch VK, Bhagat PR. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 912–918.
116. Vlasov VM. *J. Fluor. Chem.* **1993**, *61*, 193–216.
117. Chambers RD, Martin PA, Sandford G, Williams DLH. *J. Fluor. Chem.* **2008**, *129*, 998–1002.
118. Qian W, Wang H, Bartberger MD. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 12261–12268.

119. Clayden J, Greeves N, Warren S. *Organic Chemistry*. Oxford: Oxford University Press, Second edition, **2012**.
120. Caron S, Ghosh A. *Practical Synthetic Organic Chemistry*. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons Inc., Chapter 4, **2011**.
121. Crampton MR. *Organic Reaction Mechanisms*. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons Inc., Chapter 5, **2016**.
122. Wang X, Salaski EJ, Berger DM, Powell D. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5662–5664.
123. Shi YJ, Humphrey G, Maligres PE, Reamer RA, Williams JM. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 309–312.
124. O'Reilly ME, Johnson SI, Nielsen RJ, Goddard WA III, Gunnoe TB. *Organometallics* **2016**, *35*, 2053–2056.
125. Liljenberg M, Brinck T, Herschend B, Rein T, Tomasi S, Svensson M. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3262–3269.
126. Wendt MD, Kunzer AR. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 641–644.
127. Muir M, Baker J. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 727–738.
128. Puskás LG, Fehér L, Molnár E. WO Patent, **2008**, WO 2,008,155,593 A2.
129. Puskás LG, Fehér L, Molnár E. WO Patent, **2010**, US 2,010,184,762 A1.
130. Madácsi R, Gyuris M, Kanizsai I, Sipos P, Wölfling J, Puskás LG. *Magy. Kém. Foly.* **2014**, 2-3, 95–101.
131. Madácsi R, Gyuris M, Wölfling J, Puskás LG, Kanizsai I. *J. Fluorine Chem.* **2018**, *212*, 38–44.
132. Nagy LI, Molnár E, Kanizsai I, Madácsi R, Ózsvári B, Fehér LZ, Fábián G, Marton A, Vizler C, Ayaydin F, Kitajka K, Hackler L Jr, Mátés L, Deák F, Kiss I, Puskás LG. *Lipids Health Dis.* **2013**, *12*, 175.
133. Song Y, Xu H, Chen W, Zhan P, Liu X. *MedChemComm.* **2015**, *6*, 61–74.
134. Oliveri V, Vecchio G. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *120*, 252–274.
135. Szatmári I, Fülöp F. *Synthesis* **2011**, 745–748.
136. Shaw AY, Chang CY, Hsu MY, Lu PJ, Yang CN, Chen HL, Lo CW, Shiau CW, Chern MK. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 860–2867.
137. Szatmári I, Fülöp F. *Tetrahedron.* **2013**, *69*, 1255–1278.
138. Enquist PA, Gylfe Å, Häggglund U, Lindström P, Norberg-Scherman H, Sundin C, Elofsson M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 3550–3553.
139. Himmi B, Douche D, Louzi A El, Karrouchi K. *J. Chem. Pharm. Res.* **2016**, *8*, 525–

- 528.
140. Swale DR, Kurata H, Kharade S V., Sheehan JH, Raphemot RR, Voigtritter KR, Figueroa E, Meiler J, Flobaum AL, Lindsley CW, Hopkins CR, Denton JS. *ACS Chem. Neurosci.* **2016**, 7, 1013–1023.
 141. Sosič I, Mirković B, Arenz K, Štefane B, Kos J, Gobec S. *J. Med. Chem.* **2013**, 56, 521–533.
 142. Mirković B, Renko M, Turk S, Sosic̃ I, Jevnikar Z, Obermajer N, Turk D, Gobec S, Kos J. *ChemMedChem.* **2011**, 6, 1351–1356.
 143. Zeng GZ, Pan XL, Tan NH, Xiong J, Zhang YM. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, 41, 1247–1252.
 144. Schenker P, Alfarano P, Kolb P, Caflisch A, Baici A. *Protein Sci.* **2008**, 17, 2145–2155.
 145. Hopkinson RJ, Tumber A, Yapp C, Chowdhury R, Aik W, Che KH, Li XS, Kristensen JBL, King ONF, Chan MC, Yeoh, KK, Choi H, Walport LJ, Thinnes CC, Bush JT, Lejeune C, Rydzik AM, Rose NR, Bagg EA, McDonough MA, Krojer TJ, Yue WW, Ng SS, Olsen L, Brennan PE, Oppermann U, Müller S, Klose RJ, Ratcliffe PJ, Schofield CJ, Kawamura A. *Chem. Sci.* **2013**, 4, 3110–3117.
 146. Schiller R, Scozzafava G, Tumber A, Wickens JR, Bush JT, Rai G, Lejeune C, Choi H, Yeh TL, Chan MC, Mott BT, McCullagh JSO, Maloney DJ, Schofield CJ, Kawamura A. *ChemMedChem* **2014**, 9, 566–571.
 147. Thinnes CC, Tumber A, Yapp C, Scozzafava G, Yeh T, Chan MC, Tran TA, Hsu K, Tarhonskaya H, Walport LJ, Wilkins SE, Martinez ED, Müller S, Pugh CW, Ratcliffe PJ, Brennan PE, Kawamura A, Schofield CJ. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 15458–15461.
 148. Kenyon V, Rai G, Jadhav A, Schultz L, Armstrong M, Jameson JB, Perry S, Joshi N, Bougie JM, Leister W, Taylor-Fishwick DA, Nadler JL, Holinstat M, Simeonov A, Maloney DJ, Holman TR. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 5485–5497.
 149. Richard DJ, Lena R, Bannister T, Blake N, Pierceall WE, Carlson NE, Keller CE, Koenig M, He Y, Minond D, Mishra J, Cameron M, Spicer T, Hodder P, Cardone MH. *Bioorgan. Med. Chem.* **2013**, 21, 6642–6649.
 150. Prakash A, Bharti K, Bakar A, Majeed ABA. *Fundam. Clin. Pharm.* **2015**, 29, 131–149.
 151. Benkler C, Offen D, Melamed E, Kupersmidt L, Amit T, Mandel S, Youdim MBH, Weinreb O. *EPMA J.* **2010**, 1, 343–361.
 152. Bica L, Crouch PJ, Cappai R, White AR. *Mol. Biosyst.* **2009**, 5, 134–142.
 153. Hardy JA, Higgins GA. *Science* **1992**, 256, 184–185.

154. Cherny RA, Atwood CS, Xilinas ME, Gray DN, Jones WD, McLean CA, Barnham KJ, Volitakis I, Fraser FW, Kim YS, Huang X, Goldstein LE, Moir RD, Lim JT, Beyreuther K, Zheng H, Tanzi RE, Masters CL, Bush AI. *Neuron* **2001**, *30*, 665–676.
155. Frederickson CJ, Cuajungco MP, Frederickson CJ. *J. Alzheimers Dis.* **2005**, *8*, 155–160.
156. Ibach B, Haen E, Marienhagen J, Hajak G. *Pharmacopsychiatry* **2005**, *38*, 178–179.
157. Regland B, Lehmann W, Abedini I, Blennow K, Jonsson M, Karlsson I, Sjögren M, Wallin A, Xilinas M, Gottfries CG. *Dement. Geriatr. Cogn.* **2001**, *12*, 408–414.
158. Vaira M Di, Bazzicalupi C, Orioli P, Messori L, Bruni B, Zatta P. *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 3795–3797.
159. Ritchie CW, Bush AI, Masters CL. *Expert Opin. Investig. Drugs* **2004**, *13*, 1585–1592.
160. Raman B, Ban T, Yamaguchi KI, Sakai M, Kawai T, Naiki H, Goto Y. *J. Biol. Chem.* **2005**, *280*, 16157–16162.
161. Barnham KJ, Gautier ECL, Kok GB, Krippner G. US Patent, **2015**, US 2,015,335,635 A1.
162. Adlard PA, Cherny RA, Finkelstein DI, Gautier E, Robb E, Cortes M, Volitakis I, Liu X, Smith JP, Perez K, Laughton K, Li QX, Charman SA, Nicolazzo JA, Wilkins S, Deleva K, Lynch T, Kok G, Ritchie CW, Tanzi RE, Cappai R, Masters CL, Barnham KJ, Bush AI. *Neuron*. **2008**, *59*, 43–55.
163. Liang SH, Southon AG, Fraser BH, Krause-Heuer AM, Zhang B, Shoup TM, Lewis R, Volitakis I, Han Y, Greguric I, Bush AI, Vasdev N. *ACS Med. Chem. Lett.* **2015**, *6*, 1025–1029.
164. Faux NG, Ritchie CW, Gunn A, Rembach A, Tsatsanis A, Bedo J, Harrison J, Lannfelt L, Blennow K, Zetterberg H, Ingelsson M, Masters CL, Tanzi RE, Cummings JL, Herd CM, Bush AI. *J. Alzheimers Dis.* **2010**, *20*, 509–516.
165. Pollak Y, Mechlovich D, Amit T, Bar-Am O, Manov I, Mandel SA, Weinreb O, Meyron-Holtz EG, Iancu TC, Youdim MBH. *J. Neural. Transm.* **2013**, *120*, 37–48.
166. Youdim MBH, Fridkin M, Zheng H. *J. Neural Transm.* **2004**, *111*, 1455–1471.
167. Wang Q, Zhang X, Chen S, Zhang X, Zhang S, Youdium M, Le W. *Neurodegener Dis.* **2011**, *8*, 310–321.
168. Budimir A. *Acta Pharm.* **2011**, *61*, 1–14.
169. Weinreb O, Mandel S, Bar-Am O, Yogeve-Falach M, Avramovich-Tirosh Y, Amit T, Youdim MBH. *Neurotherapeutics* **2009**, *6*, 163–174.
170. Avramovich-Tirosh Y, Bar-Am O, Amit T, Youdim MBH, Weinreb O. *Curr. Alzheimer*

- Res.* **2010**, 7, 300–306.
171. Gal S, Zheng H, Fridkin M, Youdim MBH. *Neurotox. Res.* **2010**, 17, 15–27.
 172. Zheng H, Gal S, Weiner LM, Bar-Am O, Warshawsky A, Fridkin M, Youdim MBH. *J. Neurochem.* **2005**, 95, 68–78.
 173. Salkovic-Petrisic M, Knezovic A, Osmanovic-Barilar J, Smailovic U, Trkulja V, Riederer P, Amit T, Mandel S, Youdim MBH. *Life Sci.* **2015**, 136, 108–119.
 174. Youdim M. *Curr. Alzheimer Res.* **2006**, 3, 541–550.
 175. Sofic E, Salkovic-Petrisic M, Tahirovic I, Sapcanin A, Mandel S, Youdim MBH, Riederer P. *J. Neural Transm.* **2015**, 122, 559–564.
 176. Unzeta M, Esteban G, Bolea I, Fogel WA, Ramsay RR, Youdin MBH, Tipton KF, Marco-Contelles J. *Front. Neurosci.* **2016**, 10, 205.
 177. Gomes LMF, Vieira RP, Jones MR, Wang MCP, Dyrager C, Souza-Fagundes EM, Da Silva JG, Storr T, Beraldo H. *J. Inorg. Biochem.* **2014**, 139, 106–116.
 178. Cukierman DS, Pinheiro AB, Castiñeiras-Filho SLP, da Silva ASP, Miotto MC, De Falco A, Ribeiro TP, Maisonette S, da Cunha ALMC, Hauser-Davis RA, Landeira-Fernandez J, Aucélio RQ, Outeiro TF, Pereira MD, Fernández CO, Rey NA. *J. Inorg. Biochem.* **2017**, 170, 160–168.
 179. Tardiff DF, Tucci ML, Caldwell KA, Caldwell GA, Lindquist S. *J. Biol. Chem.* **2012**, 287, 4107–4120.
 180. Watkins PB, Zimmerman HJ, Knapp MJ, Gracon SI, Lewis KW. *JAMA* **1994**, 271, 992–998.
 181. Fernández-Bachiller MI, Pérez C, González-Muñoz GC, Conde S, López MG, Villarroya M, García AG, Rodríguez-Franco MI. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 4927–4937.
 182. Santos MA, Chand K, Chaves S. *Coord. Chem. Rev.* **2016**, 327–328, 287–303.
 183. Prati F, Bergamini C, Fato R, Soukup O, Korabecny J, Andrisano V, Bartolini M, Bolognesi ML. *ChemMedChem.* **2016**, 11, 1284–1295.
 184. Mannich C, Krösche W. *Arch. Pharm.* **1912**, 250, 647–667.
 185. Antus, S.; Mátyus P. *Szerves Kémia II*. Budapest: Nemzedékek Tudása Tankönyvkiadó, **2010**.
 186. Arend M, Westermann B, Risch N. *Angew. Chem Int. Ed.* **1998**, 37, 1044–1070.
 187. Blicke FF, *Organic Reaction*. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons Inc., Chapter 10, **2011**.
 188. Kinoshita H, Ingham OJ, Ong WW, Beeler AB, Porco JA Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**,

- 132, 6412–6418.
189. Macleod PD, Li Z, Feng J, Li C. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6791–6794.
 190. Betti M. *Gazz. Chim. Ital.* **1900**, II, 301.
 191. Betti M. *Gazz. Chim. Ital.* **1903**, II, 2.
 192. Phillips JP, Keown R, Fernando Q. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 4306–4307.
 193. Shaabani A, Rahmati A, Farhangi E. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7291–7294.
 194. Saidi MR, Azizi N, Naimi-Jamal MR. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8111–8113.
 195. Cimorelli C, Mazzanti A, Palmieri G, Volpini E. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4759–4765.
 196. Miyano S, Abe N, Hamachi K. *Chem. Pharm. Bull.* **1971**, 19, 1131–1136.
 197. Phillips JP, Barrall EM. *J. Org. Chem.* **1956**, 21, 692–694.

10. Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretném köszönetet mondani témavezetőimnek, Dr. Kanizsai Ivánnak (Avidin Kft.) és Prof. Dr. Wölfling János tanszékvezető egyetemi tanárnak a doktori munkámhoz nyújtott önzetlen segítségükért és a disszertációm áttanulmányozása során tett hasznos észrevételeikért, továbbá Dr. Puskás Lászlónak (Avidin Kft.) az önálló munkavégzéshez szükséges feltételek biztosításaért. Köszönettel tartozom az Avidin és Avicor Kft. összes jelenlegi és volt dolgozójának személyes és szakmai hozzájárulásukért egyaránt. Végül, de nem utolsó sorban, köszönetet mondok Családomnak türelmükért és tanulmányaim során nyújtott szerető támogatásukért.

A kutatás részben a GINOP-2.3.2.-15-2016-00038 azonosító számú pályázati projekt támogatásával valósult meg.

“Az az eredmény, amelyet látszólag egyetlen személy ért el, valójában több száz, sőt több ezer ember elméjének és munkájának gyümölcse.”

(Scott Kelly)

11. Melléklet

Kémiai rész

2-(4-Nitrofenilszulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-5-amin (78)

sárga por; 43% hozam; o.p.: 190–192 °C; C₁₅H₁₅N₃O₄S; ¹H NMR (500 MHz; DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2,50 (t, 2 H, CH₂NCH₂CH₂, *J* = 5,8 Hz); 3,37 (t, 2 H, CH₂NCH₂CH₂, *J* = 5,9 Hz); 4,14 (s, 2 H, CH₂NCH₂CH₂); 4,86 (s, 1 H, NH₂); 6,32 (d, 1 H, *J* = 7,7 Hz); 6,45 (d, 1 H, *J* = 7,9 Hz); 6,83 (t, 1 H, *J* = 7,7 Hz); 8,07 (d, 2 H, *J* = 8,5 Hz); 8,39 (d, 2 H, *J* = 8,7 Hz); IR (gyémánt ATR) ν = 1346; 1526; 3377; 3449 cm⁻¹.

Metil 4-(5-amino-3,4-dihidroizokinolin-2(1*H*)-ilszulfonil)benzoát (79)

narancssárga olaj; 41% hozam; C₁₇H₁₈N₂O₄S; MS (ESI) *m/z* = 345 [M–H][–].

2-(2,4-Dinitrofenilszulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin (80)

világosbarna por; 60% hozam; o.p.: 126–127 °C; C₁₅H₁₃N₃O₆S; ¹H NMR (500 MHz; DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2,87 (t, 2 H, CH₂NCH₂CH₂, *J* = 5,7 Hz); 3,61 (t, 2 H, CH₂NCH₂CH₂, *J* = 5,8 Hz); 4,51 (s, 2 H, CH₂NCH₂CH₂); 7,1–7,2 (m, 4 H); 8,34 (d, 1 H, *J* = 9,0 Hz); 8,55 (d, 1 H, *J* = 8,8 Hz); 8,95 (s, 1 H); ¹³C NMR (125,7 MHz; DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 28,1; 43,4; 46,8; 120,1; 126,2; 126,3; 126,9; 127,0; 128,9; 131,5; 132,1; 133,0; 135,3; 147,7; 150,1; IR (gyémánt ATR) ν = 1339; 1537; 1607; 3100 cm⁻¹.

2-(2,4-Dinitrofenilszulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-5-amin (81)

narancssárga por; 72% hozam; o.p.: 172–174 °C; C₁₅H₁₄N₄O₆S; Elemanalízis: Számolt: C 47,62; H 3,73; N 14,81, Mért: C 47,63; H 3,73; N 14,83, ¹H NMR (500 MHz; DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2,53 (t, 2H, CH₂NCH₂CH₂, *J* = 5,7 Hz); 3,61 (t, 2H, CH₂NCH₂CH₂, *J* = 5,7 Hz); 4,37 (s, 2H, CH₂NCH₂CH₂); 4,98 (s, 1H, NH₂); 6,34 (d, 1H, *J* = 7,7 Hz); 6,49 (d, 1H, *J* = 7,7 Hz); 6,87 (t, 1H, *J* = 7,7 Hz); 8,32 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz); 8,53 (dd, 1H, *J* = 8,8 Hz); 8,95 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz); ¹³C NMR (125,7 MHz; DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 23,7; 43,4; 47,3; 112,4; 113,8; 116,8; 120,1; 126,5; 126,9; 131,6; 132,1; 135,3; 146,3; 147,7; 150,1; IR (gyémánt ATR) ν = 1354; 1548; 1629; 3362; 3440 cm⁻¹; MS (ESI) *m/z* = 377 [M–H][–].

2-(2,4-Dinitrofenilszulfonil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-6,7-diol (82)

barna olaj; 18% hozam; C₁₆H₁₅N₃O₈S; MS (ESI) *m/z* = 408 [M–H][–].

2-(2,4-Dinitrofenilszulfonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol (83)

narancssárga por; 44% hozam; o.p.: 177–179 °C; C₁₇H₁₄N₄O₆S; ¹H NMR (500 MHz; DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2,77 (t, 2H, CH₂NCH₂CH₂, *J* = 5,0 Hz); 3,73 (t, 2H, CH₂NCH₂CH₂, *J* = 4,9 Hz); 4,60 (s, 2H, CH₂NCH₂CH₂); 6,95 (t, 1H, *J* = 7,4 Hz); 7,04 (t, 1H; *J* = 7,5 Hz); 7,30 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz); 7,36 (d, 1H, *J* = 7,7 Hz); 8,36 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz); 8,54 (d, 1H, *J* = 8,79 Hz); 8,94 (s, 1H); 10,92 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (125,7 MHz; DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 21,1; 43,4; 44,1; 106,2; 111,2; 117,7; 118,7; 120,1; 121,2; 126,3; 127,1; 129,1; 132,0; 135,8; 136,0; 147,6; 150,0; IR (gyémánt ATR) ν = 1161; 1348; 1535; 2913; 3387 cm⁻¹.

2-(2,4-Bisz(trifluormetil)fenilszulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-5-amin (84)

barna por; 53% hozam; C₁₇H₁₄F₆N₂O₂S; ¹H NMR (500 MHz; DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2,62 (t, 2H; CH₂NCH₂CH₂, *J* = 5,4 Hz); 3,41 (t, 2H, CH₂NCH₂CH₂, *J* = 5,4 Hz); 4,18 (s, 2H, CH₂NCH₂CH₂); 4,91 (s, 2H, NH₂); 6,26 (d, 1H, *J* = 7,3 Hz); 6,51 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz); 6,85 (t, 1H, *J* = 7,6 Hz); 7,94 (s, 1H); 8,02 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz); 8,11 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz); ¹³C NMR (125,7 MHz; DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 24,2; 53,3; 57,5; 112,1; 114,0; 117,4; 122,1; 123,7; 125,1; 125,5; 125,7; 126,2; 129,5; 134,6; 146,4; 147,2.

2-(2,4-Bisz(trifluormetil)fenilszulfonil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin (85)

sárga por; 56% hozam; o.p.: 74–76 °C; C₁₉H₁₇F₆NO₄S; ¹H NMR (500 MHz; DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2,88 (t, 2H, CH₂NCH₂CH₂, *J* = 5,7 Hz); 3,30 (t, 2H, CH₂NCH₂CH₂, *J* = 5,7 Hz); 3,70 (s, 3H, CH₃); 3,72 (s, 3H, CH₃); 4,13 (s, 2H, CH₂NCH₂CH₂); 6,76 (s, 1H); 6,78 (s, 1H); 7,81 (s, 1H); 8,02 (d, 1H, *J* = 6,8 Hz); 8,19 (d, 1H; *J* = 6,8 Hz); ¹³C NMR (125,7 MHz; DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 24,2; 40,8; 43,4; 55,5; 55,6; 109,9; 111,8; 120,4; 123,7; 125,1; 129,7; 130,6; 147,7; 148,2.

2-(2,4-Bisz(trifluormetil)fenilszulfonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol (86)

narancssárga por; 70% hozam; o.p.: 159–161 °C; C₁₉H₁₄F₆N₂O₂S; ¹H NMR (500 MHz; DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2,65 (t, 2H, CH₂NCH₂CH₂, *J* = 5,0 Hz); 3,70 (t, 2H, CH₂NCH₂CH₂, *J* = 5,6 Hz); 4,61 (s, 2H, CH₂NCH₂CH₂); 6,95 (t, 1H, *J* = 7,4 Hz); 7,04 (t, 1H, *J* = 7,5 Hz); 7,31 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz); 7,36 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz); 8,36 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz); 8,54 (dd, 1H, *J* = 8,8 Hz); 8,94 (d, 1H); 10,92 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (125,7 MHz; DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 21,1; 43,4; 44,1; 106,2; 111,2; 117,7; 118,7; 120,1; 121,2; 126,3; 127,1; 129,1; 131,9; 135,8; 136,0; 147,6; 150,1.

