

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

**NITROGÉNTARTALMÚ HETEROCIKLUSOS
GYÓGYSZERJELÖLT VEGYÜLETEK ELŐÁLLÍTÁSA
ÉS VIZSGÁLATAIK**

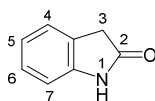
Volk Balázs



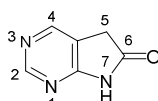
Egis Gyógyszergyár Zrt.
2019.

I. Bevezetés, célkitűzések

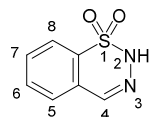
Az Egis Gyógyszergyárban eltöltött csaknem két évtized során számos projektben vettem részt, ezek többsége heterociklusos vegyületeken alapult. MTA doktori disszertációm alapjául négy nitrogéntartalmú heterociklusos vegyületcsaládot választottam: az 1,3-dihidro-2*H*-indol-2-on (oxindol) származékokat, az 5,7-dihidro-6*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-on (1,3-diazaoxindol) családot, a 2*H*-1,2,3-benzotiadiazin-1,1-dioxidokat (benzotiadiazin-dioxidok) és ezek 3,4-dihidro analogonjait, valamint az 1,3-dihidro-2,3,4-benzotiadiazepin-2,2-dioxid (benzotiadiazepin-dioxid) származékokat.



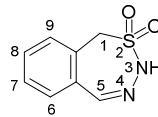
oxindol



1,3-diazaoxindol

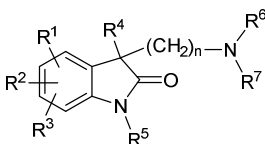


benzotiadiazin-dioxid



benzotiadiazepin-dioxid

Az *oxindol* szerkezeti részlet több piaci forgalomban lévő gyógyszermolekulában megtalálható. A vegyületcsalád biológiai jelentőségét mutatja továbbá, hogy alkotóeleme számos alkaloidnak is. Azt a célt tűztük ki magunk elé, hogy a **30** és **31** általános képletű új, szabadalmi szempontból független, oxindolvázat tartalmazó vegyületek előállítására racionális szintézisutat dolgozzunk ki, azzal a hatástani céllal, hogy 5-HT₇ receptor antagonistá hatásmechanizmusú, a központi idegrendszer (CNS) bizonyos betegségeit (szorongás, depresszió, kognitív funkciók romlása) gyógyító vegyületekhez jussunk.



$R^1, R^2, R^3 = \text{H, F, Cl, Me, stb.}$

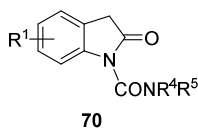
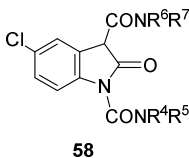
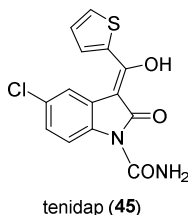
$R^5 = \text{H, alkil, aralkil}$

$R^6, R^7 = \text{különböző szubsztituensek}$

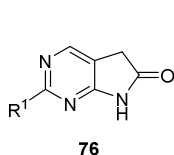
$n = 3-6$

$R^4 = \text{alkil (30) vagy H (31)}$

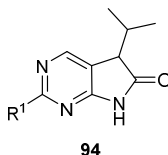
Az *oxindolok* acilezési reakcióinak vizsgálatával a tenidap (**45**) antireumatikus gyógyszer generikus fejlesztése során foglalkoztunk. Ennek kapcsán célul tűztük ki az amidálási reakciók mechanizmusának elméleti vizsgálatát, változatosan szubsztituált 5-klóroxindol-1,3-dikarboxamidok (**58**) és az aromás gyűrűn különbözőképpen szubsztituált, 3-as helyzetben szubsztituátlan oxindol-1-karboxamidok (**70**) előállítását.



Az 1,3-diazaoxindolokat mint az oxindolokból, illetve a szintén jelentős biológiai aktivitással rendelkező 7-azaoxindolokból a benzol-, illetve piridingyűrű pirimidingyűrűvel történő formális helyettesítésével kapható vegyületeket vizsgáltuk. Az oxindolszármazékokhoz képest alacsonyabb lipofilitásuk révén előnyös CNS farmakológiai viselkedést vártunk ezektől a vegyületektől. Célul tűztük ki az 1,3-diazaoxindolok (**76**) előállításának és az 5-izopropil-származékok (**94**) alkilezési reakcióinak tanulmányozását.

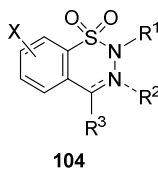
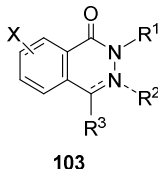
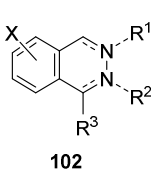


R¹ = H, Me, Ph, SMe



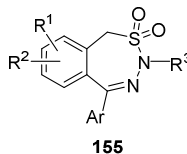
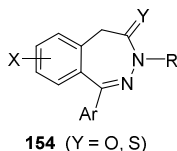
R¹ = H, Me, Ph

A *benzotiadiazin-dioxidokat* (**104** általános képletű vegyületek) a sokrétű biológiai hatásokról ismert ftalazin (**102**) és ftalazinon (**103**) származékok analogonjaiként kívántuk előállítani. A **104** vegyületekben a 2-es és 3-as helyzetű nitrogének metil-jodiddal történő alkilezésével annak lehetőségét akartuk vizsgálni, hogyan lehet ezekben a helyzetekben a jövőben bonyolultabb szerkezetű, potenciálisan CNS hatást hordozó funkciók csoportokat [pl. (ω-dialkilamino)alkil] beépíteni.



R¹, R², R³ = H, alkil, aril
X = H vagy különféle
szubsztituensek
(1 vagy több)

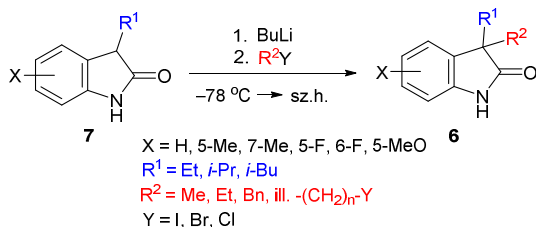
Az 5-aril szubsztituált *benzotiadiazepin-dioxidokat* (**155**) a farmakológiai szempontból aktív 2,3-benzodiazepin-4-onok és -tionok (**154**) analogonjaiként kívántuk előállítani, szintén CNS hatást megcélózva.



