

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS

**NITROGÉNTARTALMÚ HETEROCIKLUSOS
GYÓGYSZERJELÖLT VEGYÜLETEK ELŐÁLLÍTÁSA
ÉS VIZSGÁLATAIK**

Volk Balázs



Egis Gyógyszergyár Zrt.

2019.

TARTALOMJEGYZÉK

Rövidítésjegyzék	5
1. Bevezetés	6
2. Oxindolok szelektív alkilezési reakciói, további átalakításai és az előállított vegyületek vizsgálata	8
2.1. Az oxindolszármazékok gyógyszerkémiail jelentősége	8
2.2. A 3-szubsztituált és 3,3-diszubsztituált oxindolszármazékok előállítására irányuló kutatómunka célkitűzései	9
2.3. N-Szubsztituátlan 3-alkiloxindolok irodalomból ismert előállítási eljárásai	10
2.4. N-Szubsztituátlan 3,3-dialkiloxindolok irodalomból ismert előállítási eljárásai ...	13
2.5. Korábbi eredményeink N-szubsztituátlan 3-alkil- és 3-(ω -hidroxialkil)oxindolok előállítása és vizsgálata kapcsán	14
2.5.1. N-Szubsztituátlan 3-alkil- és 3-(ω -hidroxialkil)oxindolok előállítása oxindolból	14
2.5.2. N-Szubsztituátlan 3-alkil- és 3-(ω -hidroxialkil)oxindolok előállítása izatinokból	16
2.5.3. N-Szubsztituátlan 3-alkiloxindolok 7-metileződési reakciói.....	18
2.5.4. A szubsztituensek hatása az oxindolváz ^{13}C -NMR eltolódásaira	21
2.6. N-Szubsztituátlan 3-alkiloxindolok alkilezési reakciói	23
2.7. A 3,3-dietiloxindol aromás gyűrűjén lejátszódó szubsztitúciós reakciók	25
2.8. Oxindolváz szelektív 5-HT ₇ receptor antagonistá gyógyszerjelöltek előállítása és farmakológiai vizsgálataik	27
2.8.1. A célvegyületek szintézisútjai	28
2.8.2. 5-HT _{1A} receptorral szemben szelektív 5-HT ₇ receptor antagonisták vizsgálata	30
2.8.3. 5-HT _{1A} és α_1 receptorral szemben szelektív 5-HT ₇ receptor antagonisták vizsgálata	32
2.8.4. A szerotonerg oxindolszármazékok szerepe a halláskárosodás gyógyításában	34
2.8.5. Az oxindolváz gyógyszerjelölt molekulák metabolizmusának vizsgálata	35
2.8.6. Az EGIS-12233 enantiomerjeinek előállítása és részletes vizsgálatuk	44
2.8.7. Az 5-HT ₇ receptor pozitron emissziós tomográfiás radioligandumjainak fejlesztése	46
3. Oxindol-karboxamidok előállítása	51
3.1. Az oxindol-karboxamidok előállítására irányuló kutatómunka célkitűzései	51
3.2. Oxindol-1-karboxamidok és oxindol-1,3-dikarboxamidok irodalomból ismert előállítási eljárásai	51
3.3. Oxindol-karboxamidok előállítási lehetőségeinek vizsgálata	54
3.3.1. Az 1-etoxikarbonil-, illetve 1-fenoxikarbonil-3-(2-tienil)oxindol eltérő utat követő ammonolízisének elméleti vizsgálata	54