2-(4-Klór-2-nitrofenilszulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-5-amin (87)

sötétbarna por; 45% hozam; o.p.: 149–150 °C; C₁₅H₁₄ClN₃O₄S; ¹H NMR (500 MHz; DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2,62 (t, 2H, CH₂NCH₂CH₂, *J* = 5,6 Hz); 3,57 (t, 2H, CH₂NCH₂CH₂, *J* = 6,0 Hz); 4,37 (s, 2H, CH₂NCH₂CH₂); 5,74 (s, 2H, NH₂); 6,59 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz); 6,72 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz); 7,00 (t, 1H, *J* = 7,7 Hz); 7,90 (d, 1H, *J* = 8,5); 8,06 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz); 8,30 (s, 1H); ¹³C NMR (125,7 MHz; DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 23,6; 43,0; 47,1; 115,0; 117,2; 119,7; 124,3; 126,7; 128,9; 128,9; 131,9; 132,4; 139,0; 142,1; 148,2.

2-(2,5-Bisz(trifluormetil)fenilszulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin (88)

fehér por; 51% hozam; o.p.: 92–94 °C; C₁₇H₁₃F₆NO₂S; ¹H NMR (500 MHz; DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2,84 (t, 2H, CH₂NCH₂CH₂, *J* = 5,7 Hz); 3,63 (t, 2H, CH₂NCH₂CH₂, *J* = 5,9 Hz); 4,51 (s, 2H, CH₂NCH₂CH₂); 7,1–7,2 (m, 4H); 8,21–8,28 (m, 3H); ¹³C NMR (125,7 MHz; DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 27,9; 43,1; 46,7; 120,9; 123,1; 126,3; 126,8; 127,3; 127,4; 128,9; 129,8; 130,5; 130,6; 131,8; 133,0; 133,1; 139,5; IR (gyémánt ATR) ν = 1100; 1120; 1144; 1163 cm⁻¹.

2-(2,5-Bisz(trifluormetil)fenilszulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-5-amin (89)

krémszínű por; 42% hozam; o.p.: elbomlott, 139 °C; C₁₇H₁₄F₆N₂O₂S; ¹H NMR (500 MHz; DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2,48 (átlapolt csúcs a DMSO csúcsával, CH₂NCH₂CH₂); 3,63 (t, 2H; CH₂NCH₂CH₂, *J* = 5,8 Hz); 4,39 (s, 2H, CH₂NCH₂CH₂); 4,90 (s, 2H, NH₂); 6,34 (d, 1H, *J* = 7,7 Hz); 6,48 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz); 6,85 (t, 1H, *J* = 8,0 Hz); 8,25 (d, 2H, *J* = 10,6 Hz); 8,26 (s, 1H); IR (gyémánt ATR) ν = 1099; 1125; 1142; 3371; 3451 cm⁻¹.

2-(2,5-Bisz(trifluormetil)fenilszulfonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol (90)

narancssárga por; 60% hozam; o.p.: elbomlott, 109 °C; C₁₉H₁₄F₆N₂O₂S; ¹H NMR (500 MHz; DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2,83–2,93 (m, 2H, CH₂NCH₂CH₂); 3,43–3,52 (m, 2H, CH₂NCH₂CH₂); 4,37 (s, 2H, CH₂NCH₂CH₂); 6,93 (t, 1H, *J* = 7,0 Hz); 7,05 (t, 1H, *J* = 7,1 Hz); 7,31 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz); 7,42 (d, 1H, *J* = 7,3 Hz); 7,96 (s, 1H); 8,03 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz); 8,15 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz); 10,83 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (125,7 MHz; DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 21,4; 53,2; 53,7; 106,1; 106,6; 111,1; 117,6; 118,6; 120,9; 122,1; 123,8; 125,0; 126,7; 127,0; 129,5; 131,9; 135,6; 135,9; 147,6.

2-(3,5-Dinitrofenilszulfonil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-6,7-diol (91)

barna olaj; 11% hozam; C₁₆H₁₅N₃O₈S; MS (ESI) *m/z* = 408 [M–H][–].

2-(3,5-Bisz(trifluormetil)fenilszulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin (92)

fehér por; 58% hozam; o.p.: 119–121 °C; C₁₇H₁₃F₆NO₂S; ¹H NMR (500 MHz; DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2,78 (t, 2H, CH₂NCH₂CH₂, *J* = 5,9 Hz); 3,51 (t, 2H, CH₂NCH₂CH₂, *J* = 5,9 Hz); 4,41 (s, 2H, CH₂NCH₂CH₂); 6,99–7,16 (m, 4H); 8,34 (s, 2H); 8,44 (s, 1H); ¹³C NMR (125,7 MHz; DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 27,3; 43,4; 47,1; 126,1; 126,4; 126,8; 127,0; 127,9; 128,6; 131,5; 131,7; 132,8; 139,9.

2-(3,5-Bisz(trifluormetil)fenilszulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-5-amin (93)

sárga por; 64% hozam; o.p.: elbomlott, 105 °C; C₁₇H₁₄F₆N₂O₂S; ¹H NMR (500 MHz; DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2,45 (t, 2H, CH₂NCH₂CH₂, *J* = 6,0 Hz); 3,52 (t, 2H, CH₂NCH₂CH₂, *J* = 6,0 Hz); 4,29 (s, 2H, CH₂NCH₂CH₂); 5,41 (s, 2H, NH₂); 6,41 (d, 1H, *J* = 7,3 Hz); 6,49 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz); 6,85 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz); 8,33 (s, 2H); 8,44 (s, 1H).

2-(3,5-Bisz(trifluormetil)fenilszulfonil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-6,7-diol (94)

barna olaj; 16% hozam; C₁₈H₁₅F₆NO₄S; MS (ESI) *m/z* = 454 [M–H][–].

2-(3,5-Bisz(trifluormetil)fenilszulfonil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin (95)

krémszínű por; 45% hozam; o.p.: 100–102 °C; C₁₉H₁₇F₆NO₄S; ¹H NMR (500 MHz; DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2,67 (t, 2H, CH₂NCH₂CH₂, *J* = 5,7 Hz); 3,49 (t, 2H, CH₂NCH₂CH₂, *J* = 5,9 Hz); 3,63 (s, 3H, CH₃); 3,63 (s, 3H, CH₃); 4,32 (s, 2H, CH₂NCH₂CH₂); 6,56 (s, 1H); 6,75 (s, 1H); 8,31 (s, 1H); 8,45 (s, 1H); ¹³C NMR (125,7 MHz; DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 26,7; 43,6; 46,9; 55,4; 55,5; 109,7; 111,8; 123,1; 124,4; 127,1; 127,8; 131,4; 131,7; 140,1; 147,4; 147,7; IR (gyémánt ATR) *v* = 1113; 1128; 1275; 1350 cm^{–1}.

2-(3,5-Diklórfenilszulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-5-amin (96)

sárgásbarna por; 55% hozam; o.p.: elbomlott, 111 °C; C₁₅H₁₄Cl₂N₂O₂S; ¹H NMR (500 MHz; DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2,47 (átlapolt csúcs a DMSO csúcsával, CH₂NCH₂CH₂); 3,40 (t, 2H, CH₂NCH₂CH₂, *J* = 5,6 Hz); 4,17 (s, 2H, CH₂NCH₂CH₂); 5,07 (s, 2H, NH₂); 6,37 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz); 6,48 (d, 1H, *J* = 7,7 Hz); 6,85 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz); 7,80 (s, 2H); 7,97 (s, 1H).

2-(2,4,5-Triklórfenilszulfonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol (97)

világosbarna por; 41% hozam; o.p.: elbomlott, 94 °C; C₁₇H₁₃Cl₃N₂O₂S; ¹H NMR (500 MHz; DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2,69 (t, 2H, CH₂NCH₂CH₂, *J* = 5,5 Hz); 3,68 (t, 2H, CH₂NCH₂CH₂, *J* = 5,3 Hz); 4,60 (s, 2H, CH₂NCH₂CH₂); 6,95 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz); 7,04 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz); 7,30 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz); 7,36 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz); 8,09 (s, 1H); 8,19 (s, 1H); 10,81 (s, 1H, NH);

^{13}C NMR (125,7 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 21,1; 43,2; 43,7; 106,3; 111,2; 117,6; 118,7; 121,1; 126,4; 129,6; 130,4; 130,6; 130,8; 132,2; 133,6; 135,9; 136,8; 136,9.

2-(8-Nitro-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]dioxepin-7-ilszulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-5-amin (98)

barna por; 58% hozam; o.p.: elbomlott, 78 °C; $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$; ^1H NMR (500 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,55 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$, $J = 5,7$ Hz); 3,55 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$, $J = 6,0$ Hz); 4,17–4,37 (m, 8H, $\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 5,74 (s, 2H, NH_2); 6,48 (d, 1H, $J = 7,4$ Hz); 6,60 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz); 6,93 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz); 7,44 (s, 1H); 7,62 (s, 1H); ^{13}C NMR (125,7 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 23,6; 29,8; 43,1; 47,3; 70,9; 113,7; 115,7; 117,7; 118,4; 123,0; 124,7; 126,5; 132,3; 143,1; 144,1; 152,1; 154,0.

1-(4-Nitrofenilszulfonil)-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (99)

barna por; 46% hozam; o.p.: 115–118 °C; $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$; ^1H NMR (500 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,61 (p, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J = 6,0$ Hz); 2,43 (t, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J = 6,6$ Hz); 3,81 (t, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J = 5,8$ Hz); 7,06–7,13 (m, 2H); 7,20 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz); 7,58 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz); 7,85 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz); 8,33 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz); ^{13}C NMR (125,7 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 21,4; 25,9; 46,5; 123,8; 124,8; 125,4; 126,5; 128,4; 129,6; 130,9; 135,7; 144,3; 150,1.

1-(2,4-Dinitrofenilszulfonil)-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (100)

barna por; 56% hozam; o.p.: 164–167 °C; $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$.

1-(2,4-Bisz(trifluormetil)fenilszulfonil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (101)

sötétbarna por; 48% hozam; o.p.: 103–105 °C; $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_6\text{NO}_3\text{S}$; ^1H NMR (500 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,65–1,74 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J = 5,3$ Hz); 2,52 (t, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J = 6,9$ Hz); 3,72 (s, 3H, CH_3); 3,76 (t, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J = 8,3$ Hz); 6,73 (s, 1H); 6,79 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz); 7,30 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz); 7,84 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz); 8,50 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz).

1-(2,5-Bisz(trifluormetil)fenilszulfonil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (102)

barna por; 48% hozam; $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_6\text{NO}_3\text{S}$; ^1H NMR (500 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,59 (p, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J = 6,0$ Hz); 2,45 (t, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J = 6,6$ Hz); 3,70 (s, 3H, CH_3); 3,76 (t, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J = 6,5$ Hz); 6,71 (s, 1H); 6,77 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz); 7,26 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz); 7,71 (s, 1H); 8,22–8,29 (m, 2H); ^{13}C NMR (125,7 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] =

21,4; 25,7; 46,3; 55,2; 112,5; 113,8; 120,7; 122,9; 125,3; 127,0; 128,9; 129,7; 130,5; 130,6; 132,8; 133,2; 139,9; 157,2.

1-(3,5-Dinitrofenilszulfonil)-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (103)

krémszínű por; 52% hozam; o.p.: 160–163 °C; C₁₅H₁₃N₃O₆S; ¹H NMR (500 MHz; DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,64 (p, 2H, NCH₂CH₂CH₂, *J* = 6,2 Hz); 2,42 (t, 2H, NCH₂CH₂CH₂, *J* = 6,7 Hz); 3,84 (t, 2H, NCH₂CH₂CH₂, *J* = 6,0 Hz); 7,11 (d, 1H, *J* = 7,0 Hz); 7,18 (t, 1H, *J* = 7,4 Hz); 7,27 (t, 1H, *J* = 7,6 Hz); 7,63 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz); 8,44 (s, 2H); 8,98 (s, 1H); ¹³C NMR (125,7 MHz; DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 21,6; 25,7; 46,8; 122,7; 124,2; 126,0; 126,4; 126,7; 129,7; 131,9; 135,3; 141,2; 148,6.

1-(3,5-Dinitrofenilszulfonil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (104)

zöldessárga por; 55% hozam; o.p.: 148–151 °C; C₁₆H₁₅N₃O₇S; ¹H NMR (500 MHz; DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,56 (p, 2H, NCH₂CH₂CH₂, *J* = 6,2 Hz); 2,31 (t, 2H, NCH₂CH₂CH₂, *J* = 6,5 Hz); 3,72 (s, 3H, CH₃); 3,79 (t, 2H, NCH₂CH₂CH₂, *J* = 6,1 Hz); 6,67 (s, 1H); 6,88 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz); 7,55 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz); 8,37 (s, 2H); 8,97 (s, 1H); ¹³C NMR (125,7 MHz; DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 21,4; 25,8; 46,7; 55,4; 112,7; 114,0; 122,6; 126,2; 126,4; 127,9; 133,9; 141,0; 148,5; 157,4; IR (gyémánt ATR) ν = 594; 1155; 1342; 1522 cm⁻¹.

1-(3,5-Bisz(trifluormetil)fenilszulfonil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (105)

világosbarna por; 49% hozam; o.p.: 77–79 °C; C₁₈H₁₅F₆NO₃S; ¹H NMR (500 MHz; DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,50 (p, 2H, NCH₂CH₂CH₂, *J* = 6,2 Hz); 2,19 (t, 2H, NCH₂CH₂CH₂, *J* = 6,4 Hz); 3,70 (s, 3H, CH₃); 3,78 (t, 2H, NCH₂CH₂CH₂, *J* = 6,1 Hz); 6,65 (s, 1H); 6,86 (d, 1H; *J* = 8,8 Hz); 7,54 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz); 7,91 (s, 2H); 8,48 (s, 1H); ¹³C NMR (125,7 MHz; DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 21,0; 25,7; 46,7; 55,3; 112,6; 113,7; 126,0; 126,4; 127,2; 128,0; 131,3; 131,6; 133,8; 140,9; 157,4; IR (gyémánt ATR) ν = 1109; 1126; 1128; 1136 cm⁻¹.

1-(3,5-Diklórfenilszulfonil)-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (106)

sötétbarna por; 44% hozam; o.p.: 94–95 °C; C₁₅H₁₃Cl₂NO₂S; ¹H NMR (500 MHz; DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,63 (p, 2H, NCH₂CH₂CH₂, *J* = 6,1 Hz); 2,43 (t, 2H, NCH₂CH₂CH₂, *J* = 6,5 Hz); 3,80 (t, 2H, NCH₂CH₂CH₂, *J* = 6,0 Hz); 7,09–7,15 (m, 2H); 7,21 (t, 1H, *J* = 7,2 Hz); 7,52 (s, 2H); 7,56 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz); 7,97 (s, 1H); ¹³C NMR (125,7 MHz; DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 21,5; 25,9; 46,6; 123,9; 125,2; 125,5; 126,5; 129,5; 131,2; 133,0; 135,3; 135,6; 141,8; IR (gyémánt ATR) ν = 733; 760; 1157; 1342 cm⁻¹.

1-(2,4,5-Triklórfenilszulfonil)-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (107)

sötétbarna por; 48% hozam; o.p.: 102–103 °C; C₁₅H₁₂Cl₃NO₂S; ¹H NMR (500 MHz; DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,80 (p, 2H, NCH₂CH₂CH₂, *J* = 5,9 Hz); 2,70 (t, 2H, NCH₂CH₂CH₂, *J* = 6,6 Hz); 3,81 (t, 2H, NCH₂CH₂CH₂, *J* = 5,9 Hz); 7,05 (t, 1H, *J* = 7,2 Hz); 7,07–7,15 (m, 2H); 7,26 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz); 7,12 (s, 1H); 8,17 (s, 1H); ¹³C NMR (125,7 MHz; DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 22,2; 26,1; 46,4; 122,4; 124,7; 126,3; 129,5; 130,1; 130,3; 131,1; 132,3; 133,8; 136,2; 137,2; 137,6.

***N*-(2-(2,4-Dinitrofenilszulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-5-il)-4-fluorbenzamid (116)**

krémszínű por; 46% hozam; C₂₂H₁₇FN₄O₇S; ¹H NMR (500 MHz; DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2,68 (t, 2H, CH₂NCH₂CH₂, *J* = 5,2 Hz); 3,53 (t, 2H, CH₂NCH₂CH₂, *J* = 5,6 Hz); 4,32 (s, 2H, CH₂NCH₂CH₂); 6,38 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz); 6,54 (d, 1H, *J* = 7,7 Hz); 6,89 (t, 1H, *J* = 7,7 Hz); 7,43 (d, 1H, *J* = 9,6 Hz); 7,97 (d, 2H, *J* = 5,6 Hz); 7,99 (d, 2H, *J* = 5,9 Hz); 8,23 (d, 1H, *J* = 9,7 Hz); 8,28 (s, 1H); 8,59 (s, 1H; NH); ¹³C NMR (125,7 MHz; DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 23,0; 45,8; 48,6; 112,5; 114,1; 115,8; 118,1; 118,7; 123,6; 126,5; 126,6; 128,1; 129,6; 132,0; 133,0; 136,4; 146,0; 148,4.

***N*-(2-(2,4-Dinitrofenilszulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-5-il)-2,6-difluorbenzamid (117)**

barna por; 40% hozam; C₂₂H₁₆F₂N₄O₇S; ¹H NMR (500 MHz; DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2,68 (t, 2H, CH₂NCH₂CH₂, *J* = 5,3 Hz); 3,54 (t, 2H, CH₂NCH₂CH₂, *J* = 4,7 Hz); 4,35 (s, 2H, CH₂NCH₂CH₂); 6,39 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz); 6,54 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz); 6,89 (t, 1H, *J* = 7,6 Hz); 7,44 (d, 1H, *J* = 9,5 Hz); 7,56–7,65 (m, 3H); 8,24 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz); 8,29 (s, 1H); 8,61 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (125,7 MHz; DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 23,1; 45,8; 48,6; 112,3; 112,5; 114,1; 118,1; 118,7; 123,6; 126,6; 128,1; 129,8; 133,0; 133,8; 133,9; 134,7; 136,0; 136,4; 146,0; 148,4.

***N*-(2-(2,4-Dinitrofenilszulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-5-il)-2,3,4,5,6-pentafluorbenzamid (118)**

barna por; 61% hozam; C₂₂H₁₃F₅N₄O₇S; ¹H NMR (500 MHz; DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2,58 (t, 2H, CH₂NCH₂CH₂, *J* = 5,6 Hz); 3,54 (t, 2H, CH₂NCH₂CH₂, *J* = 5,0 Hz); 4,33 (s, 2H, CH₂NCH₂CH₂); 6,29 (d, 1H, *J* = 7,2 Hz); 6,37 (d, 1H, *J* = 7,4 Hz); 6,52 (t, 1H, *J* = 7,7 Hz); 7,45 (d, 1H, *J* = 9,4 Hz); 8,24 (d, 1H, *J* = 9,2 Hz); 8,28 (s, 1H); 8,60 (s, 1H, NH); ¹³C NMR

(125,7 MHz; DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 23,0; 45,8; 48,6; 112,5; 114,0; 117,6; 118,0; 118,7; 123,6; 126,5; 128,0; 129,0; 133,0; 133,9; 136,0; 136,0; 136,4; 146,0; 146,3; 148,4.

***N*-(2-(2,4-Dinitrofenilszulfonil)-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-5-il)-3,5-dinitrobenzamid (119)**

sárgásbarna por; 42% hozam; C₂₂H₁₆N₆O₁₁S; ¹H NMR (500 MHz; DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2,64 (t, 2H, CH₂NCH₂CH₂, *J* = 5,3 Hz); 3,52 (t, 2H, CH₂NCH₂CH₂, *J* = 5,3 Hz); 4,30 (s, 2H, CH₂NCH₂CH₂); 6,35 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz); 6,48 (d, 1H, *J* = 7,7 Hz); 6,85 (t, 1H, *J* = 7,7 Hz); 7,44 (d, 1H, *J* = 9,2 Hz); 8,23 (d, 1H, *J* = 9,6 Hz); 8,27 (s, 1H); 8,79 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (125,7 MHz; DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 22,9; 48,6; 51,7; 118,0; 118,9; 122,4; 123,6; 126,5; 128,0; 128,1; 128,4; 128,7; 132,8; 132,9; 136,0; 136,3; 146,0; 147,7; 148,1; 148,3.

***N*-(2-(2,4-Dinitrofenilszulfonil)-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-5-il)-fahéjamid (120)**

fehér por; 43% hozam; o.p.: elbomlott, 123 °C; C₂₄H₂₀N₄O₇S; ¹H NMR (500 MHz; DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2,80 (t, 2H, CH₂NCH₂CH₂, *J* = 5,2 Hz); 3,63 (t, 2H, CH₂NCH₂CH₂, *J* = 4,6 Hz); 4,55 (s, 2H, CH₂NCH₂CH₂); 6,92 (d, 1H); 7,05 (d, 1H, *J* = 7,3 Hz); 7,21 (t, 1H, *J* = 7,7 Hz); 7,37–7,48 (m, 4H); 7,52–7,65 (m, 3H); 8,35 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz); 8,55 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz); 8,96 (s, 1H); 9,52 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (125,7 MHz; DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 24,5; 43,1; 46,9; 120,2; 122,0; 123,3; 126,2; 127,0; 127,3; 127,7; 129,0; 129,8; 132,1; 132,4; 134,8; 135,4; 136,2; 140,3; 147,6; 150,1; 163,7.

***N*-(2-(2,4-Dinitrofenilszulfonil)-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-5-il)-piperidin-1-karboxamid (121)**

barna olaj; 55% hozam; C₂₁H₂₃N₅O₇S; MS (ESI) *m/z* = 489 [M]⁺.

***N*-(2-(2,4-Dinitrofenilszulfonil)-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-5-il)-adamantán-1-karboxamid (122)**

fehér por; 54% hozam; o.p.: 260 °C felett; C₂₆H₂₈N₄O₇S; ¹H NMR (500 MHz; DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,60–1,73 (m, 6H, CH₂); 1,81–1,90 (m, 6H, CH₂); 1,96–2,03 (m, 3H, CH); 2,67 (t, 2H, CH₂NCH₂CH₂, *J* = 5,5 Hz); 3,58 (t, 2H, CH₂NCH₂CH₂, *J* = 5,7 Hz); 4,53 (s, 2H, CH₂NCH₂CH₂); 7,00–7,08 (m, 2H); 7,17 (t, 1H, *J* = 7,7 Hz); 8,31 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz); 8,53 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz); 8,78 (s, 1H); 8,95 (s, 1H, NH); IR (gyémánt ATR) ν = 1369; 1531; 1638; 3294 cm⁻¹.