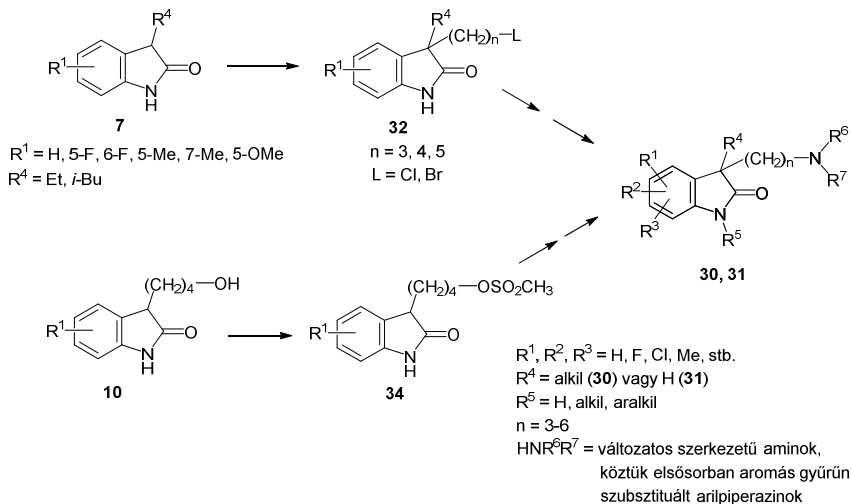
II. Új tudományos eredmények

II. 1. Oxindolok szelektív alkilezési reakciói, további átalakításai és az előállított vegyületek vizsgálata

1. tézis: A 3-alkiloxindolok (7) nátrium vagy kálium bázis jelenlétében mind az *N*(1)-, mind a *C*(3)-helyzetben alkileződnek. Bázisként BuLi-ot használva eljárást dolgoztunk ki a 3-alkiloxindolok (7) szelektív 3-as helyzetű alkilezésére. Alkilezőszerként alkil- és benzil-halogenidek mellett α,ω -dihalogénalkánokat is sikerrel alkalmaztunk. [1, 2]

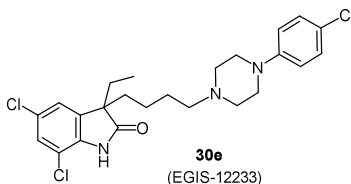


2. tézis: Sikeresen megvalósítottuk a farmakológiai vizsgálatokra szánt **30** és **31** képletű célvegyületek előállítását. A **32** vegyületekből – adott esetben aromás elektrofil szubsztitúciós reakciót követően – a terminális halogénatomon különféle szekunder aminok ömledékében végzett nukleofil szubsztitúciós reakciókkal a célvegyületekhez (**30**) jutottunk. A 3-monoszubsztituált célvegyületek (**31**) előállítása során a 3-(4-hidroxi-butil)oxindolok (**10**) mezilezése **34** vegyületeket eredményezett, végül ezek reakciója a megfelelő aminokkal adta **31** származékokat. [2–8]



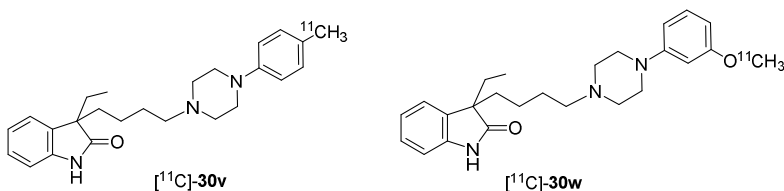
3. tézis: A több száz előállított **30** és **31** vegyület részletes *in vitro* és *in vivo* (patkányokon és egereken végzett szorongás, depresszió és kogníció modellek) farmakológiai, illetve szerkezet-hatás vizsgálata során megállapítottuk, hogy az 5-HT₇ receptoraffinitás szempontjából az oxindol 3-as helyzete és a bázikus nitrogén között tetrametilén láncot tartalmazó származékok előnyösek, farmakofór csoportként a fenilcsoport 4-es helyzetében halogénnel szubsztituált arilpiperazinok a legjobbak, valamint hogy az oxindol nitrogénjének alkilezése ($\text{R}^5 \neq \text{H}$) az affinitás elvesztéséhez vezet. A 3-etil származékok (**30**, $\text{R}^4 = \text{Et}$) valamivel jobb receptorkötődési profilt mutattak, mint a 3-izobutil (**30**, $\text{R}^4 = i\text{-Bu}$) és a 3-monoszubsztituált (**31**) analogonok. [2–8]

4. tézis: Elvégeztük a vizsgálati eredmények alapján kiemelkedő racém **30e** származék (EGIS-12233) resolválását, majd feltérképeztük a racém vegyület, illetve a két enantiomer receptorprofilját és *in vivo* aktivitását. A jobbra forgató enantiomer erős affinitást mutatott az 5-HT₆ és 5-HT₇ receptorokon egyaránt, amit kedvező jelenséggént értékeltünk, figyelembe véve az 5-HT₆ antagonisták ismert hatását a kogníció, tanulás és memória javításában. Aktívnak bizonyult továbbá 5 anxiolitikus és 2 neuroprotektív *in vivo* állatmodellben, ezáltal az irodalmi referens molekuláknál kedvezőbb volt a hatásprofilja. [9]



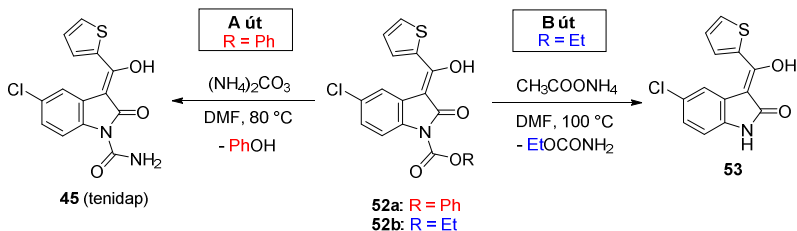
5. tézis: A **30** és **31** vegyületek metabolizmusát részletesen is vizsgáltuk. A metabolitok tömegspektrometriás vizsgálata alapján a hidroxileződés jellemző pozíciójának az oxindol váz aromás karbociklusa, illetve az arilpiperazin rész aromás gyűrűje adódott. Egy új, irodalomban még nem alkalmazott módszert dolgoztunk ki a hidroxileződés pontos helyének valószínűsítésére a metabolitok anyavegyületekre vonatkoztatott relatív retenciók ideje (RRT) alapján. A szubsztituensek pozíciója alapján történő elvi kizárással, illetve a szükséges hidroxilezett referens vegyületek független úton történő előállításával bizonyítottuk, hogy a metabolikus hidroxiláció az oxindol váz 5-ös és 7-es pozíciójában, illetve az arilpiperazin aromás gyűrű *para* és – kisebb mértékben – *orto* helyzetében játszódik le. [10]