3.3.2.	5-Klóroxindol-1,3-dikarboxamidok előállítása	58
3.3.3.	A 3-as helyzetben szubsztituálatlan oxindol-1-karboxamidok előállítása	61
4.	1,3-Diazaoxindolok előállítása és alkilezési reakcióik vizsgálata	65
4.1.	Az 1,3-diazaoxindolok előállítására irányuló kutatómunka célkitűzései	65
4.2.	1,3-Diazaoxindolok előállításának irodalomból ismert módszerei	66
4.3.	Az 1,3-diazaoxindolok optimalizált szintézise	68
4.4.	N(7)-Szubsztituálatlan 1,3-diazaoxindolok irodalomból ismert alkilezési reakciói	73
4.5.	N(7)-Szubsztituálatlan 1,3-diazaoxindolok alkilezési reakciói	76
5.	Benzotiadiazin-dioxidok előállítása és reakcióik vizsgálata	84
5.1.	A benzotiadiazin-dioxidok és származékaik előállítására irányuló kutatómunka célkitűzései	84
5.2.	Benzotiadiazin-dioxidok előállításának irodalomból ismert módszerei	85
5.3.	4-Szubsztituálatlan benzotiadiazin-dioxidok előállítása	87
5.4.	4-Szubsztituálatlan benzotiadiazin-dioxidok redukciós és alkilezési reakciói	90
5.5.	4-Metil-benzotiadiazin-dioxidok előállítási lehetőségeinek további vizsgálata: 2-aril-2-metil-1,3-dioxolánok lítiálási reakcióinak tanulmányozása	96
5.6.	4-Szubsztituálatlan és 4-szubsztituált benzotiadiazin-dioxidok acilezési és átrendeződési reakciói	99
6.	Benzotiadiazepin-dioxidok előállítása és reakcióik vizsgálata	104
6.1.	A benzotiadiazepin-dioxidok előállítására irányuló kutatómunka célkitűzései	104
6.2.	Az 1,3-dihidro-2,3,4-benzotiadiazepin-2,2-dioxid irodalomból ismert előállítási módszere	105
6.3.	A ftalid kulcsintermedierek irodalomból ismert előállítási módszerei	105
6.4.	A ftalid kulcsintermedierek előállítása	108
6.5.	A benzotiadiazepin-dioxid célvegyületek előállítása	112
6.6.	A benzotiadiazepin-dioxidok átrendeződési reakciói	115
6.7.	Az 1,3-dihidro-2,3,4-benzotiadiazepin-2,2-dioxid és rokon szerkezetű vegyületek irodalomból ismert gyűrűtranszformációs reakciói	116
6.8.	A benzotiadiazepin-dioxidok gyűrűszűkülési reakcióinak elméleti vizsgálata	118
7.	Összefoglalás	123
8.	Az értekezéshez kapcsolódó saját közlemények és szabadalmi bejelentések listája	125
8.1.	A PhD fokozat megszerzése előtt megjelent saját közlemények listája	125
8.2.	A PhD fokozat megszerzése előtt benyújtott, de a PhD értekezésnek részét nem képező saját szabadalmi bejelentések listája	125
8.3.	A PhD fokozat megszerzése óta megjelent saját közlemények listája	126
8.4.	A PhD fokozat megszerzése óta benyújtott saját szabadalmi bejelentések listája	128
9.	Köszönetnyilvánítás	129
10.	Irodalomjegyzék	130

Rövidítésjegyzék

5-HT	5-hidroxitriptamin (szerotonin)
aq.	vizes oldat (aqueous)
AMPA	2-amino-3-(5-metil-3-oxo-1,2-oxazol-4-il)propánsav
AR	adrenoreceptor, adrenoceptor
Bn	benzil
BuLi/PMDTA	<i>N,N,N',N'',N'''</i> -pentametildietiléntriaminnal komplexált butillítium
CNS	központi idegrendszer (central nervous system)
D	dopamin
DFT	sűrűségfunkcionál elmélet (density functional theory)
DMAP	4-(dimetilamino)-piridin
DMG	<i>orto</i> irányítócsoport (directed metalation group)
ekv	mól ekvivalens
i.p.	intraperitoneális (hasüregi) adagolás
K_i	kötődési affinitás (nM)
KOKI	MTA Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet
LiHMDS	lítium-bisz(trimetilszilil)amid, lítium-hexametildiszilamid
MED	minimális effektív dózis (mg/tkg)
PET	pozitron emissziós tomográfia
p.o.	per os (szájon át történő) adagolás
PMDTA	<i>N,N,N',N'',N'''</i> -pentametildietiléntriamin
Ra-Ni	Raney-nikkel
RT	retenció idő (retention time, perc)
RRT	relatív retenció idő (relative retention time)
s.c.	szubkután (bőr alá történő) adagolás
sz.h.	szobahőmérséklet
tkg	a vizsgálati állat (egér vagy patkány) testtömege (kg); „testsúly-kilogramm”
TBDPSCI	<i>terc</i> -butil-difenilszilil-klorid
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetrametiletiléndiamin

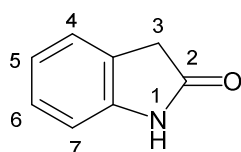
1. Bevezetés

Vegyészmérnöki diplomám megszerzése (1999) óta az Egis Gyógyszergyár kémiai kutatásában dolgozom, a tulajondos cégünknel, a Servier-nél töltött egy éves vendégkutatói időszaktól (2005–2006) eltekintve. Az originális gyógyszerkutatás keretében új, központi idegrendszeri betegségek gyógyítására szolgáló gyógyszerjelöltek előállítása volt a célunk. Bár az originális gyógyszerkutatás megköveteli szerkezetükben új molekulatípusok szintézisét, a kémiai munka irányát nem a szerves kémiai tudományos érdekesség szabja meg, hanem a kitűzött farmakológiai cél és a hatás-szerkezet összefüggések által diktált, gyakran változó követelmények. Ennek ellenére a farmakológiailag sikeres projektekből a sok kémiai munka eredményeként jellemzően jelentős, tudományosan is érdekes szerves kémiai ismeretanyag gyűlik össze. Ugyan az ipari kutatókkal szemben nem egyértelmű elvárás az eredmények közzétevése, sőt bizonyos esetekben a publikációs szándék és a vállalati know-how megőrzése között kifejezett érdekellentét feszül, a megfelelő iparjogi védelem (szabadalmi bejelentés) birtokában ebben a közegben is meg lehet találni a lehetőséget az új tudományos eredmények közzétételére.

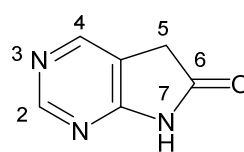
Az Egis-nél eltöltött csaknem két évtized során kutató vegyészként, majd vezetőként számos projektben vettem részt, ezek többsége heterociklusos vegyületeken alapult. Jelen disszertációm alapjául négy nitrogéntartalmú heterociklusos vegyületcsaládot választottam: az 1,3-dihidro-2*H*-indol-2-on (oxindol) 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 (1. ábra).

PhD dolgozatomat az oxindolok alkilezési reakcióinak vizsgálatából írtam 2004-ben,¹ de a vegyületcsaláddal kapcsolatos munka ezt követően is éveken keresztül folytatódott, és számos preparatív, elméleti és gyógyszerkémiai témájú cikk született és születik belőle egészen a mai napig. A 2.5. fejezetben részletezett saját eredmények szerepeltek már a PhD disszertációmban is, de az erre a fejezetre épülő további, 2004 utáni kutatási

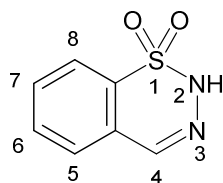
eredményeket leíró fejezetek (2.6.–2.8.) könnyebb érthetősége céljából szükségesnek láttam ezeket az eredményeket itt is röviden összefoglalni.



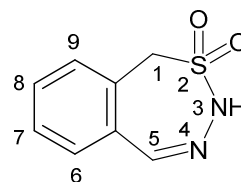
oxindol



1,3-diazaoxindol



benzotiadiazin-dioxid



benzotiadiazepin-dioxid

1. ábra. A dolgozat alapját képező négy vegyületcsalád alapvázai

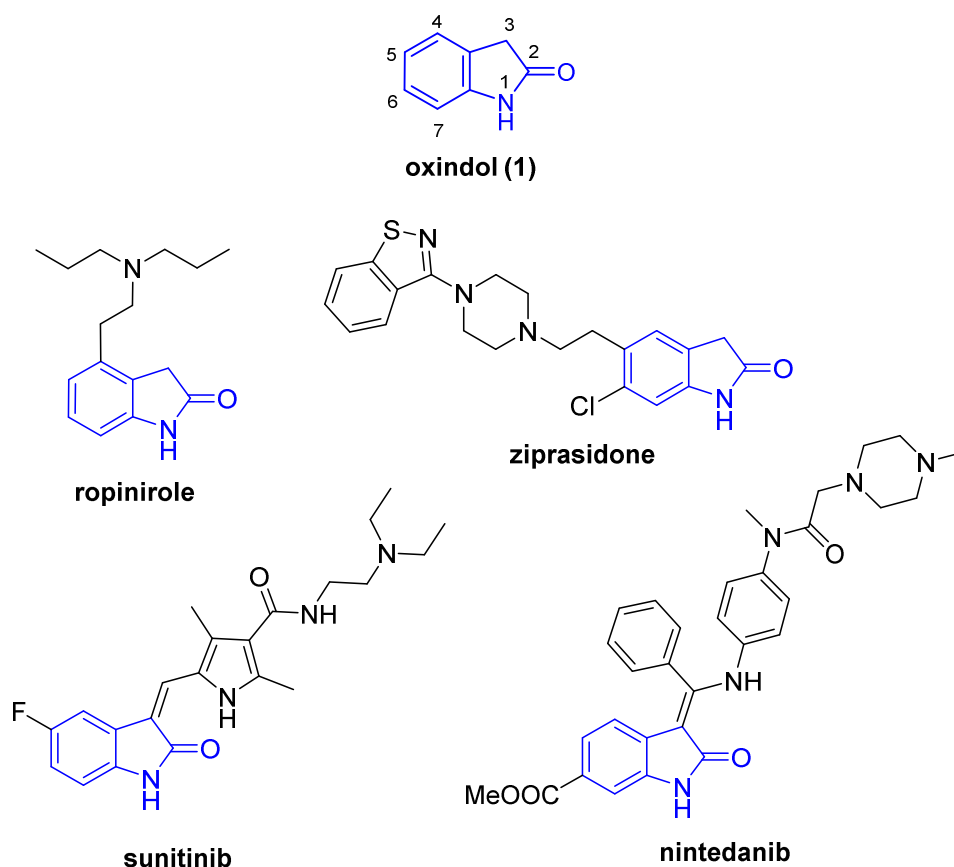
Mivel a dolgozat négy különböző vegyületcsaláddal foglalkozik, az irodalmi részeket és az Egis-ben az adott területen korábban végzett kutatásokat a könnyebb olvashatóság kedvéért tagolva, a megfelelő fejezeteknél tárgyalom.