3-(2-(2,4-Dinitrofenilszulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-5-ilkarbamoil)-2-oxoimidazolidin-1-szulfonil klorid (123)

fehér por; 46% hozam; o.p.: 236–238 °C; C₁₉H₁₇ClN₆O₁₀S₂; ¹H NMR (500 MHz; DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2,67–2,82 (m, 2H, CH₂NCH₂CH₂); 3,38 (s, 3H, CH₃); 3,61–3,73 (m, 2H, CH₂NCH₂CH₂); 3,85 (s, 4H, CH₂); 4,53 (s, 2H, CH₂NCH₂CH₂); 7,00 (t, 1H, *J* = 6,5 Hz); 7,22 (t, 1H, *J* = 6,5 Hz); 7,72 (d, 1H, *J* = 7,1 Hz); 8,35 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz); 8,55 (d, 1H, *J* = 7,4 Hz); 8,95 (s, 1H); 9,72 (s, 1H; NH); ¹³C NMR (125,7 MHz; DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 23,9; 40,9; 42,9; 46,9; 120,0; 120,2; 122,4; 124,1; 126,6; 127,1; 132,1; 132,6; 135,4; 135,5; 147,6; 149,4; 150,1; 153,5; IR (gyémánt ATR) ν = 1344; 1522; 1527; 1695; 3373 cm⁻¹.

2-Amino-6-(3-nitrofenilszulfonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-3-karbonitril (145)

barna por; 58% hozam; o.p.: 187–190 °C; C₁₄H₁₂N₄O₄S₂; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2,39 (t, 2 H, *J* = 5,4 Hz, CH₂NCH₂CH₂); 3,44 (t, *J* = 5,8 Hz, CH₂NCH₂CH₂); 4,15 (s, CH₂NCH₂CH₂); 7,12 (s, NH₂); 7,88 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 ArH); 8,42 (t, *J* = 1,7 Hz, 1 ArH); 8,22 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 ArH); 8,49 (dd, *J* = 8,2 Hz, 1,5 Hz, 1 ArH); ¹³C NMR (125,7 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 23,6; 42,8; 44,0; 82,3; 111,4; 115,5; 122,0; 127,8; 129,5; 131,5; 133,2; 138,7; 148,0; 164,0; MS (APCI) *m/z* = 365 [(M+H)⁺].

2-Amino-6-(4-nitrofenilszulfonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-3-karbonitril (146)

barna por; 10% hozam; o.p.: 110–112 °C; C₁₄H₁₂N₄O₄S₂; ¹H NMR (500 MHz, DMSO): δ [ppm] = 2,39 – 2,46 (m, CH₂NCH₂CH₂); 3,42 (t, *J* = 5,1 Hz, CH₂NCH₂CH₂); 4,12 (s, CH₂NCH₂CH₂); 7,14 (s, NH₂); 8,05 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 ArH); 8,4 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 ArH); ¹³C NMR (125,7 MHz, DMSO): δ [ppm] = 23,8; 42,8; 43,9; 82,4; 111,3; 115,5; 128,8; 129,6; 142,5; 150,0; 164,0; MS (APCI) *m/z* = 365 [(M+H)⁺].

***N*-(4-(2-Amino-3-ciano-4,5-dihidrotieno[2,3-*c*]piridin-6(7*H*)-ilszulfonil)fenil)acetamid (147)**

barna por; 18% hozam; o.p.: 135–137 °C; C₁₆H₁₆N₄O₃S₂; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2,05 (s, CH₃); 2,39–2,44 (m, CH₂NCH₂CH₂); 3,26 (t, *J* = 5,5 Hz, CH₂NCH₂CH₂); 3,97 (s, CH₂NCH₂CH₂); 7,11 (s, NH₂); 7,69 (d, *J* = 8,7 Hz, 2 ArH), 7,77 (d, *J* = 8,7 Hz, 2 ArH); 10,33 (s, NH); ¹³C NMR (125,7 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 24,0; 24,2; 42,8; 44,0;

82,4; 111,5; 115,7; 118,7; 128,5; 129,6; 129,8; 143,5; 163,9; 169,1; MS (APCI) $m/z = 377$ $[(M+H)^+]$.

2-Amino-6-(2,4-difluorfenilszulfonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-3-karbonitril (148)

barna por; 58% hozam; o.p.: 138–140 °C; $C_{14}H_{11}F_2N_3O_2S_2$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,39 (t, $J = 5,4$ Hz, $CH_2NCH_2CH_2$); 3,49 (t, $J = 5,2$ Hz, $CH_2NCH_2CH_2$), 4,16 (s, $CH_2NCH_2CH_2$); 7,15 (s, NH_2); 7,30 (t, $J = 8,2$ Hz, 1 ArH); 7,54 (t, $J = 9,8$ Hz, 1 ArH); 7,9 (dd, $J = 14,8$ Hz, 8,1 Hz, 1 ArH); ^{13}C NMR (125,7 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 23,9; 42,5; 43,6; 82,4; 106,3 (t, $J = 26,5$ Hz); 111,6; 112,6 (d, $J = 22,2$ Hz); 115,6; 122,5 (d, $J = 12,7$ Hz); 129,6; 132,7 (d, $J = 10,6$ Hz); 159,1 (dd, $J = 256,4$ Hz, 13,6 Hz); 164,0; 165,3 (dd, $J = 254,9$ Hz, 11,8 Hz).

2-Amino-6-(3,5-difluorfenilszulfonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-3-karbonitril (149)

világosbarna por; 74% hozam; o.p.: 100–103 °C; $C_{14}H_{11}F_2N_3O_2S_2$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,42 (t, $J = 5,3$ Hz, $CH_2NCH_2CH_2$); 3,43 (t, $J = 5,8$ Hz, $CH_2NCH_2CH_2$); 4,13 (s, $CH_2NCH_2CH_2$); 7,14 (s, NH_2); 7,50–7,56 (m, 2 ArH); 7,60–7,70 (m, 1 ArH); ^{13}C NMR (125,7 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 23,7; 42,9; 44,0; 82,4; 109,0 (t, $J = 25,8$ Hz); 111,1 (dd, $J = 28,6$ Hz, 7,5 Hz); 111,4; 115,6; 129,5; 140,3 (t, $J = 8,3$ Hz); 162,3 (dd, $J = 251,8$ Hz, 12,4 Hz); 163,9.

2-Amino-6-(3,5-diklórfenilszulfonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-3-karbonitril (150)

barna por; 65% hozam; o.p.: 92–95 °C; $C_{14}H_{11}Cl_2N_3O_2S_2$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,39 (t, $J = 5,4$ Hz, $CH_2NCH_2CH_2$); 3,46 (t, $J = 5,7$ Hz, $CH_2NCH_2CH_2$); 4,16 (s, $CH_2NCH_2CH_2$); 7,13 (s, NH_2); 7,77 (d, $J = 1,7$ Hz, 2 ArH); 7,96 (t, $J = 1,6$ Hz, 1 ArH); ^{13}C NMR (125,7 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 23,6; 42,8; 44,1; 82,4; 111,5; 115,5; 125,7; 129,5; 132,8; 135,3; 140,4; 163,9; MS (APCI) $m/z = 388$ $[(M+H)^+]$.

2-Amino-6-(3,5-dimetilfenilszulfonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-3-karbonitril (151)

sárga por; 63% hozam; o.p.: 127–130 °C; $C_{16}H_{17}N_3O_2S_2$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,32 (s, 2 CH_3); 2,38 (t, $J = 5,5$ Hz, $CH_2NCH_2CH_2$); 3,32 (t, $J = 5,8$ Hz, $CH_2NCH_2CH_2$); 4,03 (s, $CH_2NCH_2CH_2$); 7,11 (s, NH_2); 7,29 (s, 1 ArH); 7,36 (s, 2 ArH); ^{13}C

NMR (125,7 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 20,7; 23,8; 42,9; 44,1; 82,5; 111,7; 115,6; 124,7; 129,7; 134,5; 136,6; 139,0; 163,9; MS (APCI) *m/z* = 348 [(M+H)⁺].

2-Amino-6-(2,3,5,6-tetrametilfenilszulfonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-3-karbonitril (152)

sárga por; 72% hozam; o.p.: 123–125 °C; C₁₈H₂₁N₃O₂S₂; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2,23 (s, 2 CH₃); 2,42 (s, 2 CH₃); 2,43–2,46 (m, CH₂NCH₂CH₂); 3,38 (t, CH₂NCH₂CH₂, *J* = 5,4 Hz); 4,05 (s, CH₂NCH₂CH₂); 7,15 (s, NH₂); 7,28 (s, 1 ArH); ¹³C NMR (125,7 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 17,4; 20,6; 26,1; 41,5; 42,4; 107,1; 110,6; 129,1; 135,7; 135,8; 135,9; 136,0; 160,0; 167,5; MS (APCI) *m/z* = 376 [(M+H)⁺].

2-Amino-6-(3,4-dimetoxifenilszulfonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-3-karbonitril (153)

bordó por; 87% hozam; o.p.: elbomlott, 92 °C; C₁₆H₁₇N₃O₄S₂; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2,38 (t, *J* = 5,7 Hz, CH₂NCH₂CH₂); 3,31 (t, *J* = 5,6 Hz, CH₂NCH₂CH₂); 3,80 (s, OCH₃); 3,82 (s, OCH₃); 4,02 (s, CH₂NCH₂CH₂); 7,10–7,17 (m, NH₂, 2 ArH); 7,36 (dd, *J* = 8,5 Hz, 1,9 Hz, 1 ArH); ¹³C NMR (125,7 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 23,8; 42,8; 44,1; 55,8; 55,9; 82,4; 109,8; 111,4; 111,7; 115,7; 121,2; 128,1; 129,6; 148,8; 152,6; 163,9; MS (APCI) *m/z* = 380 [(M+H)⁺].

2-Amino-6-(3-nitrofenilszulfonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-3-karboxamid (154)

barna por; 16% hozam; o.p.: 127–130 °C; C₁₄H₁₄N₄O₅S₂; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2,72 (t, *J* = 4,7 Hz, CH₂NCH₂CH₂); 3,33 (t, *J* = 5,3 Hz, CH₂NCH₂CH₂); 4,10 (s, CH₂NCH₂CH₂); 6,53 (s, NH₂); 6,95 (s, NH₂); 7,89 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 ArH); 8,22 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 ArH); 8,43 (s, 1 ArH); 8,50 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 ArH); ¹³C NMR (125,7 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 25,8; 43,3; 44,5; 107,0; 110,0; 122,1; 127,8; 128,7; 131,5; 133,3; 138,0; 148,1; 160,0; 167,4; MS (APCI) *m/z* = 383 [(M+H)⁺].

6-(4-Acetamidofenilszulfonil)-2-amino-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-3-karboxamid (155)

barna por; 45% hozam; C₁₆H₁₈N₄O₄S₂; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2,07 (s, CH₃); 2,72–2,79 (m, CH₂NCH₂CH₂); 3,15 (t, *J* = 4,8 Hz, CH₂NCH₂CH₂); 3,91 (s, CH₂NCH₂CH₂); 6,54 (s, NH₂); 6,96 (s, NH₂); 7,71 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 ArH); 7,79 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 ArH); 10,35 (s, NH); ¹³C NMR (125,7 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 24,2; 26,2; 43,4; 44,5;

107,0; 110,2; 118,7; 128,7; 128,8; 129,1; 143,6; 159,9; 167,5; 169,1; MS (APCI) $m/z = 395$ $[(M+H)^+]$.

2-Amino-6-(3,5-difluorfenilszulfonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-3-karboxamid (156)

barna por; 56% hozam; o.p.: elbomlott, 180 °C; $C_{14}H_{13}F_2N_3O_3S_2$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,75 (t, $J = 5,1$ Hz, $CH_2NCH_2CH_2$); 3,27–3,33 (m, $CH_2NCH_2CH_2$); 4,07 (s, $CH_2NCH_2CH_2$); 6,43 (s, NH_2); 6,96 (s, NH_2); 7,54 (d, $J = 4,3$ Hz, 2 ArH); 7,66 (t, $J = 9,1$ Hz, 1 ArH); ^{13}C NMR (125,7 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 25,9; 43,4; 44,5; 107,0; 109,6; 110,1; 111,2 (dd, $J = 28,4$ Hz, 7,2 Hz); 128,7; 139,6; 160,0; 162,4 (dd, $J = 251,1$ Hz, 11,7 Hz); 167,4; MS (APCI) $m/z = 374$ $[(M+H)^+]$.

2-Amino-6-(3,5-dimetilfenilszulfonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-3-karboxamid (157)

barna por; 59% hozam; o.p.: 128–130 °C; $C_{16}H_{17}N_3O_3S_2$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,34 (s, 2 CH_3); 2,73 (t, $J = 5,0$ Hz, $CH_2NCH_2CH_2$); 3,19 (t, $J = 5,3$ Hz, $CH_2NCH_2CH_2$); 3,96 (s, $CH_2NCH_2CH_2$); 6,54 (s, NH_2); 6,96 (s, NH_2); 7,31 (s, 1 ArH); 7,38 (s, 2 ArH); MS (APCI) $m/z = 366$ $[(M+H)^+]$.

2-Amino-6-(2,3,5,6-tetrametilfenilszulfonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-3-karboxamid (158)

barna por; 39% hozam; o.p.: 141–145 °C; $C_{18}H_{23}N_3O_3S_2$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,23 (s, 2 CH_3); 2,44 (s, 2 CH_3); 2,62–2,88 (m, $CH_2NCH_2CH_2$); 3,21–3,75 (m, $CH_2NCH_2CH_2$, $J = 5,4$ Hz); 4,05 (s, $CH_2NCH_2CH_2$); 6,57 (s, NH_2); 7,00 (s, NH_2); 7,29 (s, 1 ArH); ^{13}C NMR (125,7 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 17,4; 20,6; 24,1; 41,1; 42,1; 82,6; 112,1; 115,7; 129,9; 135,7; 135,8; 135,9; 136,0; 163,9; MS (APCI) $m/z = 394$ $[(M+H)^+]$.

1-(3-Klórpropil)-3-(3-ciano-6-(2,3,5,6-tetrametilfenilszulfonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-2-il)karbamid (160)

világosbarna por; 39% hozam; o.p.: 137–140 °C; $C_{22}H_{27}ClN_4O_3S_2$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,83–1,91 (m, $NHCH_2CH_2CH_2Cl$); 2,22 (s, 2 CH_3); 2,42 (s, 2 CH_3); 2,52–2,58 (m, $CH_2NCH_2CH_2$); 3,20–3,27 (m, $NHCH_2CH_2CH_2Cl$); 3,40–3,45 (m, $CH_2NCH_2CH_2$); 3,65 (t, $J = 6,2$ Hz, $NHCH_2CH_2CH_2Cl$); 4,18 (s, $CH_2NCH_2CH_2$); 6,89 (t, $J = 5,0$ Hz, NH); 7,28 (s, 1 ArH); 10,03 (s, NH); ^{13}C NMR (125,7 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] =

17,4; 20,6; 23,6; 32,2; 36,8; 41,2; 42,1; 42,9; 88,1; 114,4; 120,5; 128,5; 135,7; 135,9; 136,0; 151,6; 153,5; MS (APCI) $m/z = 495 [(M+H)^+]$.

1-(2-Klóretil)-3-(3-ciano-6-(2,3,5,6-tetrametilfenilszulfonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-2-il)karbamid (161)

krémszínű por; 37% hozam; o.p.: 136–140 °C; $C_{21}H_{25}ClN_4O_3S_2$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,22 (s, 2 CH₃); 2,42 (s, 2 CH₃); 2,43–2,46 (m, CH₂NCH₂CH₂); 2,52–2,58 (m, CH₂); 3,40–3,49 (m, CH₂NCH₂CH₂); 3,67 (t, $J = 5,5$ Hz; CH₂); 4,19 (s, CH₂NCH₂CH₂); 7,08 (t, $J = 4,9$ Hz; NH); 7,28 (s, 1 ArH); 10,23 (s, NH); ^{13}C NMR (125,7 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 17,4; 20,6; 23,6; 41,2; 41,5; 42,2; 44,3; 88,4; 114,3; 120,7; 128,6; 135,7; 135,9; 136,1; 151,4; 153,4; 162,0; MS (APCI) $m/z = 481 [(M+H)^+]$.

2-Klór-*N*-(3-ciano-6-(2,3,5,6-tetrametilfenilszulfonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-2-il)karbamid)acetamid (162)

sárgásbarna por; 46% hozam; o.p.: elbomlott, 150 °C; $C_{21}H_{23}ClN_4O_4S_2$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,23 (s, 2 CH₃); 2,42 (s, 2 CH₃); 2,60–2,65 (m, CH₂NCH₂CH₂); 3,43–3,48 (m, CH₂NCH₂CH₂); 4,26 (s, CH₂NCH₂CH₂); 4,45 (s, CH₂Cl); 7,29 (s, ArH); 11,38 (s, NH), 11,44 (s, NH); ^{13}C NMR (125,7 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 17,4; 20,6; 23,7; 41,1; 42,3; 43,3; 92,9; 113,3; 113,6; 123,5; 129,5; 129,8; 135,9; 136,1; 147,3; 164,9; 169,2; MS (APCI) $m/z = 495 [(M+H)^+]$.

((3-Ciano-6-((2,3,5,6-tetrametilfenil)szulfonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-2-il)karbamid)szulfamoid klorid (163)

sárgásbarna por; 53% hozam; o.p.: elbomlott, 129 °C; $C_{19}H_{21}ClN_4O_5S_3$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,23 (s, 2 CH₃); 2,43 (s, 2 CH₃); 2,57–2,51 (m, CH₂NCH₂CH₂); 3,47–3,39 (m, CH₂NCH₂CH₂); 4,18 (s, CH₂NCH₂CH₂); 7,29 (s, 1H); 7,90 (s, NH); ^{13}C NMR (125,7 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 17,4; 20,6; 24,0; 41,2; 42,5; 94,9; 115,5; 118,4; 130,7; 135,7; 135,8; 135,9; 136,1; 165,8; MS (APCI) $m/z = 517 [(M+H)^+]$.

Etoxikarbonil-3-(3-ciano-6-(2,3,5,6-tetrametilfenilszulfonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-2-il)tiokarbamid (164)

halvány rózsaszín por; 69% hozam; o.p.: 180–183 °C; $C_{22}H_{26}N_4O_4S_3$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,26 (t, $J = 6,6$ Hz, OCH₂CH₃); 2,22 (s, 2 CH₃); 2,43 (s, 2 CH₃); 2,60–2,72 (m, CH₂NCH₂CH₂); 3,40–3,53 (m, CH₂NCH₂CH₂); 4,20–4,34 (m, CH₂NCH₂CH₂; OCH₂CH₃); 7,28 (s, 1 ArH); 11,97 (s, NH); 13,16 (s, NH); ^{13}C NMR (125,7 MHz, DMSO-

d_6): δ [ppm] = 14,1; 17,4; 20,6; 23,5; 41,1; 42,3; 62,8; 95,9; 113,1; 123,9; 129,3; 135,6; 135,8; 135,9; 136,0; 148,6; 154,3; 175,0; MS (APCI) m/z = 507 [(M+H)⁺].

1-(3-Ciano-6-(2,3,5,6-tetrametilfenilszulfonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-2-il)-3-fenilkarbamid (165)

barna por; 44% hozam; o.p.: 127–130 °C; C₂₅H₂₆N₄O₃S₂; ¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,23 (s, 2 CH₃); 2,43 (s, 2 CH₃); 2,59 (t, J = 5,3 Hz, CH₂NCH₂CH₂); 3,44 (t, J = 5,4 Hz, CH₂NCH₂CH₂); 4,23 (s, CH₂NCH₂CH₂); 6,95 (t, J = 7,2 Hz, 2 ArH); 7,03 (t, J = 7,2 Hz, 1 ArH); 7,23–7,33 (m, 3 ArH); 9,22 (s, NH); 10,24 (s, NH); ¹³C NMR (125,7 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 17,4; 20,6; 23,7; 41,2; 42,2; 89,3; 114,3; 118,2; 118,4; 121,3; 121,5; 122,9; 128,8; 129,1; 135,9; 136,1; 138,4; 139,8; 150,6; 150,9; 152,6; MS (APCI) m/z = 495 [(M+H)⁺].

1-(2-Klóretil)-3-(3-ciano-6-((3,5-dimetilfenil)szulfonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-2-il)karbamid (166)

halványsárga por; 22% hozam; o.p.: 185–187 °C; C₁₉H₂₁ClN₄O₃S₂; ¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,33 (s, 2 CH₃); 2,52–2,56 (m, DMSO- d_6 jellel átlapolt, CH₂NCH₂CH₂); 3,38 (t, J = 6,0 Hz, CH₂NCH₂CH₂); 3,48 (q, J = 5,5 Hz, CH₂); 3,70 (t, J = 5,9 Hz, CH₂); 4,19 (s, CH₂NCH₂CH₂); 7,09 (t, J = 5,8 Hz, NH); 7,31 (s, 1 ArH); 7,40 (s, 2 ArH); 10,22 (s, NH); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 21,1; 23,7; 41,9; 43,3; 44,6; 44,8; 88,6; 114,7; 120,7; 125,2; 128,8; 134,9; 136,9; 139,4; 151,8; 153,8; MS (APCI) m/z = 453 [(M+H)⁺].

1-(3-Klórpropil)-3-(3-ciano-6-((3,5-dimetilfenil)szulfonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-2-il)karbamid (167)

bézs színű por; 34% hozam; o.p.: 149–151 °C; C₂₀H₂₃ClN₄O₃S₂; ¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,90 (t, J = 6,5 Hz, CH₂); 2,33 (s, 2 CH₃); 2,52–2,56 (m, DMSO- d_6 jellel átlapolt, CH₂NCH₂CH₂); 3,26 (q, J = 6,4 Hz, CH₂); 3,37 (t, J = 5,6 Hz, CH₂NCH₂CH₂); 3,67 (t, J = 6,4 Hz, CH₂); 4,18 (s, CH₂NCH₂CH₂); 6,90 (t, J = 5,8 Hz, NH); 7,31 (s, 1 ArH); 7,40 (s, 2 ArH); 10,03 (s, NH); ¹³C NMR (125,7 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 21,1; 23,7; 32,6; 37,3; 43,3; 44,5; 88,3; 114,8; 120,5; 125,2; 128,7; 134,9; 136,9; 139,4; 152,1; 153,9; MS (APCI) m/z = 467 [(M+H)⁺].

2-Klór-N-((3-ciano-6-((3,5-dimetilfenil)szulfonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-2-il)karbamoil)acetamid (168)

fehér por; 17% hozam; o.p.: 218–220 °C; C₁₉H₁₉ClN₄O₄S₂; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2,33 (s, 2 CH₃); 2,52–2,58 (m, DMSO-*d*₆ jellel átlapolt, CH₂NCH₂CH₂); 3,39 (t, *J* = 5,5 Hz, CH₂NCH₂CH₂); 4,21 (s, CH₂); 4,35 (s, CH₂); 7,30 (s, 1 ArH); 7,40 (s, 2 ArH); 12,02 (s, NH); ¹³C NMR (125,7 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 21,1; 23,8; 29,5; 43,4; 44,8; 125,2; 129,3; 135,0; 136,9; 139,4; MS (APCI) *m/z* = 467 [(M+H)⁺].