6. tézis: Előállítottunk két ^{11}C izotóp jelzett oxindolszármazékot ($[^{11}\text{C}]\text{-30v}$ és $[^{11}\text{C}]\text{-30w}$) pozitron emissziós tomográfiás (PET) radioligandumként. Ezeket dán Landrace sertésben teszteltük, az agyban lévő 5-HT₇ receptoreloszlás megismerésének, illetve a fiziológiás és patofiziológiás folyamatok felderítésének céljából. Mindkét jelzőanyag könnyen bejutott a sertés agyába, így ígéretes kiindulási pontot jelentenek további kutatásokhoz. [11, 12]

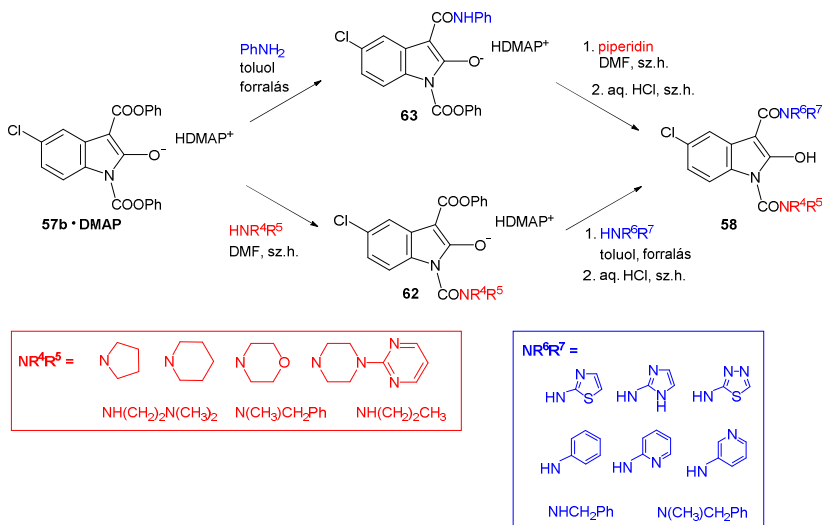


II. 2. Oxindol-karboxamidok előállítása

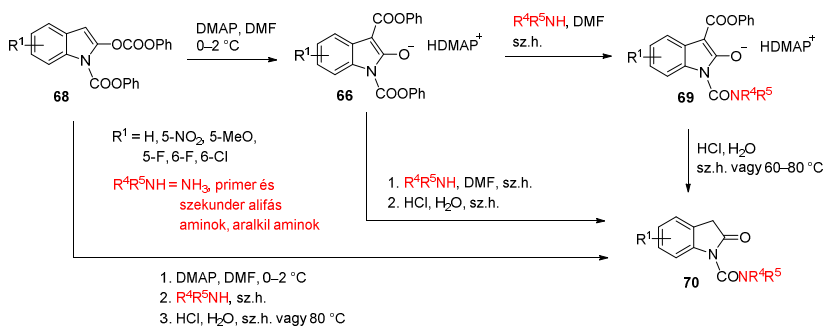
7. tézis: A tenidap (**45**) szintézise során azt tapasztaltuk, hogy az 1-fenoxikarbonil- (**52a**) és 1-etoxikarbonil-3-tieniloxindol (**52b**) amidálási reakciókban eltérően reagált: a fenoxikarbonil-csoport ammónium-karbonáttal reagáltatva amiddá alakult (**45**), míg az etoxikarbonil vegyület (**52b**) csak más ammóniaforrás (ammónium-acetát) alkalmazásával és erősebb körülmények között reagált, ekkor az etoxikarbonil-csoport lehasadt a molekuláról (**53**). A részletes molekulamodellezési számítások eredményeként – a lehetséges tautomereket, protonálási-deprotonálási lépéseket és konformereket figyelembe véve – az adódott, hogy az $\text{R}=\text{Ph}$ vegyület (**52a**) esetében a PhO^- anion leválása energetikailag kedvezőbb, mint az oxindol anioné, ezért a reakcióban **45** és PhOH termékek keletkeznek (**A út**). Épp ellenkező a helyzet akkor, ha R jelentése Et csoport (**52b**, **B út**). Ez esetben az oxindol anion jobb távozcsoport, mint az EtO^- anion, így a deztokikarbonilezett vegyület (**53**) és etil-karbamát (EtCONH_2) keletkezik a reakció során. A teljes kinetikai vizsgálatnál kisebb számítási időt igénylő ún. Systems Chemistry módszerrel is a kísérleti tapasztalatokkal egybehangzó magyarázatot kaptunk az etoxi- és fenoxikarbonil-csoport eltérő reaktivitására. [13]



8. tézis: Az 5-klór-1,3-difenoxikarboniloxindol DMAP sójából (**57b** · **DMAP**) kiindulva, különböző aminokkal reagáltatva több lépésben változtatásan szubsztituált 5-klóroxindol-1,3-dikarboxamidokat (**58**) állítottunk elő. Megállapítottuk, hogy **57b** · **DMAP** DMF-ban, szobahőmérsékleten primer és szekunder alifás aminokkal, szekunder gyűrűs aminokkal és *N*-metilbenzilaminnal (HNR^4R^5) szelektíven amidálható az 1-es helyzetben, ezzel **62** sókhoz jutottunk. Hasonló körülmények között **57b** · **DMAP** vegyület a kisebb bázicitású primer aromás aminokkal nem lépett reakcióba. Ha azonban anilinnel toluolban forralva reagáltattuk, szelektíven a 3-as helyzetben amidált terméket (**63**) kaptunk. A **62** vegyületek 3-fenoxikarbonil-csoportjának HNR^6R^7 típusú aminokkal, toluolos forralás során történő reakciója sósavas kezelést követően **58** célvegyületeket adta. A másik úton a **63** vegyület piperidinnel DMF oldószerben szobahőmérsékleten reagáltatva, majd savval kezelve vezetett a megfelelő **58** diamidhoz. [14]