1-Butil-3-(3-ciano-6-((3,5-dimetilfenil)szulfonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-2-il)karbamid (33) (169)

bézs színű por; 47% hozam; o.p.: 183–185 °C; C₂₁H₂₆N₄O₃S₂; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,89 (t, *J* = 7,3 Hz, CH₃); 1,26–1,36 (m, CH₂); 1,37–1,47 (m, CH₂); 2,33 (s, 2 CH₃); 2,0–2,52 (m, DMSO-*d*₆ jellel átlapolt, CH₂NCH₂CH₂); 3,12 (q, *J* = 6,5 Hz; CH₂); 3,37 (t, *J* = 6,3 Hz, CH₂NCH₂CH₂); 4,18 (s, CH₂NCH₂CH₂); 6,79 (t, *J* = 5,6 Hz, NH); 7,31 (s, 1 ArH); 7,39 (s, 2 ArH); 9,97 (s, NH); ¹³C NMR (125,7 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 14,1; 19,9; 21,1; 23,7; 31,8; 39,4; 43,3; 44,5; 88,0; 114,8; 120,4; 125,2; 128,6; 134,9; 136,9; 139,4; 152,2; 153,8; MS (APCI) *m/z* = 447 [(M+H)⁺].

1-(3-Ciano-6-((3,5-dimetilfenil)szulfonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-2-il)-3-(4-fluorfenil)karbamid (170)

bézs színű por; 34% hozam; o.p.: elbomlott, 239 °C; C₂₃H₂₁FN₄O₃S₂; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2,34 (s, 2 CH₃); 2,56 (t, *J* = 5,4 Hz, CH₂NCH₂CH₂); 3,39 (t, *J* = 5,8 Hz, CH₂NCH₂CH₂); 4,23 (s, CH₂NCH₂CH₂); 7,17 (t, *J* = 8,8 Hz, 2 ArH); 7,31 (s, 1 ArH); 7,41 (s, 2 ArH); 7,47 (dd, *J* = 8,9, 4,8 Hz, 2 ArH); 9,24 (s, NH); 10,22 (s, NH); ¹³C NMR (125,7 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 21,1; 23,7; 43,3; 44,6; 89,6; 114,6; 116,1 (d, *J* = 22,2 Hz); 120,7 (d, *J* = 8,1 Hz); 121,3; 125,2; 129,0; 135,0; 135,2 (d, *J* = 2,2 Hz); 137,0; 139,4; 151,0; 151,4; 158,4 (d, *J* = 239,3 Hz); MS (APCI) *m/z* = 485 [(M+H)⁺].

1-(3-Ciano-6-((3,5-dimetilfenil)szulfonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-2-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)tiokarbamid (171)

fehér por; 29% hozam; o.p.: 170–172 °C; C₂₄H₂₁F₃N₄O₂S₃; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2,26 (s, 2 CH₃); 3,22 (t, *J* = 5,8 Hz; CH₂NCH₂CH₂); 3,46 (t, *J* = 5,9 Hz, CH₂NCH₂CH₂); 4,42 (s, CH₂NCH₂CH₂); 7,16 (s, 1 H); 7,21 (t, *J* = 7,9 Hz, 1 ArH); 7,28 (d, *J*

= 7,8 Hz, 1 ArH); 7,43 (s, 2 ArH); 7,92 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 ArH); 7,94 (s, 1 H); 8,42 (s, 1 H); MS (APCI) $m/z = 551 [(M+H)^+]$.

1-(3-Ciano-6-((3,5-dimetilfenil)sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-2-il)-3-(etoxikarbonil)tiokarbamid (172)

csontszínű por; 56% hozam; o.p.: 209–210 °C; $C_{20}H_{22}N_4O_4S_3$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,26 (t, $J = 7,2$ Hz, OCH_2CH_3); 2,33 (s, 2 CH_3); 2,59–2,55 (m, $CH_2NCH_2CH_2$); 3,40 (t, $J = 5,9$ Hz, $CH_2NCH_2CH_2$); 4,23 (q, $J = 7,2$ Hz, OCH_2CH_3); 4,26 (s, $CH_2NCH_2CH_2$); 7,31 (s, 1 ArH); 7,40 (s, 2 ArH); 11,00 (s, NH); 11,11 (s, NH); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 14,6; 21,1; 23,6; 43,2; 44,6; 62,9; 92,0; 113,8; 123,0; 125,2; 129,3; 135,0; 137,0; 139,4; 148,9; 150,0; 154,9; MS (APCI) $m/z = 479 [(M+H)^+]$.

9-((2,3,5,6-Tetrametilfenil)sulfonil)-2,3,8,9,10,11-hexahidroimidazo[1,2-*c*]pirido [4',3':4,5]tieno[3,2-*e*]pirimidin-5(6*H*)-on (173)

sárgásbarna por; 54% hozam; $C_{21}H_{24}N_4O_3S_2$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,23 (s, 2 CH_3); 2,42 (s, 2 CH_3); 2,53–2,62 (m, $CH_2NCH_2CH_2$); 3,44 (t, $CH_2NCH_2CH_2$, $J = 5,4$ Hz); 3,50 (t, $J = 7,7$ Hz, NCH_2CH_2N); 4,19 (s, $CH_2NCH_2CH_2$); 4,27 (t, $J = 7,5$ Hz, NCH_2CH_2N); 7,29 (s, 1 ArH); 7,69 (s, NH); ^{13}C NMR (125,7 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 17,4; 20,6; 23,8; 37,4; 41,2; 42,1; 45,5; 61,7; 89,0; 115,5; 121,2; 129,4; 135,7; 135,9; 136,1; 150,1; 157,1.

10-((2,3,5,6-Tetrametilfenil)sulfonil)-3,4,9,10,11,12-hexahidro-2*H*-pirido[4',3':4,5]tieno [3,2-*e*]pirimido[1,2-*c*]pirimidin-6(7*H*)-on (174)

sárgásbarna por; 61% hozam; $C_{21}H_{24}N_4O_3S_2$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,90–2,03 (m, $NCH_2CH_2CH_2N$); 2,23 (s, 2 CH_3); 2,43 (s, 2 CH_3); 2,59 (t, $J = 5,2$ Hz, $CH_2NCH_2CH_2$); 3,19–3,23 (m, NCH_2CH_2N); 3,44 (t, $J = 5,3$ Hz, $CH_2NCH_2CH_2$); 3,95 (t, $J = 5,5$ Hz, NCH_2CH_2N); 4,21 (s, $CH_2NCH_2CH_2$); 7,29 (s, 1 ArH); 7,37 (s, NH); ^{13}C NMR (125,7 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 17,4; 20,6; 21,8; 23,9; 41,2; 42,2; 49,6; 95,5; 115,0; 124,7; 129,8; 135,7; 135,9; 136,1; 152,4; 153,5.

2-(2,6-Diizopropilfenil)-4,5,6-trifluor-7-morfolinoizindolin-1,3-dion (205a)

sárga por; o.p.: 146–148 °C; VRK: $R_f=0,31$ (Hexán izomerelegy/EtOAc 6:1); HPLC: Agilent 1100[®] (Phenomenex Gemini RP-18; $CH_3CN/víz$ 70:30; $v=1$ ml/perc; $\lambda=254$ nm; $t_r=8,7$ perc); Flash kromatográfia: CombiFlash[®] R_f (Hexán izomerelegy 100% 3 perc; Hexán izomerelegy/EtOAc 100-91%:0–9% 15 perc; Hexán izomerlelegegy/EtOAc 91:9 18 perc);

$C_{24}H_{25}F_3N_2O_3$; Elemanalízis: Számolt: C 64,56; H 5,64; N 6,27, Mért: C 67,56; H 5,64; N 6,28; 1H NMR (500 MHz; $CDCl_3$): δ [ppm] = 1,17 (t, J = 6,9 Hz, 4 CH_3); 2,67 (h, J = 7,3 Hz, 2 CH); 3,39–3,48 (m, 2 CH_2); 3,80–3,88 (m, 2 CH_2); 7,28 (d, J = 7,4 Hz, 2 ArH); 7,44 (t, J = 7,8 Hz, ArH); ^{13}C -NMR (126 MHz; $CDCl_3$): δ [ppm] = 23,5; 23,6; 29,0; 51,7; 51,8; 66,9; 114,2–114,4 (m); 114,6–114,9 (m); 123,7; 126,0; 130,0; 135,9 (d, J = 8,0 Hz); 140,2 (d, J = 11,6 Hz); 142,3 (d, J = 11,0 Hz); 143,3–143,7 (m); 145,4–145,8 (m); 146,2; 148,5 (dd, J = 261,1 Hz, 10,7 Hz); 162,8; 164,3; ^{19}F NMR (471 MHz, $DMSO-d_6$): δ (ppm) = -133,00 (d, J = 14,1 Hz); -143,81 (dd, J = 22,6 Hz, 6,1 Hz); -147,75 (dd, J = 22,1 Hz, 16,8 Hz); IR (ATR PRO ONE; ZnSe) ν = 1401; 1499; 1503; 1630; 1723; 1778; 2878; 2932; 2972 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z = 447 $[(M+H)^+]$.

2-(2,6-Diizopropilfenil)-4,5,7-trifluor-6-morfolinoizoindolin-1,3-dion (205b)

sárga por; o.p.: 105–107 °C; VRK: R_f =0,22 (Hexán izomerelegy/EtOAc 6:1); HPLC: Agilent 1100[®] (Phenomenex Gemini RP-18; $CH_3CN/víz$ 70:30; ν =1 ml/perc; λ =254 nm; t_r =8,1 perc); Flash kromatográfia: CombiFlash[®] R_f (Hexán izomerelegy 100% 3 perc; Hexán izomerelegy/EtOAc 100–91%:0–9% 15 perc; Hexán izomerelegy/EtOAc 91:9 18 perc); $C_{24}H_{25}F_3N_2O_3$; Elemanalízis: Számolt: C 64,56; H 5,64; N 6,27, Mért: C 67,57; H 5,66; N 6,26; 1H NMR (500 MHz; $CDCl_3$): δ [ppm] = 1,17 (t, J = 6,5 Hz, 4 CH_3); 2,68 (h, J = 7,2 Hz, 2 CH); 3,42–3,48 (m, 2 CH_2); 3,81–3,88 (m, 2 CH_2); 7,28 (d, J = 7,8 Hz, 2 ArH); 7,46 (t, J = 7,6 Hz, ArH); ^{13}C -NMR (126 MHz; $CDCl_3$): δ [ppm] = 23,6; 29,0; 29,3; 50,6; 66,7; 112,9–113,3 (m); 123,6; 125,7; 130,0; 135,4–135,6 (m); 144,6–145,0 (m); 146,8; 162,7; 163,7; ^{19}F NMR (471 MHz, $DMSO-d_6$): δ (ppm) = -124,12 (t, J = 14,9 Hz); -135,15–135,88 (m); -139,79 (dd, J = 20,5 Hz, 16,1 Hz); IR (ATR PRO ONE; ZnSe) ν = 1361; 1407; 1486; 1498; 1628; 1716; 1770; 2845; 2867; 2920; 2963 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z = 447 $[(M+H)^+]$.

2-(2,6-Diizopropifenil)-4,5,6-trifluor-7-(4-hidroxipiperidin-1-il)izoindolin-1,3-dion (206a)

sárga por; op.: 153–155 °C; VRK: R_f =0,10 (Hexán izomerelegy/EtOAc 4:1); HPLC: Agilent 1100[®] (Phenomenex Gemini RP-18; $CH_3CN/víz$ 70:30; ν =1 ml/perc; λ =254 nm; t_r = 5,5 perc); Flash kromatográfia: CombiFlash[®] R_f (Hexán izomerelegy 100% 3 perc; Hexán izomerelegy/EtOAc 100–88%:0–12% 15 perc; Hexán izomerelegy/EtOAc 88:12 18 perc); $C_{25}H_{27}F_3N_2O_3$; Elemanalízis: Számolt.: C 65,21; H 5,91; N 6,08, Mért: C 65,22; H 5,90; N 6,08; 1H NMR (500 MHz; $CDCl_3$): δ [ppm] = 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 4 CH_3); 1,70–1,82 (m, CH_2); 1,98–2,08 (m, CH_2); 2,67 (h, 2 CH); 3,31 (t, J = 10,9 Hz, CH_2); 3,49–3,60 (m, CH_2); 3,85–3,94 (m, CH); 7,28 (d, J = 9,7 Hz, 2 ArH); 7,44 (t, J = 7,8 Hz, ArH); ^{13}C -NMR (126

MHz; CDCl₃): δ [ppm] = 23,5; 23,6; 28,9; 34,4; 49,2; 49,3; 66,7; 114,1; 114,6 (d, J = 8,0 Hz); 123,6; 126,1; 129,9; 136,6 (d, J = 8,0 Hz); 141,1 (dd, J = 265,4 Hz, 12,5 Hz); 143,2–145,8 (m); 146,8; 149,7 (dd, J = 259,2 Hz, 10,7 Hz); 162,9; 164,4; ¹⁹F NMR (471 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = -132,65 (d, J = 1,5 Hz); -144,55 (dd, J = 22,6 Hz, 5,6 Hz); -148,03 (dd, J = 22,1 Hz, 17,1 Hz); IR (ATR PRO ONE; ZnSe) ν = 1456; 1504; 1713; 1766; 2870; 2928; 2960; 3268 cm⁻¹; MS (ESI) m/z = 461 [(M+H)⁺].

2-(2,6-Diizopropilfenil)-4,5,7-trifluor-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)izindolin-13-dion (206b)

halványsárga por, szilárd; o.p.: 177–179 °C; VRK: R_f =0,06 (Hexán izomerelegy/EtOAc 4:1); HPLC: Agilent 1100[®] (Phenomenex Gemini RP-18; CH₃CN/víz 70:30; ν =1 ml/perc; λ =254 nm; t_r = 5,2 perc); Flash kromatográfia: CombiFlash[®] R_f (Hexán izomerelegy 100% 3 perc; Hexán izomerelegy/EtOAc 100–88%:0–12% 15 perc; Hexán izomerelegy/EtOAc 88:12 18 perc); C₂₅H₂₇F₃N₂O₃; Elemanalízis: Számolt: C 65,21; H 5,91; N 6,08, Mért: C 65,23; H 5,90; N 6,08; ¹H NMR (500 MHz; CDCl₃): δ [ppm] = 1,16 (d, J = 6,9 Hz, 4 CH₃); 1,66–1,75 (m, CH₂); 1,98–2,05 (m, CH₂); 2,68 (h, 2 CH); 3,28 (t, J = 10,6 Hz, CH₂); 3,57–3,65 (m, CH₂); 3,89–3,98 (m, CH); 7,27 (d, J = 7,9 Hz, 2 ArH); 7,45 (t, J = 7,8 Hz, ArH); ¹³C-NMR (126 MHz; CDCl₃): δ [ppm] = 23,6; 28,9; 34,3; 48,0; 66,4; 108,4 (d, J = 10,7 Hz); 112,9 (d, J = 11,8 Hz); 123,6; 125,8; 130,0; 136,3–136,8 (m); 143,8 (dd, J = 266,4 Hz, 5,9 Hz); 146,6–146,8 (m); 146,9; 147,0–147,4 (m); 148,7–148,9 (m); 149,0–149,9 (m); 162,9; 163,4; ¹⁹F NMR (471 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = -124,18 (t, J = 15,2 Hz); -136,05 (dd, J = 18,6 Hz, 17,6 Hz); -139,82 (dd, J = 20,6 Hz, 15,9 Hz); IR (ATR PRO ONE; ZnSe) ν = 1483; 1701; 1758; 2853; 2910; 2960; 3236 cm⁻¹; MS (ESI) m/z = 461 [(M+H)⁺].

2-(2,6-Diizopropilfenil)-4-(etilamino)-5,6,7-trifluorizindolin-1,3-dion (207a)

Narancssárga por; o.p.: 147–149 °C; VRK: R_f =0,57 (Hexán izomerelegy/EtOAc 6:1); HPLC: Agilent 1100[®] (Phenomenex Gemini RP-18; CH₃CN/víz 70:30; ν =1 ml/perc; λ =254 nm; t_r = 17,0 perc); Flash kromatográfia: CombiFlash[®] R_f (Hexán izomerelegy 100% 3 perc; Hexán izomerelegy/EtOAc 100–94%:0–6% 15 perc; Hexán izomerelegy/EtOAc 94:6 18 perc); C₂₂H₂₃F₃N₂O₂; Elemanalízis: Számolt: C 65,34; H 5,73; N 6,93, Mért: C 65,35; H 5,72; N 6,92; ¹H NMR (500 MHz; CDCl₃): δ [ppm] = 1,17 (d, J = 6,8 Hz, 4 CH₃); 1,32 (t, J = 7,2 Hz, CH₃); 2,69 (h, J = 6,8 Hz, 2 CH); 3,55–3,63 (m, CH₂); 6,35–6,40 (m, NH); 7,28 (d, J = 7,8 Hz, 2 ArH); 7,45 (t, J = 7,8 Hz, ArH); ¹³C-NMR (126 MHz; CDCl₃): δ [ppm] = 15,7; 23,5; 23,6; 28,9; 39,4; 39,5; 104,9 (d, J = 10,0 Hz); 112,7–113,0 (m); 123,6; 125,7; 129,9; 134,9 (d,

$J = 10,0$ Hz); 137,9 (dd, $J = 263,0$ Hz, 15,0 Hz); 142,6–142,9 (m); 144,2–145,0 (m); 146,3–146,8 (m); 147,0; 163,1; 168,0; ^{19}F NMR (471 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = -142,16 (d, $J = 15,1$ Hz); -148,55 (dd, $J = 22,0$ Hz, 15,7 Hz); -149,74 (t, $J = 30,6$ Hz); IR (ATR PRO ONE; ZnSe) $\nu = 1460$; 1496; 1512; 1702; 1720; 1766; 1779; 2872; 2932; 2971; 3370 cm^{-1} ; MS (ESI) $m/z = 405$ $[(M+H)^+]$. A molekulaszervezet egykristályból röntgenkristallográfiával meghatározott. A röntgendiffrakciós vizsgálat eredményei a CCDC 1843621-1843622 adatbázis-azonosítószám alatt találhatók meg.

2-(2,6-Diizopropilfenil)-5-(etilamino)-4,6,7-trifluorizoindolin-1,3-dion (207b)

halványsárga por; o.p.: 169–171 °C; VRK: $R_f=0,33$ (Hexán izomerelegy/EtOAc 6:1); HPLC: Agilent 1100[®] (Phenomenex Gemini RP-18; CH₃CN/víz 70:30; $v=1$ ml/perc; $\lambda=254$ nm; $t_r=9,4$ perc); Flash kromatográfia: CombiFlash[®] R_f (Hexán izomerelegy 100% 3 perc; Hexán izomerelegy/EtOAc 100–94%:0–6% 15 perc; Hexán izomerelegy/EtOAc 94:6 18 perc); C₂₂H₂₃F₃N₂O₂; Elemanalízis: Számolt: C 65,34; H 5,73; N 6,93, Mért: C 65,34; H 5,71; N 6,92; ^1H NMR (500 MHz; CDCl₃): δ [ppm] = 1,17 (d, $J = 6,8$ Hz, 4 CH₃); 1,32 (t, $J = 7,2$ Hz, CH₃); 2,71 (m, 2 CH); 3,48–3,83 (m, CH₂); 4,39–4,58 (m, NH); 7,27 (d, $J = 7,8$ Hz, 2 ArH); 7,45 (t, $J = 7,8$ Hz, ArH); ^{13}C -NMR (126 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 15,8; 23,6; 28,9; 39,9; 103,4 (d, $J = 11,0$ Hz); 113,0 (d, $J = 12,0$ Hz); 123,5; 125,9; 129,9; 133,7–134,1 (m); 141,2–141,8 (m); 143,8 (dd, $J = 264,0$ Hz; 13,5 Hz); 143,3–143,8 (m); 146,9; 163,2; 163,5; ^{19}F NMR (471 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = -133,29 (dd, $J = 18,7$ Hz, 15,1 Hz); -141,01 (dd, $J = 20,2$ Hz, 14,0 Hz); -148,82 (t, $J = 20,3$ Hz); IR (ATR PRO ONE; ZnSe) $\nu = 1501$; 1701; 1753; 2836; 2930; 2972; 3368 cm^{-1} ; MS (ESI) $m/z = 405$ $[(M+H)^+]$. A molekulaszervezet egykristályból röntgenkristallográfiával meghatározott. A röntgendiffrakciós vizsgálat eredményei a CCDC 1843621-1843622 adatbázis-azonosítószám alatt találhatók meg.

4-(Ciklopentilamino)-2-(2,6-diizopropilfenil)-5,6,7-trifluorizoindolin-1,3-dion (208a)

Sárga por; o.p.: 118–120 °C; VRK: $R_f=0,69$ (Hexán izomerelegy:EtOAc 6:1); HPLC: Agilent 1100[®] (Phenomenex Gemini RP-18; CH₃CN/víz 80:20; $v=1$ ml/perc; $\lambda=254$ nm; $t_r=15,8$ perc); Flash kromatográfia: CombiFlash[®] R_f (Hexán izomerelegy 100% 3 perc; Hexán izomerelegy/EtOAc 100–98%:0–2% 15 perc; Hexán izomerelegy/EtOAc 98:2 18 perc); C₂₅H₂₇F₃N₂O₂; Elemanalízis: Számolt: C 67,55; H 6,12; N 6,30, Mért: C 67,52; H 6,12; N 6,31; ^1H NMR (500 MHz; CDCl₃): δ [ppm] = 1,17 (dd, $J = 6,8$ Hz, 2,2 Hz, 4 CH₃); 1,54–1,71 (m, 2 CH₂); 1,72–1,83 (m, CH₂); 1,98–2,10 (m, CH₂); 2,69 (h, 2 CH); 4,23–4,34 (m, CH); 6,43 (d, $J = 7,4$ Hz, NH); 7,27 (d, $J = 7,9$ Hz, 2 ArH); 7,45 (t, $J = 7,8$ Hz, ArH); ^{13}C -NMR

(126 MHz; CDCl₃): δ [ppm] = 23,0; 23,5; 23,6; 28,9; 34,2; 55,9; 56,0; 105,1 (d, J = 8,0 Hz); 112,7–113,1 (m); 123,6; 125,7; 129,9; 134,5 (d, J = 9,0 Hz); 137,9 (dd, J = 263,0 Hz, 15,0 Hz); 142,3–142,8 (m); 144,1–144,8 (m); 146,2–146,7 (m); 146,9; 163,1; 168,0; ¹⁹F NMR (471 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = -140,64 (d, J = 15,3 Hz); -148,18 (dd, J = 22,0 Hz, 16,0 Hz); -148,59 (d, J = 22,2 Hz); IR (ATR PRO ONE; ZnSe) ν = 1467; 1483; 1504; 1613; 1650; 1700; 1768; 2870; 2929; 2962; 3350 cm⁻¹; MS (ESI) m/z = 445 [(M+H)⁺].

5-(Ciklopentilamino)-2-(2,6-diizopropilfenil)-4,6,7-trifluorizoindolin-1,3-dion (208b)

Halványsárga por; o.p.: 164–167 °C; VRK: R_f =0,45 (Hexán izomerelegy/EtOAc=6:1); HPLC: Agilent 1100[®] (Phenomenex Gemini RP-18; CH₃CN/víz 80:20; ν =1 ml/perc; λ =254 nm; t_r =7,4 perc); Flash kromatográfia: CombiFlash[®] R_f (Hexán izomerelegy 100% 3 perc; Hexán izomerelegy/EtOAc 100–98%:0–2% 15 perc; Hexán izomerelegy/EtOAc 98:2 18 perc); C₂₅H₂₇F₃N₂O₂; Elemanalízis: Számolt: C 67,55; H 6,12; N 6,30, Mért: C 67,54; H 6,11; N 6,29; ¹H NMR (500 MHz; CDCl₃): δ [ppm] = 1,17 (d, J = 6,8 Hz, 4 CH₃); 1,51–1,63 (m, CH₂); 1,64–1,85 (m, 2 CH₂); 2,04–2,15 (m, CH₂); 2,71 (h, 2 CH); 4,30–4,43 (m, NH, CH); 7,27 (d, J = 7,8 Hz, 2 ArH); 7,45 (t, J = 7,8 Hz, ArH); ¹³C-NMR (126 MHz; CDCl₃): δ [ppm] = 23,2; 23,6; 28,9; 34,3; 56,2; 113,1 (d, J = 12,0 Hz); 123,5; 126,0; 133,4–133,7 (m); 141,1–141,4 (m); 143,1–143,5 (m); 144,7–145,0 (m); 146,9; 163,2; 163,5; ¹⁹F NMR (471 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = -131,74 (dd, J = 17,2 Hz, 16,2 Hz); -140,87 (dd, J = 20,4 Hz, 14,0 Hz); -147,02 (t, J = 20,2 Hz); IR (ATR PRO ONE; ZnSe) ν = 1432; 1474; 1630; 1689; 2868; 2912; 2953; 3420 cm⁻¹; MS (ESI) m/z = 445 [(M+H)⁺].

2-(2,6-Diizopropilfenil)-4,5,6-trifluor-7-((2-hidroxietil)(metil)amino)izoindolin-1,3-dion (209a)

Sárga por; o.p.: 127–130 °C; VRK: R_f =0,18 (Hexán izomerelegy/EtOAc 4:1); HPLC: Agilent 1100[®] (Phenomenex Gemini RP-18; CH₃CN/víz 70:30; ν =1 ml/perc; λ =254 nm; t_r =5,5 perc); Flash kromatográfia: CombiFlash[®] R_f (Hexán izomerelegy 100% 3 perc; Hexán izomerelegy/EtOAc 100–85%:0–15% 15 perc; Hexán izomerelegy/EtOAc 85:15 18 perc); C₂₃H₂₅F₃N₂O₃; Elemanalízis: Számolt: C 63,59; H 5,80; N 6,45, Mért: C 63,57; H 5,81; N 6,46; ¹H NMR (500 MHz; CDCl₃): δ [ppm] = 1,15 (d, J = 6,8 Hz, 2 CH₃); 1,18 (d, J = 6,8 Hz, 2 CH₃); 2,65 (h, J = 6,7 Hz, 2 CH); 2,71–2,79 (m, OH); 3,06 (d, J = 1,6 Hz, CH₃); 3,47 (t, J = 4,8 Hz, CH₂); 3,72–3,79 (m, CH₂); 7,29 (d, J = 7,7 Hz, 2 ArH); 7,46 (t, J = 7,9 Hz, ArH); ¹³C-NMR (126 MHz; CDCl₃): δ [ppm] = 23,5; 29,0; 40,2; 40,9; 56,9; 57,0; 58,6; 123,7; 125,8; 130,1; 142,4 (d, J = 264,0 Hz, 15,0 Hz); 144,5 (dd, J = 261,0 Hz, 15,0 Hz); 146,7; 151,4 (dd,

$J = 264,0$ Hz, $11,0$ Hz); $162,7$; $165,3$; IR (ATR PRO ONE; ZnSe) $\nu = 1465$; 1490 ; 1632 ; 1643 ; 1698 ; 1722 ; 1758 ; 1782 ; 2871 ; 2929 ; 2972 ; 3360 cm^{-1} ; MS (ESI) $m/z = 435$ $[(M+H)^+]$.

2-(2,6-Diizopropilfenil)-4,5,7-trifluor-6-((2-hidroxietil)(metil)amino)izoindolin-1,3-dion (209b)

Halványsárga por; o.p.: $80\text{--}83$ °C; VRK: $R_f=0,08$ (Hexán izomerelegy/EtOAc 4:1); HPLC: Agilent 1100[®] (Phenomenex Gemini RP-18; $\text{CH}_3\text{CN}/\text{víz}$ 70:30; $v=1$ ml/perc; $\lambda=254$ nm; $t_r=4,9$ perc); Flash kromatográfia: CombiFlash[®] R_f (Hexán izomerelegy 100% 3 perc; Hexán izomerelegy/EtOAc 100–85%:0–15% 15 perc; Hexán izomerelegy/EtOAc 85:15 18 perc); $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$; Elemanalízis: Számolt: C 63,59; H 5,80; N 6,45, Mért: C 63,56; H 5,80; N 6,43; ^1H NMR (500 MHz; CDCl_3): δ [ppm] = $1,17$ (d, $J = 6,9$ Hz, 4 CH_3); $2,22\text{--}2,51$ (m, OH); $2,69$ (h, $J = 6,8$ Hz, 2 CH); $3,13\text{--}3,16$ (m, CH_3); $3,51$ (t, $J = 5,3$ Hz, CH_2); $3,86$ (t, $J = 5,3$ Hz, CH_2); $7,28$ (d, $J = 7,8$ Hz, 2 ArH); $7,46$ (t, $J = 7,5$ Hz, ArH); ^{13}C -NMR (126 MHz; CDCl_3): δ [ppm] = $23,6$; $28,9$; $40,4$; $56,6$; $59,7$; $109,1$ (d, $J = 10,9$ Hz); $112,9$ (d, $J = 13,2$ Hz); $115,5$; $123,1$; $123,6$; $125,6$; $130,0$; $136,9$ (t, $J = 11,3$ Hz); $143,7$ (dd, $J = 267,4$ Hz, $14,7$ Hz); $146,9$; $148,2$ (dd, $J = 263,8$ Hz, $5,0$ Hz); $148,8$ (ddd, $J = 255,2$ Hz, $13,6$ Hz, $5,4$ Hz); $162,8$; $163,4$; ^{19}F NMR (471 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) = $-123,30$ (t, $J = 15,0$ Hz); $-135,91$ (t, $J = 17,8$ Hz); $-140,18$ (dd, $J = 20,0$ Hz, $15,6$ Hz); IR (ATR PRO ONE; ZnSe) $\nu = 1450$; 1462 ; 1620 ; 1713 ; 1765 ; 2870 ; 2925 ; 2968 ; 3349 cm^{-1} ; MS (ESI) $m/z = 435$ $[(M+H)^+]$.

2-(2,6-Diizopropilfenil)-4,5,6-trifluor-7-tiomorfolinoizoindolin-1,3-dion (210a)

Sárga por; o.p.: $181\text{--}183$ °C; VRK: $R_f=0,55$ (Hexán izomerelegy/EtOAc 6:1); HPLC: Agilent 1100[®] (Phenomenex Gemini RP-18; $\text{CH}_3\text{CN}:\text{víz}=80:20$; $v=1$ ml/perc; $\lambda=254$ nm; $t_r=16,6$ perc); Flash kromatográfia: CombiFlash[®] R_f (Hexán izomerelegy 100% 3 perc; Hexán izomerelegy/EtOAc 100–94%:0–6% 15 perc; Hexán izomerelegy/EtOAc 94:6 18 perc); $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$; Elemanalízis: Számolt: C 62,32; H 5,45; N 6,06, Mért: C 62,34; H 5,44; N 6,08; ^1H NMR (500 MHz; CDCl_3): δ [ppm] = $1,17$ (t, $J = 6,2$ Hz, 4 CH_3); $2,66$ (h, $J = 6,7$ Hz, 2 CH); $2,78\text{--}2,84$ (m, 2 CH_2); $3,60\text{--}3,66$ (m, 2 CH_2); $7,28$ (d, $J = 7,9$ Hz, 2 ArH); $7,46$ (t, $J = 7,6$ Hz, ArH); ^{13}C -NMR (126 MHz; CDCl_3): δ [ppm] = $23,5$; $23,6$; $27,6$; $29,0$; $53,9$; $54,0$; $114,7$ (d, $J = 6,2$ Hz); $115,1$; $123,7$; $126,0$; $126,8$; $129,7$; $130,0$; $136,7$ (d, $J = 6,7$ Hz); $141,6$ (dd, $J = 265,7$ Hz, $12,9$ Hz); $144,5$ (dt, $J = 262,7$ Hz, $15,6$ Hz); $146,7$; $150,0$ (dd, $J = 259,2$ Hz, $10,8$ Hz); $162,7$; $164,2$; ^{19}F NMR (471 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) = $-131,50$ (d, $J = 12,4$ Hz); $-143,16$ (dd, $J = 22,6$ Hz, $7,0$ Hz); $-147,80$ (dd, $J = 21,9$ Hz, $18,0$ Hz); IR (ATR PRO ONE;

ZnSe) ν = 1478; 1495; 1630; 1722; 1781; 2880; 2940; 2973 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z = 463 [(M+H)⁺].

2-(2,6-Diizopropilfenil)-4,5,7-trifluor-6-tiomorfolinoizindolin-1,3-dion (210b)

Halványsárga por; o.p.: 145–147 °C; VRK: R_f =0,43 (Hexán izomerelegy/EtOAc 6:1); HPLC: Agilent 1100[®] (Phenomenex Gemini RP-18; CH₃CN/víz 80:20; ν =1 ml/perc; λ =254 nm; t_r =16,6 perc); Flash kromatográfia: CombiFlash[®] R_f (Hexán izomerelegy 100% 3 perc; Hexán izomerelegy/EtOAc 100–94%:0–6% 15 perc; Hexán izomerelegy/EtOAc 94:6 18 perc); C₂₄H₂₅F₃N₂O₂S; Elemanalízis: Számolt: C 62,32; H 5,45; N 6,06, Mért: C 62,33; H 5,43; N 6,07; ¹H NMR (500 MHz; CDCl₃): δ [ppm] = 1,17 (t, J = 7,4 Hz, 4 CH₃); 2,67 (h, J = 7,1 Hz, 2 CH); 2,75–2,82 (m, 2 CH₂); 3,60–3,66 (m, 2 CH₂); 7,28 (d, J = 8,2 Hz, 2 ArH); 7,45 (t, J = 7,5 Hz, ArH); ¹³C-NMR (126 MHz; CDCl₃): δ [ppm] = 23,6; 27,6; 29,0; 29,2; 29,3; 52,7; 109,2–109,9 (m); 112,5–114,4 (m); 116,4–117,7 (m); 123,6; 125,7; 130,0; 136,0–136,6 (m); 142,6 (d, J = 12,7 Hz); 144,6–144,9 (m); 146,8; 147,1–147,7 (m); 148,8–149,1 (m); 149,4–149,8 (m); 162,6; 163,1; ¹⁹F NMR (471 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = -123,49 (t, J = 14,6 Hz); -134,54 (dd, J = 20,6 Hz, 14,3 Hz); -139,68 (dd, J = 20,8 Hz, 16,5 Hz); IR (ATR PRO ONE; ZnSe) ν = 1467; 1486; 1628; 1716; 1771; 2870; 2918; 2963 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z = 463 [(M+H)⁺].

2-(2,6-Diizopropilfenil)-4-(etil(2-hidroxietil)amino)-5,6,7-trifluorizindolin-1,3-dion (211a)

Sárga por; VRK: R_f =0,36 (Hexán izomerelegy/EtOAc 4:1); HPLC: Agilent 1100[®] (Phenomenex Gemini RP-18; CH₃CN/víz 70:30; ν =1 ml/perc; λ =254 nm; t_r =6,9 perc); Flash kromatográfia: CombiFlash[®] R_f (Hexán izomerelegy 100% 3 perc; Hexán izomerelegy/EtOAc 100–82%:0–18% 15 perc; Hexán izomerelegy/EtOAc 82:18 18 perc); C₂₄H₂₇F₃N₂O₃; Elemanalízis: Számolt: C 64,27; H 6,07; N 6,25, Mért: C 64,30; H 6,08; N 6,25; ¹H NMR (500 MHz; CDCl₃): δ [ppm] = 1,09 (t, J = 7,1 Hz, CH₃); 1,14 (d, J = 6,8 Hz, 2 CH₃); 1,18 (d, J = 6,8 Hz, 2 CH₃); 2,58–2,69 (m, 2 CH); 2,92 (t, J = 6,4 Hz, OH); 3,34 (q, J = 7,1 Hz, CH₂); 3,45 (t, J = 4,7 Hz, CH₂); 3,59–3,69 (m, CH₂); 7,28 (d, J = 7,8 Hz, 2 ArH); 7,46 (t, J = 7,8 Hz, ArH); ¹³C-NMR (126 MHz; CDCl₃): δ [ppm] = 12,8; 23,4; 23,5; 29,1; 47,3; 54,3; 58,8; 114,1; 119,6; 123,7; 125,7; 130,1; 135,6 (d, J = 8,3 Hz); 143,2 (dd, J = 270,0 Hz, 12,3 Hz); 144,4 (d, J = 264,1 Hz); 146,7; 153,0 (dd, J = 261,4 Hz, 8,6 Hz); 162,6; 165,4; IR (ATR PRO ONE; ZnSe) ν = 1460; 1496; 1512; 1641; 1655; 1703; 1720; 1766; 1780; 2852; 2872; 2930; 2971; 3369 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z = 449 [(M+H)⁺].

2-(2,6-Diizopropilfenil)-5-(etil(2-hidroxietyl)amino)-4,6,7-trifluorizoindolin-1,3-dion (211b)

Halványsárga por; VRK: $R_f=0,20$ (Hexán izomerelegy/EtOAc 4:1); HPLC: Agilent 1100[®] (Phenomenex Gemini RP-18; CH₃CN/víz 70:30; $v=1$ ml/perc; $\lambda=254$ nm; $t_r=5,9$ perc); Flash kromatográfia: CombiFlash[®] R_f (Hexán izomerelegy 100% 3 perc; Hexán izomerelegy/EtOAc 100–82%:0–18% 15 perc; Hexán izomerelegy/EtOAc 82:18 18 perc); C₂₄H₂₇F₃N₂O₃; Elemanalízis: Számolt: C 64,27; H 6,07; N 6,25, Mért: C 64,29; H 6,07; N 6,22; ¹H NMR (500 MHz; CDCl₃): δ [ppm] = 1,17 (d, $J = 6,9$ Hz, 4 CH₃); 1,20 (t, $J = 7,1$ Hz, CH₃); 1,78–1,98 (m, OH); 2,61–2,76 (m, 2 CH); 3,38–3,45 (m, CH₂); 3,51 (t, $J = 5,1$, CH₂); 3,76 (t, $J = 5,1$ Hz, CH₂); 7,28 (d, $J = 7,8$ Hz, 2 ArH); 7,46 (t, $J = 7,8$ Hz, ArH); ¹³C-NMR (126 MHz; CDCl₃): δ [ppm] = 13,0; 23,6; 28,9; 47,5; 53,8; 59,9; 110,4 (d, $J = 10,6$ Hz); 112,8 (d, $J = 13,7$ Hz); 123,6; 125,7; 130,0; 135,4 (t, $J = 11,7$ Hz); 143,5 (dd, $J = 266,1$ Hz, 15,8 Hz); 146,8; 149,5 (dd, $J = 264,3$ Hz, 4,3 Hz); 150,2 (ddd, $J = 257,1$ Hz, 12,8 Hz, 5,5 Hz); 162,7; 163,3; ¹⁹F NMR (471 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = -122,59 (t, $J = 14,8$ Hz); -134,58 (dd, $J = 19,3$ Hz, 15,7 Hz); -140,16 (dd, $J = 20,2$ Hz, 16,0 Hz); IR (ATR PRO ONE; ZnSe) $\nu = 1466$; 1487; 1620; 1714; 1768; 2870; 2928; 2963; 3348 cm⁻¹; MS (ESI) $m/z = 449$ [(M+H)⁺].

7-(Fenil(fenilamino)metil)kinolin-8-ol (248)

fehér por; 26% hozam; o.p.: 141–143 °C; C₂₂H₁₈F₃N₂O; ¹H NMR (500 MHz; DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 6,14 (d, $J = 5,3$ Hz, 1 H); 6,42–6,49 (m, 2 H); 6,59–6,67 (m, 2 H); 6,92–7,01 (m, 2 H); 7,14–7,24 (m, 1 H); 7,23–7,32 (m, 2 H); 7,35 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H); 7,38–7,43 (m, 2 H); 7,48–7,53 (m, 1 H); 7,59 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H); 8,24 (d, $J = 7,0$ Hz, 1 H); 8,82 (s, 1 H); 9,99 (s, 1 H); ¹³C NMR (126 MHz; DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 54,2; 112,9; 118,1; 117,5; 121,7; 125,5; 126,3; 126,8; 127,4; 127,5; 128,3; 128,8; 136,0; 138,1; 142,9; 148,0; 148,3; 149,8; HRMS (ESI) m/z számolt C₂₂H₁₈N₂O [M+H]⁺: 327,1492, mért: 327,1493.

7-((Fenilamino)(4-(trifluormetil)fenil)metil)kinolin-8-ol (249)

fehér por; 29% hozam; o.p.: 83–85 °C; C₂₃H₁₇F₃N₂O; ¹H NMR (500 MHz; DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 6,23 (d, $J = 6,9$ Hz, 1 H); 6,50 (t, $J = 7,0$ Hz, 1 H); 6,55 (d, $J = 6,9$ Hz, 1 H); 6,64 (d, $J = 7,8$ Hz, 2 H); 7,00 (t, $J = 7,4$ Hz, 2 H); 7,38 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H); 7,52 (dd, $J = 7,7$, 3,7 Hz, 1 H); 7,56 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H); 7,62 (d, $J = 7,8$ Hz, 2 H); 7,67 (d, $J = 7,9$ Hz, 2 H); 8,26 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H); 8,84 (d, $J = 2,2$ Hz, 1 H); 10,14 (s, 1 H); ¹³C NMR (126 MHz; DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 54,0; 113,0; 116,5; 117,8; 121,9; 124,6; 125,3 (q, $J = 3,3$ Hz); 126,2; 127,5 (q, $J =$

31,9 Hz); 127,7; 128,1; 128,8; 136,1; 138,1; 147,7; 147,7; 148,4; 150,0; HRMS (ESI) m/z számolt $C_{23}H_{17}F_3N_2O$ $[M+H]^+$: 395,1366, mért: 395,1369.

7-((Fenilamino)(piridin-2-il)metil)kinolin-8-ol (250)

fehér por; 13% hozam; o.p.: 129–130 °C; $C_{21}H_{17}N_3O$; 1H NMR (500 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 6,27 (d, J = 7,0 Hz, 1 H); 6,50 (t; J = 7,3 Hz; 1 H); 6,61 (d, J = 7,1 Hz, 1 H); 6,70 (d, J = 7,8 Hz, 2 H); 7,02 (dd, J = 8,1, 7,6 Hz, 2 H); 7,27 (ddd, J = 7,4, 5,0, 0,8 Hz, 1 H); 7,33 (d, J = 8,6 Hz, 1 H); 7,47–7,59 (m, 3 H); 7,76 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1 H); 8,25 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1 H); 8,56 (dd, J = 4,8, 0,7 Hz, 1 H); 8,86 (dd, J = 4,2, 1,5 Hz, 1 H); 10,16 (s, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 55,4; 113,3; 116,7; 118,0; 122,2; 122,5; 122,8; 125,2; 126,8; 128,0; 129,3; 136,5; 137,4; 138,6; 147,8; 148,7; 149,3; 150,5; 161,0; HRMS (ESI) m/z számolt $C_{21}H_{17}N_3O$ $[M+H]^+$: 328,1444, mért: 328,1445.

Etil 4-((4-fluorfenil)(8-hidroxikinolin-7-il)metilamino)benzoát (251)

fehér por; 17% hozam; o.p.: 142–144 °C; $C_{25}H_{21}FN_2O_3$; 1H NMR (500 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); 4,18 (q, J = 7,0 Hz, 2 H); 6,25 (d, J = 7,2 Hz, 1 H); 6,69 (d, J = 8,8 Hz, 2 H); 7,14–7,20 (m, 2 H); 7,34 (d, J = 7,2 Hz, 1 H); 7,38–7,45 (m, 3 H); 7,51 (d, J = 8,6 Hz, 1 H); 7,56 (dd, J = 8,3, 4,2 Hz, 1 H); 7,64 (d, J = 8,9 Hz, 2 H); 8,30 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1 H); 8,87 (dd, J = 4,2, 1,5 Hz, 1 H); 10,17 (s, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 14,3; 53,4; 59,6; 112,0; 115,1; 115,3; 117,0; 117,7; 121,9; 124,3; 126,0; 127,7; 129,4 (d, J = 8,1 Hz); 130,8; 136,1; 138,1; 148,4; 150,0; 151,8; 161,2 (d, J = 243,6 Hz); 165,8.

4-((4-Fluorfenil)(8-hidroxikinolin-7-il)metilamino)benzoésav (252)

fehér por; 13% hozam; o.p.: 185–187 °C; $C_{23}H_{17}FN_2O_3$; 1H NMR (500 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 6,31 (d, J = 6,7 Hz, 1 H); 6,66 (d, J = 8,3 Hz, 2 H); 7,31 (d, J = 6,9 Hz, 1 H); 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 1 H); 7,48 (d, J = 8,5 Hz, 1 H); 7,54 (dd, J = 8,0, 3,9 Hz, 1 H); 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 2 H); 7,61 (d, J = 8,9 Hz, 2 H); 7,69 (d, J = 7,9 Hz, 2 H); 8,28 (d, J = 8,1 Hz, 1 H); 8,85 (d, J = 2,2 Hz, 1 H); 10,22 (s, 1 H); 12,01 (s, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 53,8; 111,9; 117,8; 118,0; 122,0; 123,7; 125,4 (d, J = 2,8 Hz); 126,1; 127,9; 128,2; 131,0; 136,1; 138,1; 146,8; 148,5; 149,1 (d, J = 297,5 Hz); 150,2; 151,5; 167,4.