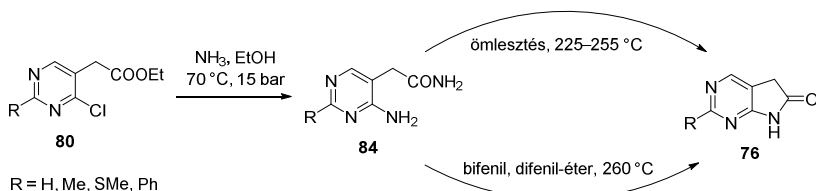


9. tézis: Kidolgoztuk az aromás gyűrűn különbözőképpen szubsztituált, 3-as helyzetben szubsztituátlan oxindol-1-karboxamidok (**70**) szintézisét, *N,O*-di(fenoxikarbonil)oxindol-származékokból (**68**) kiindulva. Ezeket *O*→*C*(3) acilcsoport átrendeződéssel alakítottuk át 1,3-di(fenoxikarbonil)oxindol DMAP sókká (**66**). A **66** vegyületeket változatos szerkezetű alifás és aralkil aminosokkal (HNR^4R^5) vittük amidálási reakcióba az 1-es pozícióban DMF oldószerben, így előállítva a megfelelő félamid-félészter DMAP sókat (**69**), melyeket savas vizes közegben továbbalakítva kaptuk az oxindol-1-karboxamid (**70**) célvegyületeket. Egy-edényes eljárásokat is sikerrel alkalmaztunk (**68** → **70**, ill. **66** → **70**). [15]



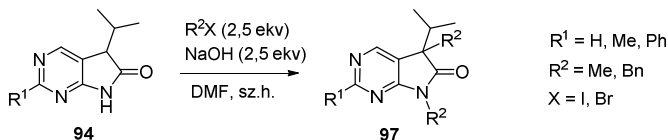
II. 3. 1,3-Diazaoxindolok előállítása és alkilezési reakcióik vizsgálata

10. tézis: Az irodalomból ismert, azid köztiterméken keresztül haladó szintézisnél előnyösebb, jobb hozamú eljárást dolgoztunk ki 2-es helyzetben szubsztituátlan vagy szubsztituált 1,3-diazaoxindolok (**76**) előállítására. Ennek során a **80** klór-észtereket etanolos ammóniával autoklávban reagáltatva nyertük ki **84** amino-amidokat, melyek gyűrűzárását ömlesztéssel vagy ennél előnyösebben bifenil és difenil-éter keverékében melegítve végeztük el. [16]

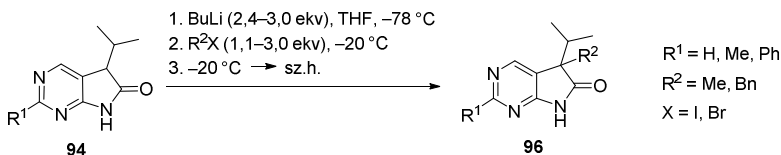


11. tézis: A 3-alkiloxindolokkal analóg szerkezetű 5-alkil-1,3-diazaoxindolok alkilezési reakcióinak tanulmányozására az 5-izopropil-származékokat (**94**) választottuk kiindulási anyagként. A **94** vegyületek NaOH bázissal (2,2 ekv) végzett deprotonálását követő alkilezések kis alkilezőszer

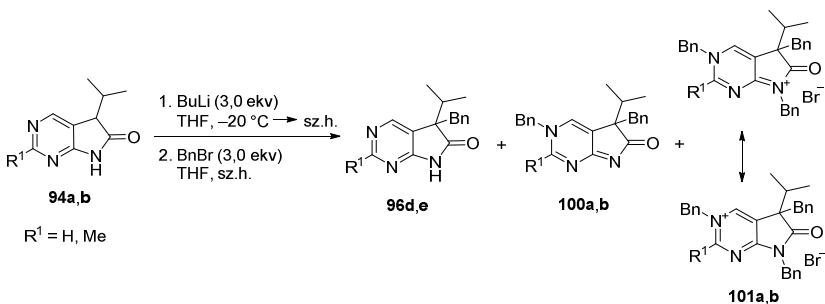
felesleg (1,2 ekv) esetén sem voltak szelektívek, a C(5)-alkilezés mellett N(7)-alkilezés is lejátszódott. Nagy NaOH (2,5 ekv) és alkilezőszer (MeI, BnBr) felesleg (2,5 ekv) alkalmazásával jó hozammal előállítottuk a C(5),N(7)-dialkilezett származékokat (**97**). [17]



12. tézis: Kidolgoztuk 5-izopropil-1,3-diazaoxindolok (**94**) 5-ös helyzetű regioszelektív alkilezését is. Alacsony hőmérsékleten, BuLi bázis és MeI, ill. BnBr alkilezőszer alkalmazásával jó hozammal állítottuk elő a C(5)-alkilezett termékeket (**96**). [17]

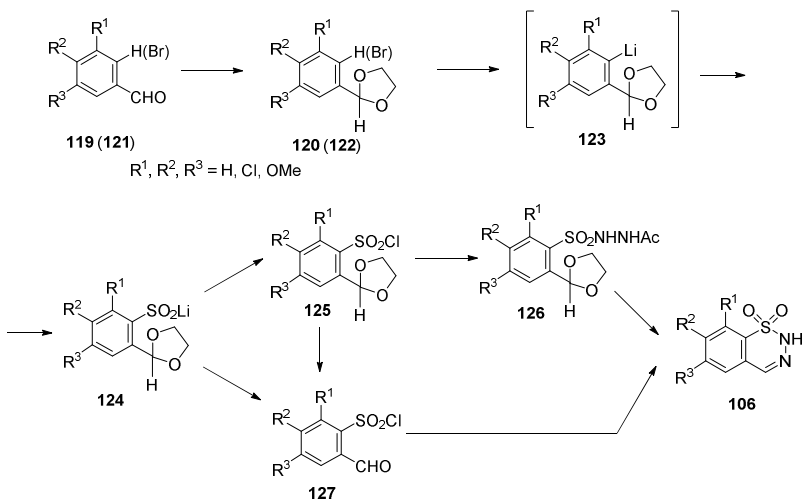


13. tézis: Az 5-izopropil-1,3-diazaoxindolok (**94a,b**) BuLi bázissal magasabb hőmérsékleten (-20°C) történő deprotonálás és BnBr alkilezőszer szobahőmérsékleten végzett adagolása esetén a C(5)-benzilezett termék (**96d,e**) mellett N(3),C(5)-dibenzilezett származékok (**100a,b**) és N(3),C(5),N(7)-tribenzilezett kvaterner bromid sók (**101a,b**) is keletkeztek. [17]