7-(Fenil(piridin-2-ilamino)metil)kinolin-8-ol (253)

fehér por; 25% hozam; o.p.: 172–174 °C; $C_{21}H_{17}N_3O$; 1H NMR (500 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 6,37–6,55 (m, 1 H); 6,68 (d, J = 8,4 Hz, 1 H); 6,86 (d, J = 8,5 Hz, 1 H); 7,20 (t, J = 7,3 Hz, 1 H); 7,29 (t, J = 7,6 Hz, 2 H); 7,34–7,42 (m, 5 H); 7,54 (dd, J = 8,3, 4,2 Hz, 1 H);

7,62 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H); 7,92 (d, $J = 4,1$ Hz, 1 H); 8,29 (dd, $J = 8,3, 1,1$ Hz, 1 H); 8,85 (dd, $J = 4,0, 1,3$ Hz, 1 H); 9,92 (s, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 52,1; 109,3; 112,5; 117,7; 122,1; 126,4; 127,0; 127,0; 127,7; 127,9; 128,6; 136,5; 137,1; 138,6; 144,0; 147,9; 148,7; 150,0; 158,4; HRMS (ESI) m/z számolt $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 328,1444, mért: 328,1447.

7-((Izoxazol-3-ilamino)(piridin-2-il)metil)kinolin-8-ol (254)

fehér por; 27% hozam; o.p.: 145–146 °C; $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$; ^1H NMR (500 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 6,09 (bs, 1 H); 6,35 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H); 7,12–7,27 (m, 2 H); 7,33 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H); 7,46–7,52 (m, 2 H); 7,54 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H); 7,73 (t, $J = 7,5$ Hz, 1 H); 8,24 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H); 8,31 (bs, 1 H); 8,49 (d, $J = 3,4$ Hz, 1 H); 8,82 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H); 10,02 (s, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 55,7; 97,0; 117,2; 121,7; 121,8; 122,3; 124,6; 126,2; 127,6; 136,0; 136,8; 138,1; 148,2; 148,8; 149,9; 158,2; 160,6; 162,8; HRMS (ESI) m/z számolt $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 319,1190, mért: 319,1189.

7-((5-*terc*-Butilizoxazol-3-ilamino)(4-(trifluormetil)fenil)metil)kinolin-8-ol (255)

fehér por; 18% hozam; o.p.: 185–187 °C; C₂₄H₂₂F₃N₃O₂; ¹H NMR (500 MHz; DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,18 (s, 9 H); 5,66 (s, 1 H); 6,31 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H); 7,10 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H); 7,40 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H); 7,50–7,59 (m, 4 H); 7,66 (d, *J* = 7,8 Hz, 2 H); 8,28 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H); 8,84 (bs, 1 H); 10,08 (s, 1 H); ¹³C NMR (126 MHz; DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 28,9; 32,6; 91,1; 54,5; 118,1; 122,4; 124,8 (q, *J* = 272,2 Hz); 125,7 (q, *J* = 3,9 Hz); 124,9; 126,4; 127,8 (q, *J* = 31,9 Hz); 128,1; 136,5; 138,6; 148,3; 149,0; 150,2; 163,6; 179,3; HRMS (ESI) *m/z* számolt C₂₄H₂₂F₃N₃O₂ [M+H]⁺: 442,1737, mért: 442,1739.

7-((4-Fluorfenil)(5-metilizoxazol-3-ilamino)metil)kinolin-8-ol (256)

fehér por; 13% hozam o.p.: 153–155 °C; C₂₀H₁₆FN₃O₂; ¹H NMR (500 MHz; DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2,20 (s, 3 H); 5,73 (s, 1 H); 6,23 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H); 7,01 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H); 7,13 (t, *J* = 8,8 Hz, 2 H); 7,38 (dd, *J* = 8,4, 5,9 Hz, 2 H); 7,41 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H); 7,55 (dd, *J* = 8,3, 4,2 Hz, 1 H); 7,59 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H); 8,30 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H); 8,86 (dd, *J* = 3,9, 1,1 Hz, 1 H); 9,98 (s, 1 H); ¹³C NMR (126 MHz; DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 12,5; 54,2; 94,3; 115,4 (d, *J* = 21,2 Hz); 117,9; 122,1; 125,7; 126,3; 128,0; 129,3 (d, *J* = 8,1 Hz); 136,5; 138,6; 139,6; 148,8; 150,0; 161,5 (d, *J* = 242,6 Hz); 164,0; 167,9; HRMS (ESI) *m/z* számolt C₂₀H₁₆FN₃O₂ [M+H]⁺: 350,1299, mért: 350,1300.

7-((5-Metilizoxazol-3-ilamino)(4-nitrofenil)metil)kinolin-8-ol (257)

fehér por; 26% hozam; o.p.: 138–140 °C, C₂₀H₁₆N₄O₄; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2,18 (s, 3 H); 5,74 (s, 1 H); 6,34 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H); 7,15 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H); 7,40 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H); 7,56–7,48 (m, 2 H); 7,61 (d, *J* = 8,1 Hz, 2 H); 8,16 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H); 8,28 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H); 8,84 (s, 1 H); 10,16 (s, 1 H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 12,0; 54,2; 93,9; 117,7; 122,0; 123,6; 124,0; 125,9; 127,8; 128,0; 136,1; 138,2; 146,4; 148,5; 149,8; 150,9; 163,5; 167,8; HRMS (ESI) *m/z* számolt C₂₀H₁₆N₄O₄ [M+H]⁺: 377,1244, mért: 377,1250.

7-((4-Fluorfenil)(6-metilpiridin-2-ilamino)metil)kinolin-8-ol (258)

fehér por; 12% hozam; o.p.: 157–159 °C; C₂₂H₁₈FN₃O; ¹H NMR (500 MHz; DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2,19 (s, 3 H); 6,33 (d, *J* = 6,9 Hz, 1 H); 6,40 (t, *J* = 12,7 Hz, 1 H); 6,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H); 7,08 (t, *J* = 8,7 Hz, 2 H); 7,17–7,30 (m, 2 H); 7,31–7,41 (m, 3 H); 7,50 (dd, *J* = 8,1; 4,0 Hz, 1 H); 7,63 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H); 8,26 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H); 8,82 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H); 9,97 (s, 1 H); ¹³C NMR (126 MHz; DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 24,2; 51,1; 105,2; 111,3; 114,8 (d, *J* =

21,2 Hz); 117,4; 121,7; 125,7; 126,6; 127,5; 129,0 (d, $J = 8,0$ Hz); 136,0; 137,2; 138,1; 139,8; 148,3; 149,5; 155,7; 157,5; 160,9 (d, $J = 242,0$ Hz); HRMS (ESI) m/z számolt $C_{22}H_{18}FN_3O$ $[M+H]^+$: 360,1507, mért: 360,1508.

7-((4-Izopropoxifenil)(6-metilpiridin-2-ilamino)metil)kinolin-8-ol (259)

fehér por; 25% hozam; o.p.: 132–134 °C; $C_{25}H_{25}N_3O_2$; 1H NMR (500 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,22 (d, $J = 6,0$ Hz, 6 H); 2,22 (s, 3 H); 4,53 (h, $J = 6,0$ Hz, 1 H); 6,34 (d, $J = 7,1$ Hz, 1 H); 6,41 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H); 6,73 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H); 6,82 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H); 7,16 (d, $J = 8,9$ Hz, 1 H); 7,26 (t, $J = 8,2$ Hz, 3 H); 7,40 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H); 7,53 (dd, $J = 8,3, 4,2$ Hz, 1 H); 7,67 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H); 8,29 (dd, $J = 8,3, 1,3$ Hz, 1 H); 8,85 (dd, $J = 4,1, 1,4$ Hz, 1 H); 9,80 (d, $J = 117,5$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 22,3; 24,7; 51,6; 69,5; 105,4; 111,5; 115,6; 117,7; 122,0; 126,7; 127,1; 127,8; 128,7; 135,7; 136,5; 137,6; 138,6; 148,7; 149,9; 156,1; 156,6; 158,1; HRMS (ESI) m/z számolt $C_{25}H_{25}N_3O_2$ $[M+H]^+$: 400,2020, mért: 400,2018.

7-((6-Metilpiridin-2-ilamino)(piridin-2-il)metil)kinolin-8-ol (260)

fehér por; 16% hozam; o.p.: 170–173 °C; $C_{21}H_{18}F_3N_4O$; 1H NMR (500 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,19 (s, 3 H); 6,33 (d, $J = 6,7$ Hz, 1 H); 6,40 (t, $J = 17,7$ Hz, 1 H); 6,76 (d, $J = 7,1$ Hz, 1 H); 7,18–7,27 (m, 3 H); 7,31 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H); 7,44–7,55 (m, 3 H); 7,71 (t, $J = 7,1$ Hz, 1 H); 8,23 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H); 8,49 (s, 1 H); 8,82 (s, 1 H); 10,12 (s, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 24,2; 53,3; 104,9; 111,4; 117,3; 121,7; 122,0; 122,1; 125,2; 126,8; 127,6; 136,0; 136,8; 137,3; 138,2; 148,2; 148,7; 149,9; 155,7; 157,2; 161,1; HRMS (ESI) m/z számolt $C_{21}H_{18}N_4O$ $[M+H]^+$: 343,1553, mért: 343,1555.

7-(Fenil(pirimidin-2-ilamino)metil)kinolin-8-ol (261)

fehér por; 15% hozam; o.p.: 192–195 °C; $C_{20}H_{16}N_4O$; 1H NMR (500 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 6,60 (t, $J = 4,7$ Hz, 1 H); 7,00 (d, $J = 9,4$ Hz, 1 H); 7,19 (t, $J = 7,3$ Hz, 1 H); 7,28 (t, $J = 7,6$ Hz, 2 H); 7,36–7,44 (m, 3 H); 7,54 (dd, $J = 8,2, 4,1$ Hz, 1 H); 7,76 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H); 8,08 (d, $J = 9,4$ Hz, 1 H); 8,27–8,33 (m, 3 H); 8,85 (d, $J = 2,9$ Hz, 1 H); 9,98 (s, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 52,3; 111,1; 117,8; 122,1; 125,8; 127,0; 127,3; 127,5; 127,9; 128,6; 136,5; 138,5; 143,6; 148,7; 149,9; 158,5; 162,2; HRMS (ESI) m/z számolt $C_{20}H_{16}N_4O$ $[M+H]^+$: 329,1397, mért: 329,1397.

7-((4-Nitrofenil)(pirimidin-2-ilamino)metil)kinolin-8-ol (262)

sárga por; 40% hozam; o.p.: 121–123 °C; $C_{20}H_{15}N_5O_3$; 1H NMR (500 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 6,62 (t, J = 4,3 Hz, 1 H); 7,07 (d, J = 9,0 Hz, 1 H); 7,40 (d, J = 8,5 Hz, 1 H); 7,53 (dd, J = 8,0, 3,9 Hz, 1 H); 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 2 H); 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 1 H); 8,15 (d, J = 8,4 Hz, 2 H); 8,23 (d, J = 9,0 Hz, 1 H); 8,29 (dd, J = 8,7, 6,1 Hz, 3 H); 8,84 (d, J = 2,4 Hz, 1 H); 10,17 (s, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 51,8; 111,1; 117,7; 122,0; 123,6; 124,0; 126,7; 127,8; 128,2; 136,1; 138,1; 146,3; 148,5; 149,8; 151,1; 158,2; 161,6; HRMS (ESI) m/z számolt $C_{20}H_{15}N_5O_3$ $[M+H]^+$: 374,1248, mért: 374,1250.

Etil 4-((8-hidroxikinolin-7-il)(4-(trifluormetil)fenil)metilamino)benzoát (263)

fehér por; 30% hozam; o.p.: 95–98 °C; $C_{26}H_{21}F_3N_2O_3$; 1H NMR (500 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); 4,18 (q, J = 7,1 Hz, 2 H); 6,35 (d, J = 7,1 Hz, 1 H); 6,71 (d, J = 8,7 Hz, 2 H); 7,39–7,44 (m, 2 H); 7,50 (d, J = 8,6 Hz, 1 H); 7,57 (dd, J = 8,3, 4,2 Hz, 1 H); 7,61 (d, J = 8,2 Hz, 2 H); 7,66 (d, J = 8,7 Hz, 2 H); 7,72 (d, J = 8,3 Hz, 2 H); 8,31 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1 H); 8,88 (dd, J = 4,1, 1,2 Hz, 1 H); 10,27 (s, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 14,8; 54,2; 60,1; 112,5; 117,6; 118,3; 122,5; 124,1; 125,9 (q, J = 3,2 Hz); 126,5; 127,7–128,1 (m); 128,3; 128,6; 131,3; 136,6; 138,6; 147,2; 149,0; 150,6; 152,2; 166,2; HRMS (ESI) m/z számolt $C_{26}H_{21}F_3N_2O_3$ $[M+H]^+$: 467,1577, mért: 467,1584.

Etil 4-((8-hidroxikinolin-7-il)(piridin-2-il)metilamino)benzoát (264)

fehér por; 60% hozam; o.p.: 157–159 °C; $C_{24}H_{21}N_3O_3$; 1H NMR (500 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,20 (t, J = 6,6 Hz, 3 H); 4,14 (q, J = 6,8 Hz, 2 H); 6,34 (d, J = 6,5 Hz, 1 H); 6,73 (d, J = 7,9 Hz, 2 H); 7,22–7,28 (m, 1 H); 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1 H); 7,42 (d, J = 6,5 Hz, 1 H); 7,48 (d, J = 8,3 Hz, 2 H); 7,50–7,53 (m, 1 H); 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,75 (t, J = 7,5 Hz, 1 H); 8,23 (d, J = 8,1 Hz, 1 H); 8,54 (s, 1 H); 8,84 (s, 1 H); 10,22 (s, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 14,3; 54,8; 59,6; 112,0; 116,9; 117,6; 122,0; 122,1; 122,6; 123,9; 126,2; 127,7; 130,8; 136,1; 137,1; 138,1; 148,3; 149,0; 150,2; 151,4; 159,9; 165,8; HRMS (ESI) m/z számolt $C_{24}H_{21}N_3O_3$ $[M+H]^+$: 400,1656, mért: 400,1661.

7-(Piridin-2-il(4-(trifluormetil)fenilamino)metil)kinolin-8-ol (265)

fehér por; 33% hozam; o.p.: 162–164 °C; $C_{22}H_{16}F_3N_3O$; 1H NMR (500 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 6,31 (d, J = 6,8 Hz, 1 H); 6,79 (d, J = 8,2 Hz, 2 H); 7,23–7,29 (m, 1 H); 7,30–7,34 (m, 4 H); 7,47–7,54 (m, 3 H); 7,75 (t, J = 7,5 Hz, 1 H); 8,23 (d, J = 8,2 Hz, 1 H); 8,55 (d, J = 4,0 Hz, 1 H); 8,84 (d, J = 3,4 Hz, 1 H); 10,22 (s, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz; DMSO- d_6): δ

[ppm] = 55,3; 112,7; 116,4 (q, $J = 31,8$ Hz); 118,1; 122,3; 122,6; 123,0; 124,3; 125,7 (q, $J = 269,9$ Hz); 126,6; 126,7; 128,2; 136,5; 137,6; 138,6; 148,8; 149,5; 150,8; 151,0; 160,3; HRMS (ESI) m/z számolt $C_{22}H_{16}F_3N_3O$ $[M+H]^+$: 396,1318, mért: 396,1323.

7-((4-Nitrofenilamino)(piridin-2-il)metil)kinolin-8-ol (266)

sárgászöld por; 14% hozam; o.p.: 128–131 °C; $C_{21}H_{16}N_4O_3$; 1H NMR (500 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 6,39 (d, $J = 6,7$ Hz, 1 H); 6,78 (bs, 2 H); 7,25–7,31 (m, 1 H); 7,34 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H); 7,41–7,50 (m, 2 H); 7,53 (dd, $J = 7,8, 3,8$ Hz, 1 H); 7,77 (t, $J = 7,6$ Hz, 1 H); 7,94 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H); 8,12 (d, $J = 6,6$ Hz, 1 H); 8,25 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H); 8,57 (d, $J = 3,1$ Hz, 1 H); 8,83–8,87 (m, 1 H); 10,32 (s, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 55,2; 117,8; 122,0; 122,2; 122,8; 123,2; 126,0; 126,1; 127,9; 136,1; 136,4; 137,3; 138,1; 148,5; 149,1; 150,3; 153,3; 159,2; HRMS (ESI) m/z számolt $C_{21}H_{16}N_4O_3$ $[M+H]^+$: 373,1295, mért: 373,1299.

7-((6-Metilpiridin-2-ilamino)(4-(trifluormetil)fenil)metil)kinolin-8-ol (267)

fehér por; 33% hozam; o.p.: 147–150 °C; $C_{23}H_{18}F_3N_3O$; 1H NMR (500 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,19 (s, 3 H); 6,35 (d, $J = 6,6$ Hz, 1 H); 6,46 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H); 6,93 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H); 7,26 (t, $J = 7,1$ Hz, 1 H); 7,34 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H); 7,40 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H); 7,52 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H); 7,56 (d, $J = 7,4$ Hz, 2 H); 7,59–7,66 (m, 3 H); 8,27 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H); 8,83 (bs, 1 H); 10,06 (s, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 24,2; 52,2; 105,4; 111,4; 117,6; 121,8; 124,4 (q, $J = 271,7$ Hz); 125,0; 125,1 (dd, $J = 6,9; 3,8$ Hz); 126,7; 127,2 (q, $J = 31,7$ Hz); 127,6; 127,8; 136,1; 137,3; 138,2; 148,4; 148,7; 148,7; 149,7; 155,7; 157,4; HRMS (ESI) m/z számolt $C_{23}H_{18}F_3N_3O$ $[M+H]^+$: 410,1475, mért: 410,1478.

7-((6-Metilpiridin-2-ilamino)(4-nitrofenil)metil)kinolin-8-ol (268)

halványsárga por; 51% hozam; o.p.: 159–161 °C; $C_{22}H_{18}N_4O_3$; 1H NMR (500 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,19 (s, 3 H); 6,36 (d, $J = 7,1$ Hz, 1 H); 6,47 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H); 6,96 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H); 7,19–7,33 (m, 1 H); 7,40 (t, $J = 8,4$ Hz, 2 H); 7,53 (dd, $J = 8,1, 4,0$ Hz, 1 H); 7,56–7,64 (m, 3 H); 8,15 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H); 8,28 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H); 8,84 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H); 10,13 (s, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 24,2; 51,5; 105,6; 111,6; 117,7; 121,9; 123,5; 124,5; 126,7; 127,7; 128,1; 136,1; 137,3; 138,2; 146,2; 148,5; 149,8; 152,0; 155,7; 157,3; HRMS (ESI) m/z számolt $C_{22}H_{18}N_4O_3$ $[M+H]^+$: 387,1452, mért: 387,1451.

2-Metil-7-((6-metilpiridin-2-ilamino)(4-nitrofenil)metil)kinolin-8-ol (269)

csontszínű por; 23% hozam; o.p.: 134–136 °C; C₂₃H₂₀N₄O₃; ¹H NMR (500 MHz; DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2,22 (s, 3 H); 2,69 (d, *J* = 10,1 Hz, 3 H); 6,39 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H); 6,50 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H); 6,97 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H); 7,30 (dd, *J* = 8,0, 7,4 Hz, 1 H); 7,37 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H); 7,41 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H); 7,44 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H); 7,53 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H); 7,62 (d, *J* = 8,7 Hz, 2 H); 8,10–8,20 (m, 3 H); 9,64 (s, 1 H); ¹³C NMR (126 MHz; DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 24,7; 25,2; 51,9; 106,0; 112,0; 118,0; 123,2; 123,9; 124,7; 126,0; 126,2; 128,5; 136,6; 137,7; 137,9; 146,6; 149,3; 152,5; 156,1; 157,6; 157,7; HRMS (ESI) *m/z* számolt C₂₃H₂₀N₄O₃ [M+H]⁺: 401,1608, mért: 401,1609.

2-Metil-7-((6-metilpiridin-2-ilamino)(4-(trifluormetil)fenil)metil)kinolin-8-ol (270)

bézs színű por; 71% hozam; o.p.: 122–124 °C; C₂₄H₂₀F₃N₃O; ¹H NMR (500 MHz; DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2,19 (s, 3 H); 2,67 (s, 3 H); 6,43–6,54 (m, 2 H); 7,07 (t, *J* = 18,0 Hz, 1 H); 7,27 (d, *J* = 6,7 Hz, 1 H); 7,33 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H); 7,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H); 7,55 (d, *J* = 7,9 Hz, 2 H); 7,59–7,65 (m, 3 H); 7,82 (d, *J* = 3,9 Hz, 1 H); 8,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H); 9,54 (s, 1 H); ¹³C NMR (126 MHz; DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 16,9; 24,7; 52,5; 112,8; 117,1; 117,3; 122,6; 124,4 (q, *J* = 271,9 Hz); 124,6; 125,0 (dd, *J* = 6,8, 3,8 Hz); 125,8; 126,3; 127,1 (dd, *J* = 63,3, 31,6 Hz); 127,9; 136,1; 136,9; 137,5; 144,8; 148,7; 149,1; 155,8; 157,0; HRMS (ESI) *m/z* számolt C₂₄H₂₀F₃N₃O [M+H]⁺: 424,1631, mért: 424,1631.

7-((6-Metilpiridin-2-ilamino)(4-(trifluormetoxi)fenil)metil)kinolin-8-ol (271)

fehér por; 34% hozam; o.p.: 99–101 °C; C₂₃H₁₈F₃N₃O₂; ¹H NMR (500 MHz; DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2,19 (s, 3 H); 6,34 (d, *J* = 6,9 Hz, 1 H); 6,43 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H); 6,86 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H); 7,21–7,28 (m, 3 H); 7,30 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H); 7,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H); 7,45 (d, *J* = 8,1 Hz, 2 H); 7,51 (dd, *J* = 7,6, 3,6 Hz, 1 H); 7,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H); 8,27 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H); 8,82 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H); 10,00 (s, 1 H); ¹³C NMR (126 MHz; DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 24,2; 51,1; 105,3; 111,4; 116,0 (d, *J* = 260,6 Hz); 117,4; 120,8; 121,7; 125,3; 126,6; 127,6; 128,9; 136,1; 137,3; 138,2; 143,2; 146,9; 148,3; 149,7; 155,7; 157,4; HRMS (ESI) *m/z* számolt C₂₃H₁₈F₃N₃O₂ [M+H]⁺: 426,1424, mért: 426,1423.

7-((6-Metilpiridin-2-ilamino)(3-(trifluormetil)fenil)metil)kinolin-8-ol (272)

fehér por; 62% hozam; o.p.: 148–152 °C; C₂₃H₁₈F₃N₃O; ¹H NMR (500 MHz; DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2,19 (s, 3 H); 6,35 (d, *J* = 6,9 Hz, 1 H); 6,45 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H); 6,93 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H); 7,27 (t, *J* = 7,6 Hz, 1 H); 7,35–7,44 (m, 2 H); 7,46–7,56 (m, 3 H); 7,60–7,69 (m, 2 H);

7,71 (s, 1 H); 8,27 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H); 8,83 (s, 1 H); 10,07 (s, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 24,2; 51,4; 105,4; 111,5; 117,6; 121,8; 123,3; 125,0; 125,2 (q, $J = 48,0$ Hz); 126,4; 127,6; 128,9 (d, $J = 31,4$ Hz); 129,3; 131,3; 136,1; 137,3; 138,1; 145,3; 148,4; 149,7; 155,7; 157,4; HRMS (ESI) m/z számolt $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 410,1475, mért: 410,1476.