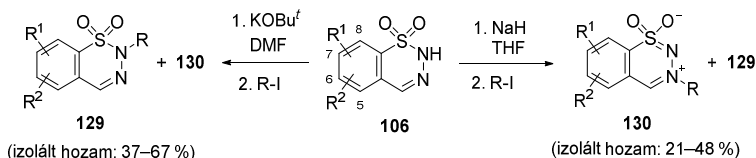


II. 4. Benzotiadiazin-dioxidok előállítása és átrendeződési reakcióik vizsgálata

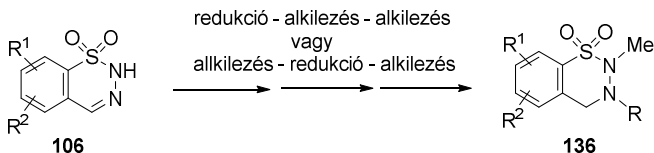
14. tézis: Eljárásváltozatokat dolgoztunk ki a 4-es helyzetben szubsztituátlan benzotiadiazin-dioxidok (**106**) szintézisére. A reakciósor kiindulási anyagai a megfelelő benzaldehidek (**119**) vagy *orto*-brómbenzaldehidek (**121**) voltak, melyekből az aldehid funkció védésével, a ketalcsoport *orto*-helyzetében történő lítálással, a klórszulfonilcsoport több lépésben történő kialakításával, végül gyűrűzárással kaptuk a célvegyületeket (**106**). [18]



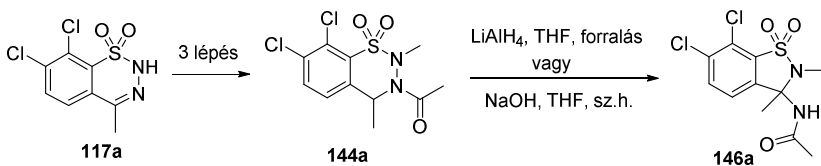
15. tézis: A 4-szubsztituátlan benzotiadiazin-dioxidok (**106**) alkilezése során a várt *N*(2) pozícióban alkilezett termék (**129**) mellett egy váratlan, az *N*(3) atomon alkilezett mezoionos vegyületsalád (**130**) keletkezését is tapasztaltuk. KOBu^t alkalmazása DMF-ban a 2-alkil- (**129**), míg a NaH THF-ban a 3-alkilszármazékok (**130**) képződését segítette elő. [18b, 19]



16. tézis: A 4-szubsztituátlan benzotiadiazin-dioxidokból (**106**) kiindulva különböző háromlépéses, redukciós és alkilezési lépéseket magukban foglaló szekvenciákon keresztül előállítottuk a 2,3-dialkil-3,4-dihidro-2*H*-1,2,3-benzotiadiazin-1,1-dioxidokat (**136**). [18b, 20]

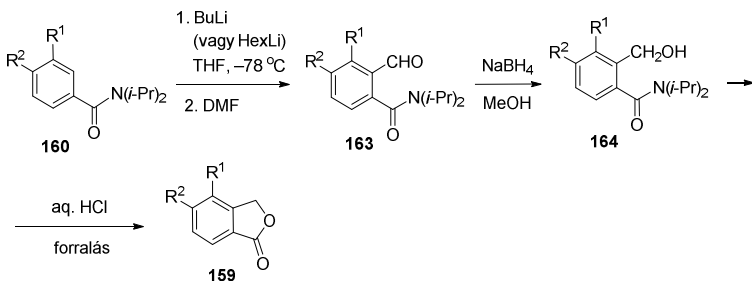


17. tézis: Megállapítottuk, hogy a **117a** 4-metilszármazékából 3 lépésben előállított 3-acetil-2-metil vegyület (**144a**) lítium-tetrahidrido-aluminátos (LiAlH_4) reakciója során az acetylsoport várt redukciója helyett gyűrűszűkülés játszódott le, és **146a** 1,2-benzotiazol-dioxidhoz jutottunk. Javaslatot tettünk a reakció mechanizmusára, elvégeztük LiAlH_4 helyett előnyösen NaOH bázissal is, és kiterjesztettük a 4-es helyzetben szubsztituátlan, illetve metil- helyett etil- vagy fenilcsoportot tartalmazó vegyületekre. [21]

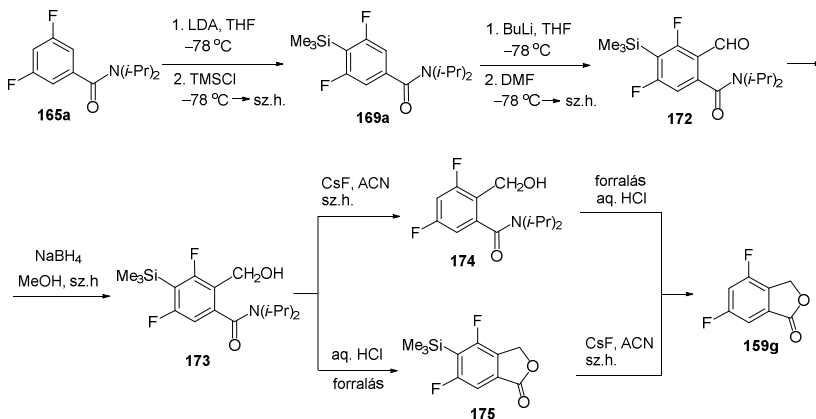


II. 5. Benzotiadiazepin-dioxidok előállítása és reakcióik vizsgálata

18. tézis: Eljárást dolgoztunk ki a benzotiadiazepin-dioxidok szintézisében kulcsintermedierként azonosított 4- és/vagy 5-szubsztituált ftalidok (**159a-e**) előállítására, *N,N*-diizopropilbenzamidok (**160**) orto helyzetű litiálásán alapulva. [22]