7-((3-Metilpiridin-2-ilamino)(4-(trifluormetil)fenil)metil)kinolin-8-ol (273)

fehér por; 18% hozam; o.p.: 148–151 °C; $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$; ^1H NMR (500 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,19 (s, 3 H); 6,45–6,53 (m, 2 H); 7,11 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H); 7,27 (d, $J = 6,7$ Hz, 1 H); 7,39 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H); 7,48–7,58 (m, 3 H); 7,62 (d, $J = 7,9$ Hz, 2 H); 7,69 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H); 7,81 (d, $J = 4,1$ Hz, 1 H); 8,28 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H); 8,83 (d, $J = 3,1$ Hz, 1 H); 10,09 (s, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 17,0; 52,3; 112,8; 117,2; 117,5; 121,8; 124,4 (q, $J = 272,0$ Hz); 124,9; 125,0 (q, $J = 2,9$ Hz); 127,1 (q, $J = 31,3$ Hz); 127,3; 127,7; 127,9; 136,1; 137,0; 138,2; 144,7; 148,3; 148,6; 149,9; 155,8; HRMS (ESI) m/z számolt $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 410,1475, mért: 410,1479.

7-((4-Metilpiridin-2-ilamino)(4-(trifluormetil)fenil)metil)kinolin-8-ol (274)

sárgásbarna por; 15% hozam; o.p.: 151–153 °C; $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$; ^1H NMR (500 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,15 (s, 3 H); 6,36 (d, $J = 5,1$ Hz, 1 H); 6,54 (s, 1 H); 6,97 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H); 7,37 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H); 7,42 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H); 7,53–7,57 (m, 3 H); 7,59 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H); 7,66 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H); 7,80 (d, $J = 5,2$ Hz, 1 H); 8,30 (dd, $J = 8,3, 1,3$ Hz, 1 H); 8,86 (dd, $J = 4,1, 1,4$ Hz, 1 H); 10,06 (s, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 21,1; 51,9; 109,4; 114,5; 118,0; 122,2; 124,8 (q, $J = 271,6$ Hz); 125,5; 125,6 (q, $J = 3,5$ Hz); 127,0; 127,6 (q, $J = 31,5$ Hz); 128,1; 128,3; 136,5; 138,6; 147,5; 147,6; 148,8; 149,1; 150,2; 158,5; HRMS (ESI) m/z számolt $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 410,1475, mért: 410,1477.

7-((3-Fluor-5-(trifluormetil)fenil)(6-metilpiridin-2-ilamino)metil)kinolin-8-ol (275)

fehér por; 35% hozam; o.p.: 163–165 °C; $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}$; ^1H NMR (500 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,22 (s, 3 H); 6,40 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H); 6,50 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H); 6,95 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H); 7,31 (t, $J = 7,7$ Hz, 1 H); 7,45 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H); 7,51 (d, $J = 9,2$ Hz, 2 H); 7,56 (dd, $J = 8,3, 4,2$ Hz, 1 H); 7,60 (s, 1 H); 7,67 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H); 8,31 (dd, $J = 8,3, 1,1$ Hz, 1 H); 8,87 (dd, $J = 4,0, 1,2$ Hz, 1 H); 10,19 (s, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 24,6; 51,8; 106,0; 111,4 (dq, $J = 25,1, 3,4$ Hz); 112,2; 118,2; 118,4 (d, $J = 21,8$ Hz); 120,0–120,3 (m); 122,4; 123,8 (dq, $J = 272,8, 2,6$ Hz); 124,9; 126,7; 128,2; 131,2 (qd, $J = 32,7, 8,7$

Hz); 136,6; 137,8; 138,6; 149,0; 149,3 (d, $J = 6,8$ Hz); 150,2; 156,2; 157,6; 162,4 (d, $J = 246,4$ Hz); HRMS (ESI) m/z számolt $C_{23}H_{17}F_4N_3O$ $[M+H]^+$: 428,1381, mért: 428,1388.

7-((3,5-Bisz(trifluormetilfenil)(6-metilpiridin-2-ilamino)metil)kinolin-8-ol (276)

fehér por; 43% hozam; o.p.: 144–146 °C; $C_{24}H_{17}F_6N_3O$; 1H NMR (500 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,19 (s, 3 H); 6,38 (d, $J = 6,9$ Hz, 1 H); 6,48 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H); 6,98 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H); 7,29 (t, $J = 7,6$ Hz, 1 H); 7,43 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H); 7,48–7,58 (m, 2 H); 7,69 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H); 7,92 (s, 1 H); 8,03 (s, 2 H); 8,28 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H); 8,84 (bs, 1 H); 10,20 (s, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 24,1; 51,6; 105,7; 111,8; 117,9; 120,5; 122,0; 123,4 (q, $J = 272,5$ Hz); 124,1; 126,1; 127,7; 127,8; 130,1 (q, $J = 32,3$ Hz); 136,1; 137,4; 138,1; 147,4; 148,6; 149,8; 155,7; 157,1; HRMS (ESI) m/z számolt $C_{24}H_{17}F_6N_3O$ $[M+H]^+$: 478,1349, mért: 478,1353.

7-((4-Fluor-3-(trifluormetil)fenil)(6-metilpiridin-2-ilamino)metil)kinolin-8-ol (277)

fehér por; 90% hozam; o.p.: 148–151 °C; $C_{23}H_{17}F_4N_3O$; 1H NMR (500 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,19 (s, 3 H); 6,34 (t, $J = 15,0$ Hz, 1 H); 6,44 (t, $J = 9,4$ Hz, 1 H); 6,87 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H); 7,27 (t, $J = 7,7$ Hz, 1 H); 7,36–7,45 (m, 3 H); 7,52 (dd, $J = 8,0, 3,9$ Hz, 1 H); 7,65 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H); 7,73 (d, $J = 6,2$ Hz, 1 H); 8,27 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H); 8,83 (s, 1 H); 10,10 (s, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 24,7; 51,4; 105,9; 112,0; 116,0–117,0 (m); 117,5 (d, $J = 20,4$ Hz); 118,1; 121,4–129,5 (m); 122,3; 125,3; 125,8 (q, $J = 4,7$ Hz); 126,7; 128,1; 134,3 (d, $J = 8,5$ Hz); 136,6; 137,8 (d, $J = 13,0$ Hz); 138,6; 141,4 (d, $J = 3,4$ Hz); 148,9; 150,1; 156,2; 156,8–159,5 (m); 157,7; HRMS (ESI) m/z számolt $C_{23}H_{17}F_4N_3O$ $[M+H]^+$: 428,1381, mért: 428,1385.

7-((2,4-Bisz(trifluormetil)fenil)(6-metilpiridin-2-ilamino)metil)kinolin-8-ol (278)

világosrózsaszín por; 22% hozam; o.p.: elbomlott, 230 °C; $C_{24}H_{17}F_6N_3O$; 1H NMR (500 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,17 (s, 3 H); 6,37 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H); 6,63 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H); 6,92 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H); 7,25 (t, $J = 7,7$ Hz, 1 H); 7,36 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H); 7,59 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H); 7,63 (dd, $J = 8,6, 4,1$ Hz, 1 H); 8,01 (s, 1 H); 8,11 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H); 8,16 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H); 8,33 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H); 8,87 (d, $J = 2,9$ Hz, 1 H); 9,83 (s, 1 H); HRMS (ESI) m/z számolt $C_{24}H_{17}F_6N_3O$ $[M+H]^+$: 478,1349, mért: 478,1356.

7-((3,4-Difluorfenil)(6-metilpiridin-2-ilamino)metil)kinolin-8-ol (279)

fehér por; 53% hozam; o.p.: 175–178 °C; $C_{22}H_{17}F_2N_3O$; 1H NMR (500 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,26 (d, $J = 40,6$ Hz, 3 H); 6,38 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H); 6,46 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H); 6,83

(d, $J = 8,8$ Hz, 1 H); 7,15–7,24 (m, 1 H); 7,27–7,40 (m, 4 H); 7,42 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H); 7,55 (dd, $J = 8,3$; 4,2 Hz, 1 H); 7,63 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H); 8,30 (dd, $J = 8,2$, 1,1 Hz, 1 H); 8,86 (dd, $J = 4,0$, 1,2 Hz, 1 H); 10,10 (s, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 24,2; 51,0; 105,3; 111,5; 115,7 (d, $J = 17,3$ Hz); 117,2 (d, $J = 16,9$ Hz); 117,6; 121,8; 123,7; 125,1; 126,4; 127,6; 136,1; 137,3; 138,1; 141,7; 148,1 (dd, $J = 244,0$, 13,1 Hz); 148,4; 149,2 (dd, $J = 245,7$, 13,0 Hz); 149,6; 155,7; 157,3; HRMS (ESI) m/z számolt $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 378,1412, mért: 378,1413.

7-((Pirimidin-2-ilamino)(4-(trifluormetil)fenil)metil)kinolin-8-ol (280)

fehér por; 32% hozam; o.p.: 160–163 °C; $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$; ^1H NMR (500 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 6,60 (t, $J = 4,3$ Hz, 1 H); 7,04 (d, $J = 9,1$ Hz, 1 H); 7,39 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H); 7,52 (dd, $J = 8,0$, 3,9 Hz, 1 H); 7,57 (d, $J = 7,8$ Hz, 2 H); 7,64 (d, $J = 7,9$ Hz, 2 H); 7,70 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H); 8,18 (d, $J = 9,1$ Hz, 1 H); 8,23–8,33 (m, 3 H); 8,83 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H); 10,10 (s, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 52,6; 111,7; 118,4; 122,7; 125,2 (q, $J = 272,1$ Hz); 125,2; 126,0 (q, $J = 3,7$ Hz); 127,5; 128,1 (q, $J = 31,7$ Hz); 128,5; 128,6; 136,9; 138,9; 148,8; 149,2; 150,5; 159,0; 162,5; HRMS (ESI) m/z számolt $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 397,1271, mért: 397,1273.

7-((4-Metilpirimidin-2-ilamino)(4-(trifluormetil)fenil)metil)kinolin-8-ol (281)

fehér por; 46% hozam; o.p.: 147–149 °C; $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$; ^1H NMR (500 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,26 (s, 3 H); 6,52 (d, $J = 5,0$ Hz, 1 H); 7,09 (d, $J = 9,4$ Hz, 1 H); 7,42 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H); 7,55 (dd, $J = 8,3$, 4,2 Hz, 1 H); 7,60 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H); 7,66 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H); 7,75 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H); 8,11 (d, $J = 9,4$ Hz, 1 H); 8,16 (d, $J = 5,0$ Hz, 1 H); 8,31 (dd, $J = 8,3$, 1,3 Hz, 1 H); 8,86 (dd, $J = 4,1$, 1,5 Hz, 1 H); 10,12 (s, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 24,1; 52,1; 110,8; 118,0; 122,3; 124,8 (q, $J = 271,6$ Hz); 125,0; 125,6 (q, $J = 3,5$ Hz); 127,2; 127,7 (q, $J = 31,5$ Hz); 128,1; 128,2; 136,5; 138,5; 148,7; 148,8; 150,0; 158,1; 162,0; 167,9.

7-((4-Metilpirimidin-2-ilamino)(4-nitrofenil)metil)kinolin-8-ol (282)

fehér por; 19% hozam; o.p.: 136–138 °C; $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3$; ^1H NMR (500 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,24 (s, 3 H); 6,51 (d, $J = 4,8$ Hz, 1 H); 7,09 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H); 7,40 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H); 7,53 (dd, $J = 8,1$, 4,0 Hz, 1 H); 7,62 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H); 7,71 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H); 8,09–8,18 (m, 4 H); 8,28 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H); 8,84 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H); 10,15 (s, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 23,7; 51,7; 110,5; 117,7; 121,9; 123,5; 124,1; 126,7;

127,7; 128,1; 136,1; 138,1; 146,2; 148,5; 149,7; 151,3; 158,1; 161,5; 168,0; HRMS (ESI) m/z számolt $C_{21}H_{17}N_5O_3$ $[M+H]^+$: 388,1404, mért: 388,1409.

7-((4-Metilpirimidin-2-ilamino)(4-(pentafluortio)fenil)metil)quinolin-8-ol, (283)

fehér por; 68% hozam; o.p.: 164–165 °C; $C_{21}H_{17}F_5N_4OS$; 1H NMR (500 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,26 (s, 3 H); 6,52 (t, J = 6,2 Hz, 1 H); 7,07 (d, J = 9,4 Hz, 1 H); 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 1 H); 7,55 (dt, J = 12,4, 6,2 Hz, 1 H); 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 2 H); 7,75 (d, J = 8,6 Hz, 1 H); 7,84 (d, J = 8,9 Hz, 2 H); 8,12 (d, J = 9,4 Hz, 1 H); 8,17 (d, J = 5,0 Hz, 1 H); 8,31 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1 H); 8,87 (dd, J = 4,1, 1,5 Hz, 1 H); 10,16 (s, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 24,1; 51,9; 110,9; 118,1; 122,3; 124,7; 126,2–126,4 (m); 127,1; 128,2; 128,3; 136,5; 138,5; 148,6; 148,9; 150,1; 151,3–152,1 (m); 157,8–158,3 (m); 162,0; 167,7–168,2 (m); HRMS (ESI) m/z számolt $C_{21}H_{17}F_5N_4OS$ $[M+H]^+$: 469,1116, mért: 469,1118.

7-((4-Fluorfenil)(4-metilpirimidin-2-ilamino)metil)kinolin-8-ol (284)

fehér por; 16% hozam; o.p.: 156–158 °C; $C_{21}H_{17}FN_4O$; 1H NMR (500 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,22 (s, 3 H); 6,47 (d, J = 4,9 Hz, 1 H); 6,98 (t, J = 12,1 Hz, 1 H); 7,03–7,12 (m, 2 H); 7,31–7,42 (m, 3 H); 7,51 (dd, J = 8,2, 4,1 Hz, 1 H); 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 1 H); 7,98 (d, J = 9,5 Hz, 1 H); 8,12 (d, J = 4,9 Hz, 1 H); 8,27 (d, J = 8,2 Hz, 1 H); 8,82 (d, J = 2,8 Hz, 1 H); 9,97 (s, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 23,6; 51,3; 110,2; 114,9 (d, J = 21,2 Hz); 117,4; 121,7; 125,3; 126,7; 127,5; 128,9 (d, J = 8,1 Hz); 136,1; 138,1; 139,5; 148,3; 149,4; 161,0 (d, J = 242,0 Hz); 158,1; 161,6; 167,9; HRMS (ESI) m/z számolt $C_{21}H_{17}FN_4O$ $[M+H]^+$: 361,1459, mért: 361,1460.

7-((4-Jódfeil)(4-metilpirimidin-2-ilamino)metil)kinolin-8-ol (285)

fehér por; 18% hozam; o.p.: 139–142 °C; $C_{21}H_{17}IN_4O$; 1H NMR (500 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,22 (s, 3 H); 6,48 (d, J = 4,5 Hz, 1 H); 6,91 (d, J = 9,3 Hz, 1 H); 7,15 (d, J = 7,6 Hz, 2 H); 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1 H); 7,52 (dd, J = 7,8, 3,8 Hz, 1 H); 7,61 (d, J = 7,8 Hz, 2 H); 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 1 H); 7,96 (d, J = 9,3 Hz, 1 H); 8,12 (d, J = 4,3 Hz, 1 H); 8,27 (d, J = 8,2 Hz, 1 H); 8,82 (s, 1 H); 9,99 (s, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 24,1; 51,9; 92,8; 110,7; 117,9; 122,2; 125,4; 127,2; 128,0; 129,9; 136,5; 137,3; 138,5; 143,8; 148,8; 149,9; 158,0; 162,0; 167,9; HRMS (ESI) m/z számolt $C_{21}H_{17}IN_4O$ $[M+H]^+$: 469,0520, mért: 469,0525.

7-((4-Brómfenil)(4-metilpirimidin-2-ilamino)metil)kinolin-8-ol (286)

csontszínű por; 29% hozam; o.p.: 143–145 °C; $C_{21}H_{17}BrN_4O$; 1H NMR (500 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,22 (s, 3 H); 6,48 (d, J = 4,6 Hz, 1 H); 6,94 (d, J = 9,3 Hz, 1 H); 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 1 H); 7,44 (d, J = 8,1 Hz, 2 H); 7,52 (dd, J = 7,8, 3,8 Hz, 1 H); 7,71 (d, J = 8,5 Hz, 1 H); 7,98 (d, J = 9,2 Hz, 1 H); 8,12 (d, J = 4,5 Hz, 1 H); 8,27 (d, J = 7,9 Hz, 1 H); 8,82 (s, 1 H); 10,00 (s, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 24,4; 51,4; 110,3; 117,5; 119,6; 121,8; 124,9; 126,8; 127,6; 129,2; 131,0; 136,1; 138,1; 142,9; 148,3; 149,5; 161,6; 167,9; HRMS (ESI) m/z számolt $C_{21}H_{17}BrN_4O$ $[M+H]^+$: 421,0659, mért: 421,0664.

7-((4-Klórfenil)(4-metilpirimidin-2-ilamino)metil)kinolin-8-ol (287)

fehér por; 40% hozam; o.p.: 139–141 °C; $C_{21}H_{17}ClN_4O$; 1H NMR (500 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,25 (s, 3 H); 6,51 (d, J = 5,0 Hz, 1 H); 6,98 (d, J = 9,4 Hz, 1 H); 7,34 (d, J = 8,5 Hz, 2 H); 7,37–7,44 (m, 3 H); 7,55 (dd, J = 8,2, 4,1 Hz, 1 H); 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1 H); 8,02 (d, J = 9,4 Hz, 1 H); 8,15 (d, J = 4,9 Hz, 1 H); 8,30 (d, J = 8,3 Hz, 1 H); 8,86 (dd, J = 3,9, 1,3 Hz, 1 H); 10,04 (s, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 24,1; 51,7; 110,7; 117,9; 122,2; 125,4; 127,2; 128,0; 128,6; 129,3; 131,5; 136,5; 138,5; 142,9; 148,8; 149,9; 158,1; 162,0; 167,9; HRMS (ESI) m/z számolt $C_{21}H_{17}ClN_4O$ $[M+H]^+$: 377,1164, mért: 377,1167.

7-((4-Metilpirimidin-2-ilamino)(3-(trifluormetil)fenil)metil)kinolin-8-ol (288)

fehér por; 31% hozam; o.p.: 160–163 °C; $C_{22}H_{17}F_3N_4O$; 1H NMR (500 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,23 (s, 3 H); 6,49 (d, J = 4,7 Hz, 1 H); 7,07 (d, J = 9,4 Hz, 1 H); 7,40 (d, J = 8,5 Hz, 1 H); 7,44–7,59 (m, 3 H); 7,67 (d, J = 7,0 Hz, 1 H); 7,70–7,81 (m, 2 H); 8,06–8,21 (m, 2 H); 8,27 (d, J = 8,2 Hz, 1 H); 8,73–8,91 (m, 1 H); 10,08 (s, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 24,2; 52,0; 110,9; 118,1; 122,3; 123,7 (q, J = 3,7 Hz); 123,9 (q, J = 3,6 Hz); 124,7 (q, J = 272,43 Hz); 125,2; 126,9; 128,1; 129,4 (q, J = 31,4 Hz); 129,8; 131,7; 136,5; 138,5; 145,3; 148,9; 150,0; 162,0; 168,0; HRMS (ESI) m/z számolt $C_{22}H_{17}F_3N_4O$ $[M+H]^+$: 411,1427, mért: 411,1428.

7-((3,5-Bisz(trifluormetil)fenil)(4-metilpirimidin-2-ilamino)metil)kinolin-8-ol (289)

fehér por; 59% hozam; o.p.: 128–130 °C; $C_{23}H_{16}F_6N_4O$; 1H NMR (500 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,24 (s, 3 H); 6,52 (d, J = 4,9 Hz, 1 H); 7,13 (d, J = 9,4 Hz, 1 H); 7,42 (d, J = 8,5 Hz, 1 H); 7,53 (dd, J = 8,2, 4,1 Hz, 1 H); 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1 H); 7,93 (s, 1 H); 8,08 (s, 2 H); 8,15 (d, J = 4,8 Hz, 1 H); 8,23–8,36 (m, 2 H); 8,84 (d, J = 2,8 Hz, 1 H); 10,24 (s, 1 H); ^{13}C

NMR (126 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 23,6; 51,6; 110,7; 117,9; 120,6–120,8 (m); 122,0; 123,4 (q, J = 272,8 Hz); 124,0; 126,0; 127,6; 127,8; 130,2 (q, J = 32,9 Hz); 136,1; 138,1; 146,8; 148,5; 149,7; 157,6; 161,4; 167,6; HRMS (ESI) m/z számolt $C_{23}H_{16}F_6N_4O$ $[M+H]^+$: 479,1301, mért: 479,1304.

7-((2,4-Bisz(trifluormetil)fenil)(4-metilpirimidin-2-ilamino)metil)kinolin-8-ol (290)

fehér por; 16% hozam; o.p.: 199–201 °C; $C_{23}H_{16}F_6N_4O$; 1H NMR (500 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,19 (s, 3 H); 6,47 (d, J = 4,7 Hz, 1 H); 7,21 (d, J = 4,7 Hz, 1 H); 7,33 (dd, J = 11,7, 9,2 Hz, 2 H); 7,52 (dd J = 8,1, 3,9 Hz, 1 H); 7,80 (bs, 1 H); 7,95–7,99 (m 2 H); 8,03 (d, J = 6,0 Hz, 1 H); 8,08 (s, 1 H); 8,28 (d, J = 7,8 Hz, 1 H); 8,81 (d, J = 2,4 Hz, 1 H); 9,97 (s, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 24,1; 49,8; 110,8; 116,9; 117,3; 122,3; 123,3–123,6 (m); 123,9 (q, J = 272,2 Hz); 124,0 (q, J = 275,4 Hz); 126,8–127,0 (m); 128,3; 128,6 (q, J = 32,7 Hz); 128,7 (q, J = 31,4 Hz); 129,7–129,9 (m); 131,6; 136,5; 138,5; 148,8; 150,8; 158,5; 161,5; 169,0; HRMS (ESI) m/z számolt $C_{23}H_{16}F_6N_4O$ $[M+H]^+$: 479,1301, mért: 479,1307.