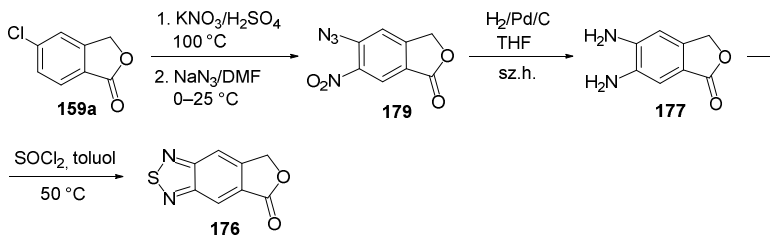


19. tézis: Megállapítottuk, hogy a 3,5-difluor szubsztituált savamid származék (**165a**) lítiálása során az elsődlegesen keletkezett, az amid funkció és valamelyik fluoratom közös *orto* helyzetében lítiálódott közttermék igen gyorsan a termodinamikailag stabilisabb, a két fluoratom között lítiált vegyületté alakult át. Ezért a 4,6-difluorftalid (**159g**) előállítására trimetilszilil védőcsoportot alkalmazó eljárást dolgoztunk ki. [22b, 23]

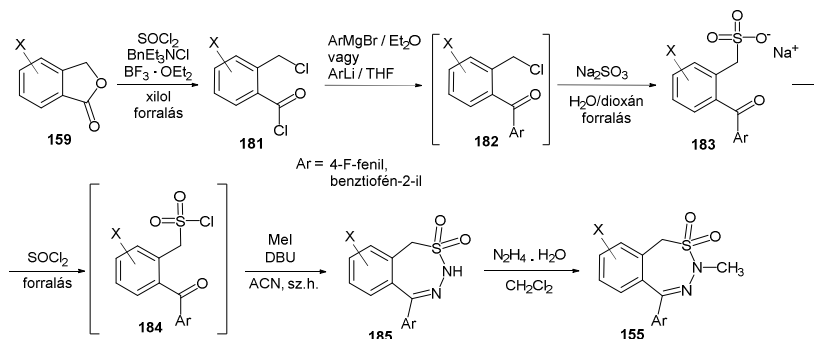


Megállapítottuk, hogy az analóg 3,5-diklórszubsztituált savamidszármazék lítiálása során az elsődlegesen keletkezett, az amid funkció és az egyik klóratom közös *orto* helyzetében lítiálódott közttermék a 3,5-difluor analogonál sokkal lassabban (néhány óra alatt) rendeződik át a két klóratom között lítiált vegyületté, ezért a megfelelő ftalid előállítása a 18. tézisben bemutatott úton elvégezhető. [22b, 23]

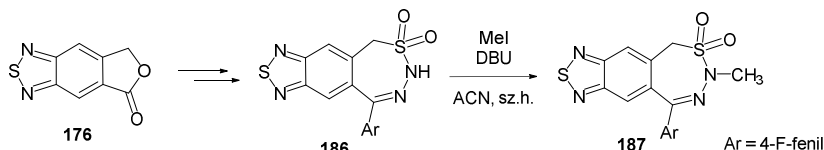
20. tézis: 5-Klórfталidból (**159a**) kiindulva módszert dolgoztunk ki egy tiadiazoloftalid, az 5*H*,7*H*-furo[3,4-*f*][2,1,3]benzotiadiazol-5-on (**176**) előállítására, 5,6-diaminoftalid (**177**) intermediéren keresztül. [24]



21. tézis: A ftalid (**159**) kulcsintermedierekből kiindulva új eljárást dolgoztunk ki a 2,3,4-benzotiadiazepin-2,2-dioxid célvegyületek (**155**, **185**) szintézisére. [22b, 25]

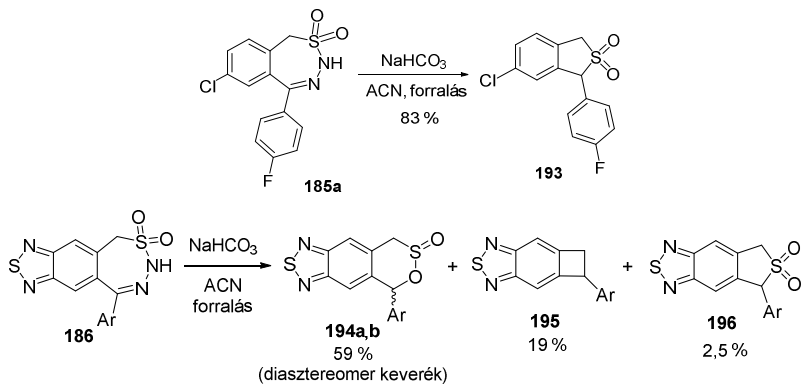


Hasonló szintézisutat alkalmaztunk **176** tiadiazoloftalidból kiindulva a **186** és **187** célvegyületek előállítására. [25]

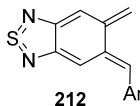
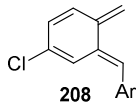


22. tézis: Megállapítottuk, hogy a benzotiadiazepin-dioxid célvegyületek (**155**, **185–187**) közül egyes származékok *in vivo* állatkísérletekben CNS aktivitást is mutattak, ezeket szabadalmi bejelentésben védjük. Kiemelkedett közülük az EGIS-13208 (**155**, $\text{X} = 7\text{-Cl}$), amely erős kötődést mutatott az 5-HT_{2A} és 5-HT_{2C} receptorokon, jelentős anxiolitikus hatást mutatott *in vivo* patkánymodelleken, és metabolikusan is stabilisnak bizonyult. [26]

23. tézis: Megállapítottuk, hogy a benzotiadiazepin-dioxidok bázikus körülmények között melegítve gyűrűszűkülési reakciókban vesznek részt. Meglepő módon a 7-klórsubstituíált (**185a**) és a tiadiazolo-benzotiadiazepin (**186**) reakciója teljesen eltérő termékekhez vezetett. Míg előbbiből a szulfon (**193**) nyerhető ki jó hozammal, addig utóbbiból főtermékként **194** szultinokat kaptunk diasztereomerek keverékéként, továbbá tiadiazolo-benzociklobutén (**195**) is képződött, a szulfon (**196**) viszont csak igen kis mennyiségben. [27]



24. tézis: A gyűrűszűkülési reakciók mechanizmusának felderítése céljából és a két modellvegyület esetében észlelt eltérések értelmezésére elméleti kémiai számításokat végeztünk, melyek fényt derítettek a reakció mechanizmusára és jó magyarázatot adtak a két vegyület markánsan eltérő viselkedésére. A gyűrűszűkülési reakciókban feltételezett *orto*-kinodimetán típusú köztitermék (**208**, illetve **212**) jelenlétét oly módon is bizonyítottuk, hogy belőlük *N*-fenilmaleimiddel Diels-Alder-típusú termékeket képeztünk. [27]



III. A tézisekhez kapcsolódó saját közlemények és szabadalmi bejelentések listája

- [1] *Literature survey and further studies on the 3-alkylation of N-unprotected 3-monosubstituted oxindoles. Practical synthesis of N-unprotected 3,3-disubstituted oxindoles and subsequent transformations on the aromatic ring*
E. Kókai, Gy. Simig, B. Volk *Molecules* **2017**, 22, 24–41.
- [2] (a) *(Phenylpiperazinyl-butyl)oxindoles as selective 5-HT₇ receptor antagonists*
B. Volk, J. Barkóczy, E. Hegedüs, Sz. Udvari, I. Gacsályi, T. Mezei, K. Pallagi, H. Kompagne, Gy. Lévy, A. Egyed, L. G. Hársing Jr., M. Spedding, Gy. Simig *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 2522–2532.
(b) *Originális és generikus kémiai kutatás az EGIS-ben – szemelvények*
Volk B. *Magyar Kémikusok Lapja* **2012**, 67, 140–142.
- [3] *Optimization of (aryl)piperazinyl-butyl)oxindoles exhibiting selective 5-HT₇ receptor antagonist activity*
B. Volk, I. Gacsályi, K. Pallagi, L. Poszvácz, I. Gyönös, É. Szabó, T. Bakó, M. Spedding, Gy. Simig, G. Szénási *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 6657–6669.
- [4] *Preparation of indol-2-one derivatives for the treatment of central nervous disorders, gastrointestinal disorders and cardiovascular disorders*
B. Volk, J. Barkóczy, Gy. Simig, T. Mezei, R. Kapiller-Dezsőfi, I. Gacsályi, K. Pallagi, G. Gigler, Gy. Lévy, K. Móricz, Cs. Leveleki, N. Sziray, G. Szénási, A. Egyed, L. G. Hársing WO 2005108390; *Chem. Abstr.* **2005**, 143, 477847.
- [5] *Preparation of pyridine derivatives of alkyl oxindoles as 5-HT₇ receptor active agents*
B. Volk, J. Barkóczy, Gy. Simig, T. Mezei, R. Kapiller-Dezsőfi, I. Gacsályi, K. Pallagi, G. Gigler, Gy. Lévy, K. Móricz, Cs. Leveleki, N. Sziray, G. Szénási, A. Egyed, L. G. Hársing WO 2005108388; *Chem. Abstr.* **2005**, 143, 477850.
- [6] *Preparation of piperazine derivatives of alkyl oxindoles as 5-HT₇ receptor active agents for treating or preventing central nervous system or cardiovascular system disorders*
B. Volk, J. Barkóczy, Gy. Simig, T. Mezei, R. Kapiller-Dezsőfi, I. Gacsályi, K. Pallagi, G. Gigler, Gy. Lévy, K. Móricz, Cs. Leveleki, N. Sziray, G. Szénási, A. Egyed, L. G. Hársing WO 2005108363; *Chem. Abstr.* **2005**, 143, 477984.
- [7] *Preparation of piperazine derivatives of alkyl oxindoles for treating or preventing central nervous system or cardiovascular disorders*
B. Volk, J. Barkóczy, Gy. Simig, T. Mezei, R. Kapiller-Dezsőfi, I. Gacsályi, K. Pallagi, G. Gigler, Gy. Lévy, K. Móricz, Cs. Leveleki, N. Sziray, G. Szénási, A. Egyed, L. G. Hársing WO 2005108364; *Chem. Abstr.* **2005**, 143, 477985.