7-((4-Fluor-3-(trifluormetil)fenil)(4-metilpirimidin-2-ilamino)metil)kinolin-8-ol (291)

fehér por; 25% hozam; o.p.: 89–92 °C; $C_{22}H_{16}F_4N_4O$; 1H NMR (500 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,22 (s, 3 H); 6,49 (bs, 1 H); 7,01 (d, J = 7,7 Hz, 1 H); 7,31–7,43 (m, 2 H); 7,51 (dd, J = 5,6, 3,6 Hz, 1 H); 7,64–7,83 (m, 3 H); 8,08–8,19 (m, 2 H); 8,26 (d, J = 5,6 Hz, 1 H); 8,82 (bs, 1 H); 10,10 (s, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 23,6; 51,2; 110,5; 117,1 (d, J = 20,5 Hz); 117,7; 121,9; 123,8; 124,6; 125,3 (d, J = 3,4 Hz); 126,2; 127,7; 133,8 (d, J = 8,5 Hz); 136,1; 138,1; 140,5; 148,4; 149,5; 157,6 (d, J = 252,6 Hz); 157,2–158,0 (m); 161,4; 167,5 (bs); HRMS (ESI) m/z számolt $C_{22}H_{16}F_4N_4O$ $[M+H]^+$: 429,1333, mért: 429,1337.

7-((3-Fluor-5-(trifluormetil)fenil)(4-metilpirimidin-2-ilamino)metil)kinolin-8-ol (292)

csontszínű por; 15% hozam; o.p.: elbomlott, 92 °C; $C_{22}H_{16}F_4N_4O$; 1H NMR (500 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,27 (s, 3 H); 6,55 (d, J = 4,9 Hz, 1 H); 7,09 (d, J = 9,4 Hz, 1 H); 7,44 (d, J = 8,5 Hz, 1 H); 7,52–7,58 (m, 3 H); 7,65 (s, 1 H); 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1 H); 8,18 (d, J = 4,8 Hz, 1 H); 8,21 (d, J = 9,5 Hz, 1 H); 8,31 (d, J = 8,1 Hz, 1 H); 8,87 (d, J = 3,0 Hz, 1 H); 10,22 (s, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 24,1; 51,9; 111,1; 111,4–111,7 (m); 118,3; 118,4 (d, J = 22,0 Hz); 119,8–120,3 (m); 122,4; 123,8 (dq, J = 272,7, 4,2 Hz); 124,6; 126,6; 128,2; 131,1–131,7 (m); 136,6; 138,5; 148,7 (d, J = 6,8 Hz); 149,0; 150,0;

161,9; 162,4 (d, $J = 246,5$ Hz); HRMS (ESI) m/z számolt $C_{22}H_{16}F_4N_4O$ $[M+H]^+$: 429.1333, mért: 429.1336.

7-((5-Brómpirimidin-2-ilamino)(4-(trifluormetil)fenil)metil)kinolin-8-ol (293)

fehér por; 15% hozam; o.p.: 146–148 °C; $C_{21}H_{14}BrF_3N_4O$; 1H NMR (500 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 6,96 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H); 7,39 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H); 7,49–7,59 (m, 3 H); 7,61–7,70 (m, 3 H); 8,28 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H); 8,41 (s, 2 H); 8,50 (d, $J = 8,9$ Hz, 1 H); 8,84 (d, $J = 2,2$ Hz, 1 H); 10,12 (s, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 52,1; 106,1; 117,6; 121,9; 123,9; 124,8 (q, $J = 272,0$ Hz); 125,3 (q, $J = 4,0$ Hz); 126,5; 127,2 (q, $J = 31,8$ Hz); 127,7; 127,8; 136,1; 138,1; 147,4; 148,5; 149,8; 160,1; HRMS (ESI) m/z számolt $C_{21}H_{14}BrF_3N_4O$ $[M+H]^+$: 475,0376, mért: 475,0384.

7-((2-Hidroxifenil)(4-metilpirimidin-2-ilamino)metil)kinolin-8-ol (294)

szürkészöld por; 15% hozam; o.p.: elbomlott, 179 °C; $C_{21}H_{18}N_4O_2$; 1H NMR (500 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,23 (s, 3 H); 6,46 (d, $J = 4,9$ Hz, 1 H); 6,72 (t, $J = 7,4$ Hz, 1 H); 6,77 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H); 6,99 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H); 7,04 (t, $J = 7,1$ Hz, 1 H); 7,24 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H); 7,34 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H); 7,49 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H); 7,51 (dd, $J = 8,3, 4,2$ Hz, 1 H); 7,59 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H); 8,11 (d, $J = 4,9$ Hz, 1 H); 8,28 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H); 8,82 (d, $J = 2,9$ Hz, 1 H); 9,49 (s, 1 H); 9,81 (s, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 24,1; 48,9; 110,3; 115,6; 116,9; 119,0; 121,9; 125,6; 127,8; 127,9; 128,1; 128,8; 129,2; 136,4; 138,5; 148,5; 150,2; 155,4; 157,9; 161,9; 167,6; HRMS (ESI) m/z számolt $C_{21}H_{18}N_4O_2$ $[M+H]^+$: 359,1503, mért: 359,1509.

2-Metil-7-((4-metilpirimidin-2-ilamino)(4-(trifluormetil)fenil)metil)kinolin-8-ol (295)

fehér por; 25% termelés; o.p.: 123–125 °C; $C_{23}H_{19}F_3N_4O$; 1H NMR (500 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,26 (s, 3 H); 2,70 (s, 3 H); 6,52 (d, $J = 5,0$ Hz, 1 H); 7,07 (d, $J = 9,4$ Hz, 1 H); 7,36 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H); 7,42 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H); 7,59 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H); 7,64–7,69 (m, 3 H); 8,09 (d, $J = 9,4$ Hz, 1 H); 8,15–8,19 (m, 2 H); 9,59 (s, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz; DMSO- d_6): δ [ppm] = 24,1; 25,1; 52,1; 110,8; 117,9; 123,1; 124,8; 124,8 (q, $J = 271,9$ Hz); 125,6 (q, $J = 3,5$ Hz); 126,1; 126,2; 127,5 (q, $J = 31,6$ Hz); 128,1; 136,6; 137,8; 148,7; 149,1; 157,5; 158,2; 162,0; 168,0; HRMS (ESI) m/z számolt $C_{23}H_{19}F_3N_4O$ $[M+H]^+$: 425,1584, mért: 425,1585.

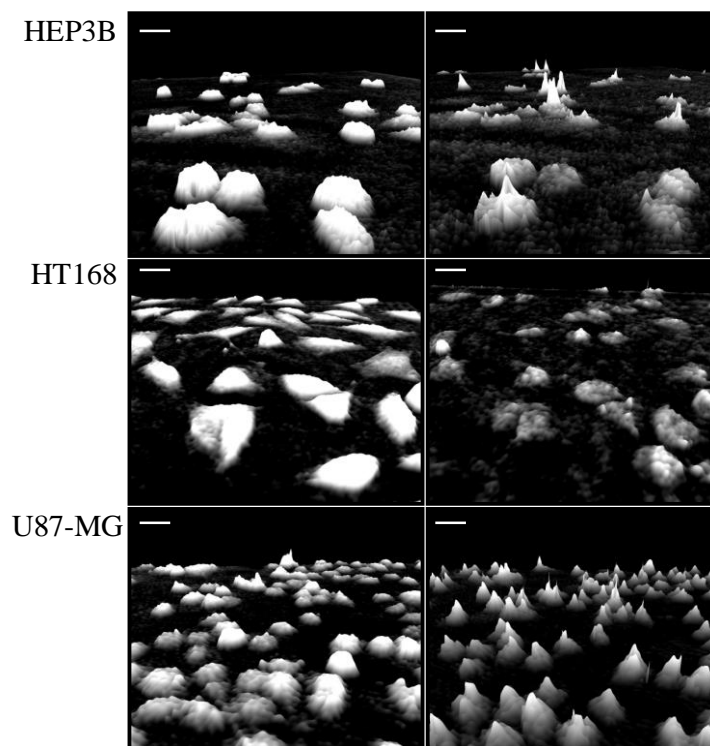
Biológiai rész

23. táblázat: A **81** származék EC₅₀ értékei 24 különböző ráksejtvonalon.

Sejtvonal	Tumortípus	EC ₅₀ ^a (μM)
K562	humán leukémia	3,01 ± 1,01
CCRF CEM	humán leukémia	3,10 ± 1,12
MOLT4	humán leukémia	4,47 ± 1,06
HL60	humán leukémia	5,78 ± 1,02
U266B	humán mielóma	5,41 ± 1,02
WH35	humán melanóma	9,23 ± 1,03
A375	humán melanóma	9,70 ± 1,13
HT168	humán melanóma	2,53 ± 1,09
HT199	humán melanóma	8,16 ± 1,05
RVH	humán melanóma	13,00 ± 1,41
WM983	humán melanóma	8,17 ± 1,08
B16V	egér melanóma	3,98 ± 1,00
Hep3B	humán hepatocelluláris karcinóma	10,75 ± 1,05
HepG2	humán hepatocelluláris karcinóma	7,68 ± 1,01
PLC/PRF	humán hepatocelluláris karcinóma	17,78 ± 1,70
Hepa1-6	egér hepatocelluláris karcinóma	>30
GBM1	humán glióma	10,03 ^b
GBM2	humán glióma	10,97 ± 1,04
U87-MG	humán glióma	10,13 ± 1,03
MCF7	humán mell	6,84 ± 1,04
A549	humán tüdő	9,00 ± 1,01
4T1	egér emlő	15,07 ± 1,18
EL4	egér limfóma	>30
C6	patkány neuroblasztóma	8,13 ± 1,16

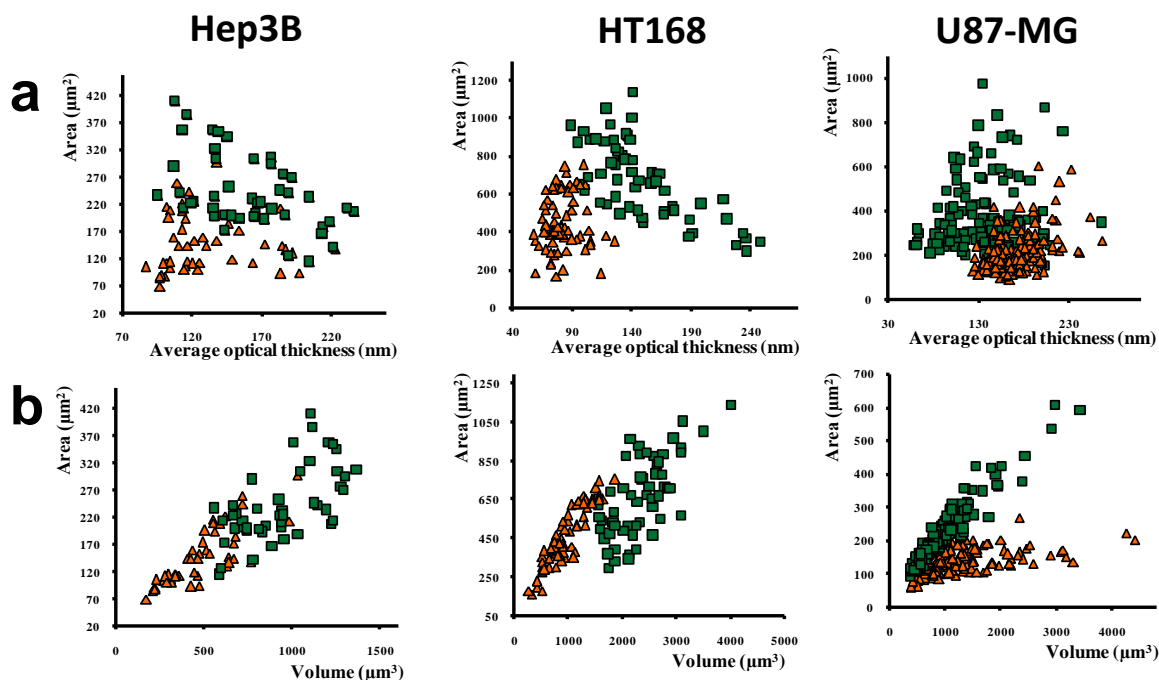
^a: GraphPad Prism 4 szoftver alkalmazásával meghatározva, három párhuzamos mérésből számolva; ^b: GraphPad Prism 4 szoftver alkalmazásával meghatározva, két párhuzamos mérésből számolva, standard deviáció nem meghatározható

A holografikus mikroszkópos analízis (HoloMonitor™ M3, Phiab, Sweden) lehetővé teszi a sejtek morfológiai változásának nyomon követését különböző paraméterek szerint (pl: felület, vastagság és térfogat). Az Avidin Kft. biológus munkatársai reprezentatív példaként három tumor sejtvonalat (Hep3B, HT186 és U87-MG) használtak a **81** származék (3.2.1. fejezet, 16. oldal) citotoxikus hatásainak megjelenítésére. A sejtvonalakat a **81** vegyülettel kezelték 20 µM-os koncentrációban. Holografikus képrögzítés a kezelés előtt és a kezelés után 24 órával történt (74. ábra).



74. ábra: A **81** vegyület által (20 µM koncentrációban) okozott morfológiai változások Hep3B, HT168 és U87-MG sejteken 24 órával a kezelés után. A holografikus képek a 0. órában (bal oszlop) és 24. órában (jobb oszlop) készültek. A méretarány kb. 20 µm-nek felel meg.

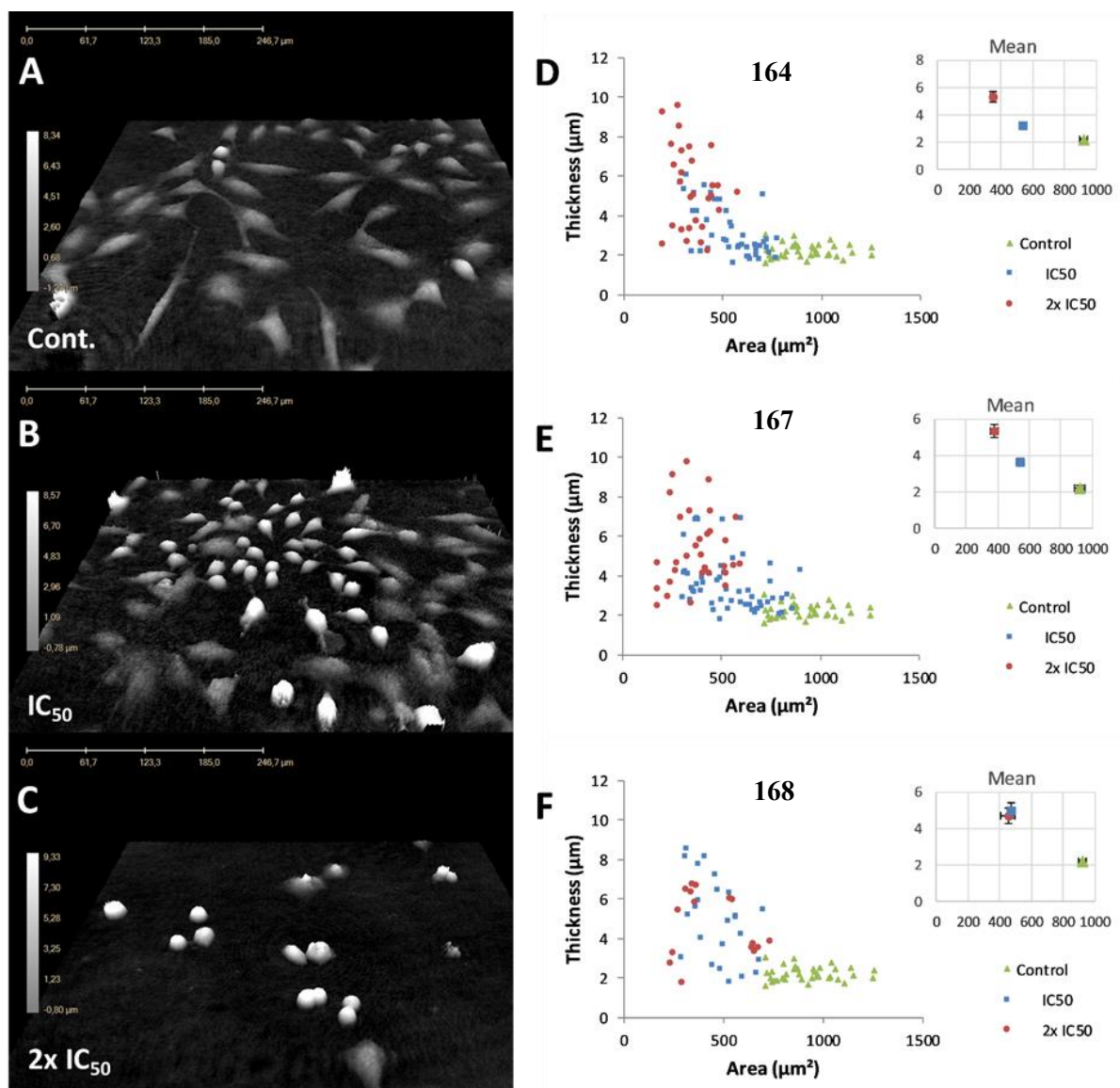
A Hep3B és HT168 sejtvonalakon a kezelés hatására a sejtszám és a teljes felület csökkenését figyelték meg, az adatok kisebb mértékű szórása mellett. Hasonló változásokat figyeltek meg a sejtek átlagos optikai vastagságában. Ehhez képest az U87-MG glióma sejteknél az optikai vastagság kisebb mértékű csökkenését tapasztalták, de a sejtmennyiség itt is ugyanúgy csökkent (75. ábra). Mind a mikroszkópos felvétel, mind pedig a diagramok jól szemléltetik a **81** vegyület citotoxikus aktivitását mindhárom sejtvonalon.



75. ábra: A **81** vegyülettel kezelt három rákos sejttípus szórási diagramjait. Az adatokat a HoloStudio 2.4 szoftver segítségével elemeztük.

a) felület – átlagos optikai vastagság diagram; b) és a felület – térfogatát diagram; zöld négyzet: sejtek a kezelés előtt; sárga háromszög: sejtek a kezelés után.

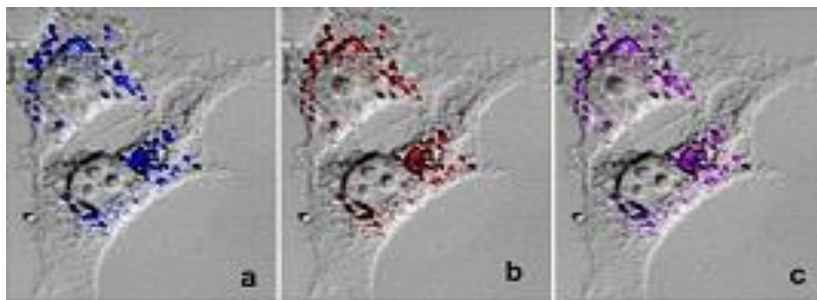
A 3.2.2. fejezetben (23. oldal) tárgyalt **164**, **167** és **168** vegyület citotoxikus hatását A549 (humán tüdő adenokarcinóma) sejteken vizsgálták (HoloMonitorTM M3, Phiab, Sweden). A sejteket a kiválasztott analógokkal két koncentrációban (EC_{50} koncentráció, $2 \times \text{EC}_{50}$ koncentráció) kezelték. A képeket a kezelés után 12, 24 és 48 órával gyűjtötték. A 76. ábra A, B és C táblázata a nem kezelt és kezelt sejtek reprezentatív holografikus képeit mutatja. A kezelés után mindhárom vegyület hatására a sejtek területének csökkenését és az átlagos rétegvastagság (gömb alakúvá váltak) növekedését detektálták. A haldokló sejtek tipikus gömb alakú morfológiája és a felülettől való elválása bizonyítja a vizsgált vegyületek citotoxicitását.



76. ábra. Holografikus mikroszkópos elemzés. Morfológiai változások A549 sejteken 48 órával a három leghatékonyabb vegyülettel történő kezelés után. A: kontroll, nem kezelt sejtek; B: IC_{50} koncentrációban kezelt sejtek; C: $2\times\text{IC}_{50}$ koncentrációban kezelt sejtek. D, E és F: a nem kezelt és a **164**, **167**, **168** vegyülettel kezelt sejtek terület – rétegvastagság diagramjai szórási grafikonokkal. Zöld háromszög: kezeletlen sejt; kék négyzet: IC_{50} koncentrációban kezelt sejt; piros pont: $2\times\text{IC}_{50}$ koncentrációban kezelt sejt terület-rétegvastagság értékei

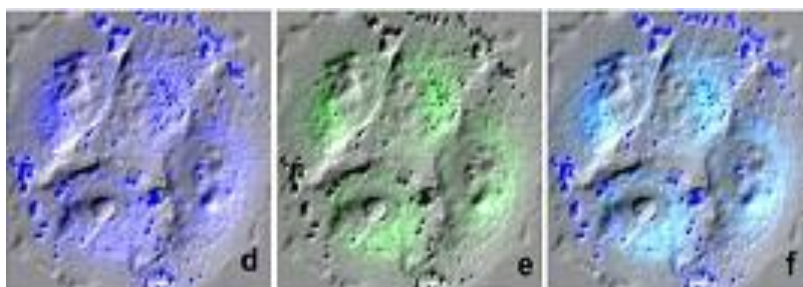
Az Avidin Kft. biológus munkatársai a **207b** vegyületet (4.2.1. fejezet, 44. oldal) kiváló fluoreszcens tulajdonsága miatt kiválasztva, konfokális fluoreszcens lézer szkennings mikroszkóppal, úgynevezett „dupla-festési” eljárással vizsgálták az anyag intracelluláris elhelyezkedését HT168 humán melanóma sejteken (1. és 2. kép).

A lipid cseppeket (LD) szelektíven színező oil red O festéket használva láthatjuk, hogy azok a lipid cseppek, melyekben a kékén fluoreszkáló **207b** is jelen volt, lila színt mutattak (1. kép).



1. kép. Konfokális fluoreszcens lézer szkennning mikroszkópos felvétel oil red O festéssel. a: 5 μ M **207b** kezelés; b: oil red O festés; c: a és b együtt

Endoplazmatikus retikulumra (ER) specifikus ER-TrackerTM Green festési technikával a kéken fluoreszkáló **207b** és a festék zöld színének szinergizmusából türkiz szín jött létre (2. kép). A d-f képek magasabb lézer teljesítmény mellett SCID egerek májszövetéből készültek.



2. kép. Konfokális fluoreszcens lézer szkennning mikroszkópos felvétel ER-TrackerTM Green festéssel. d: 20 μ M **207b** kezelés; e: ER-TrackerTM Green festés; f: d és e együtt

Látható tehát, hogy az **207b** a lipid cseppekben van jelen. Mivel általánosságban elmondható, hogy a tumor sejtekben megfigyelhető a lipid cseppek felhalmozódása, így a ftálimidek mennyiségi meghatározása alkalmas lehet a tumor sejtek szelektív azonosítására is.