- [8] *Preparation of piperazine-containing dialkylloxindoles that bind to 5-HT_{2C} and α_1 receptors for use against central nervous system and other diseases*
B. Volk, J. Barkóczy, Gy. Simig, T. Mezei, R. Kapiller-Dezsöfi, I. Gacsályi, K. Pallagi, G. Gigler, Gy. Lévy, K. Móricz, Cs. Leveleki, N. Sziray, G. Szénási, A. Egyed, L. G. Hársing WO 2005109987; *Chem. Abstr.* **2005**, 143, 477989.
- [9] *Preparation of optically active 3-[(phenylpiperazin-1-yl)alkyl]-3-alkyl-oxindole derivatives having CNS activity*
B. Volk, J. Barkóczy, I. Gacsályi, E. Fogassy, J. Schindler, G. Gigler, H. Kompagne, I. Gyönösné Nagy, K. Pallagi, M. Porcs-Makkay, G. Szénási, T. Mezei, Gy. Lukács, Gy. Lévy, A. Egyed, L. G. Hársing WO 2010089616; *Chem. Abstr.* **2010**, 153, 260379.
- [10] *A novel tool for structure assignment of hydroxylated metabolites of (aryl)piperazinylbutyl)oxindole derivatives based on relative HPLC retention times*
É. Szabó, Gy. Koványi-Lax, G. Szénási, A. Dancsó, L. Kiss, R. Kormány, Gy. Simig, G. Németh B. Volk *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2019**, doi: 10.1016/j.jpba.2019.03.019.
- [11] *Synthesis and in vitro evaluation of oxindole derivatives as potential radioligands for 5-HT₇ receptor imaging with PET*
M. M. Herth, B. Volk, K. Pallagi, L. K. Bech, F. Antoni, G. M. Knudsen, J. L. Kristensen *ACS Chem. Neurosci.* **2012**, 3, 1002–1007.
- [12] *Evaluation of 3-ethyl-3-(phenylpiperazinylbutyl)oxindoles as PET ligands for the 5-HT₇ receptor – synthesis, pharmacology, radiolabeling and in vivo brain imaging in pigs*
M. M. Herth, V. L. Andersen, H. D. Hansen, N. Stroth, B. Volk, Sz. Lehel, P. Svenningsson, G. M. Knudsen, J. L. Kristensen *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 3631–3636.
- [13] *Application of the Systems Chemistry approach on the ammonolysis of 1-ethoxycarbonyl- and 1-phenoxy carbonyl-3-(2-thienyl)oxindoles. A method to predict reactivity*
Z. Mucsi, M. Porcs-Makkay, Gy. Simig, I. G. Csizmadia, B. Volk *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 7282–7290.
- [14] (a) *Versatile synthesis of oxindole-1,3-dicarboxamides*
M. Porcs-Makkay, B. Volk, Z. Mucsi, Gy. Simig *Tetrahedron* **2010**, 66, 7017–7027.
(b) *Oxindolok alkilezési és acilezési reakciói az originális és generikus gyógyszerkutatás szolgálatában*
Volk B., Porcs-Makkay M., Simig Gy. *Magyar Kémikusok Lapja* **2012**, 67, 5–6.
- [15] *Convenient synthesis of 3-unsubstituted oxindole-1-carboxamides*
M. Porcs-Makkay, B. Volk, E. Kókai, Gy. Simig *Tetrahedron* **2012**, 1427–1435.
- [16] *Convenient synthesis of 2-substituted 5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-ones*
E. Kókai, J. Nagy, T. Tóth, J. Kupai, P. Huszthy, Gy. Simig, B. Volk *Monatsh. Chem. (Chem. Monthly)* **2016**, 147, 767–773.
- [17] *Study on the alkylation reactions of N(7)-unsubstituted 1,3-diazaoxindoles*
E. Kókai, J. Halász, A. Dancsó, J. Nagy, Gy. Simig, B. Volk *Molecules* **2017**, 22, 846–867.

- [18] (a) *Synthesis of 4-unsubstituted 2H-1,2,3-benzothiadiazine 1,1-dioxides via ortho lithiation of protected benzaldehyde derivatives*
M. Porcs-Makkay, Gy. Lukács, A. Pandur, Gy. Simig, B. Volk *Tetrahedron* **2014**, 70, 286–293.
- (b) *2H-1,2,3-Benzotiadiazin-1,1-dioxidok előállítása, redukciós és alkilezési reakcióik. Egy érdekes mezoionos vegyületcsalád szintézise*
Porcs-Makkay M., Pandur A., Simig Gy., Volk B. *Magyar Kémiai Folyóirat – Kémiai Közlemények* **2016**, 122, 162–171.
- [19] *Alkylation of 2H-benzo[1,2,3]thiadiazine 1,1-dioxides. Formation of a new family of mesoionic compounds*
M. Porcs-Makkay, R. Kapiller-Dezsőfi, L. Párkányi, A. Pandur, Gy. Simig, B. Volk *Tetrahedron* **2014**, 70, 2169–2174.
- [20] *Consecutive alkylation-reduction reactions of 2H-1,2,3-benzothiadiazine 1,1-dioxide derivatives. Synthesis of 2-alkyl-, 3-alkyl- and 2,3-dialkyl-3,4-dihydro-2H-1,2,3-benzothiadiazine 1,1-dioxides*
M. Porcs-Makkay, A. Pandur, Gy. Simig, B. Volk *Tetrahedron* **2015**, 71, 44–50.
- [21] *Synthesis and base-mediated rearrangement of 3-acetyl-2-methyl-3,4-dihydro-2H-1,2,3-benzothiadiazine 1,1-dioxides*
M. Porcs-Makkay, I. Gyűjtő, Gy. Simig, B. Volk *Tetrahedron* **2016**, 72, 8463–8469.
- [22] (a) *Manufacturing synthesis of 5-substituted phthalides*
F. Faigl, A. Thurner, B. Molnár, Gy. Simig, B. Volk *Org. Proc. Res. Dev.* **2010**, 14, 617–622.
- (b) *2,3,4-Benzotiadiazepin-2,2-dioxid származékok szintézise*
Simig Gy., Fetter J., Bertha F., Faigl F., Thurner A., Molnár B., Barkóczy J., Volk B. *Magyar Kémikusok Lapja* **2012**, 67, 38–39.
- [23] *Synthesis of 4,6-dichloro- and 4,6-difluorophthalides: a systematic study on the lithiation of 3,5-dihalo-N,N-diisopropylbenzamides*
B. Molnár, Gy. Simig, B. Volk *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1728–1735.
- [24] *Efficient synthesis of versatile phthalide building blocks, 5,6-diamino-2-benzofuran-1(3H)-one and 5H,7H-furo[3,4-f][2,1,3]benzothiadiazol-5-one*
B. Molnár, Gy. Simig, T. Bakó, A. Dancsó, B. Volk *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 2922–2924.
- [25] *Chemistry of an unexplored heterocyclic ring system: versatile synthesis of 5-aryl-2,3,4-benzothiadiazepine 2,2-dioxides*
J. Fetter, F. Bertha, B. Molnár, B. Volk, Gy. Simig *J. Heterocyclic Chem.* **2015**, 52, 1136–1142.
- [26] *2,3,4-Benzothiadiazepine-2,2-dioxide derivatives as CNS agents and their preparation, pharmaceutical compositions and use in the treatment of CNS diseases*
J. Fetter, F. Bertha, B. Molnár, Gy. Simig, J. Barkóczy, B. Volk, Gy. Lévy, I. Gacsályi, G. Gigler, H. Kompagne, B. Markó, K. Nagy, P. Kiricsi, L. Hársing, G. Szénási WO 2011039554; *Chem. Abstr.* **2011**, 154, 410044.

- [27] *Thermal ring contraction reactions of 9-aryl-5H,7H-[1,2,5]thiadiazolo[3,4-h][2,3,4]benzothiadiazepine 6,6-dioxides. Experimental and computational studies for understanding the course of the transformations*
F. Bertha, T. Kégl, J. Fetter, B. Molnár, A. Dancsó, G. Németh, Gy. Simig, B. Volk *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 1895–1903.