A disszertáció könnyebb olvashatósága érdekében függelékként külön kötetben csatoltam az értekezéssel összefüggő 30 megjelent és 1 előkészületben lévő publikációt teljes terjedelemben, valamint a témához tartozó 7 szabadalmi bejelentés címlapját és igénypontjait.

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

2.1. Az oxindolszármazékok gyógyszerkémiái jelentősége

Az 1,3-dihidro-2*H*-indol-2-on (oxindol, **1**) szerkezeti részlet több piaci forgalomban lévő gyógyszermolekulában megtalálható, ezeket a 2. ábra mutatja be.² A dopamin D₂ agonista hatású ropinirole³ a Parkinson-kór és a nyugtalan láb szindróma kezelésében, az atípusos antipszichotikumok csoportjába tartozó ziprasidone⁴ bipoláris zavar esetén, míg a sunitinib⁵ és nintedanib⁶ különböző rákos megbetegedések terápiájában használatosak. Ezeken kívül számos további oxindolszármazék jutott el humán klinikai vizsgálatokig.⁷ Az oxindolváz biológiai jelentőségét mutatja továbbá, hogy alkotóeleme számos alkaloidnak is.^{8–13}

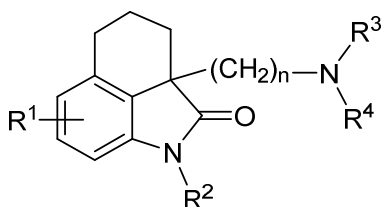


2. ábra. Az oxindol (**1**) és a piaci forgalomban lévő, oxindolvázat tartalmazó gyógyszermolekulák

2.2. A 3-szubsztituált és 3,3-diszubsztituált oxindolszármazékok előállítására irányuló kutatómunka célkitűzései

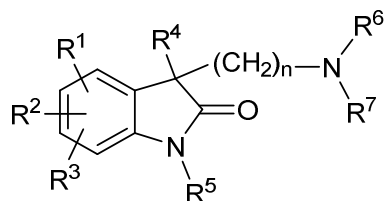
A szerotonin (5-hidroxitriptamin, 5-HT) az emberi szervezet egyik fontos ingerületátvivő anyaga. Az 1940-es évek végén fedezték fel, azóta fény derült számos fiziológiai folyamatban, illetve betegségben betöltött szerepére, pl. depresszió, szorongás (anxiolízis), migrén, táplálkozás, memória, kognitív funkciók, alvás, hőmérsékletszabályozás, szív- és érrendszer szabályozása, stb. Jelenleg az 5-HT receptorokat hét családba soroljuk (5-HT₁ – 5-HT₇), közülük a „legfiatalabb” család, az 5-HT₇ receptorok felfedezése az 1990-es évek elejére tehető.

A Meiji Seika japán gyógyszergyár kutatói 1997-től szabadalmi bejelentésben és publikációkban írták le a triciklusos, 2a,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*cd*]indol-2-on alapvázat tartalmazó, szelektíven az 5-HT₇ receptorra ható vegyületek (3. ábra) előállítását, valamint ezek depresszió-, szorongás- és skizofréniaellenes szerekként történő felhasználását.¹⁴



R¹ = H, halogén, OH, alkil, stb.
 R² = H, alkil, aralkil
 R³, R⁴ = különféle szubsztituensek
 n = 2–6

Meiji Seika célvegyületek



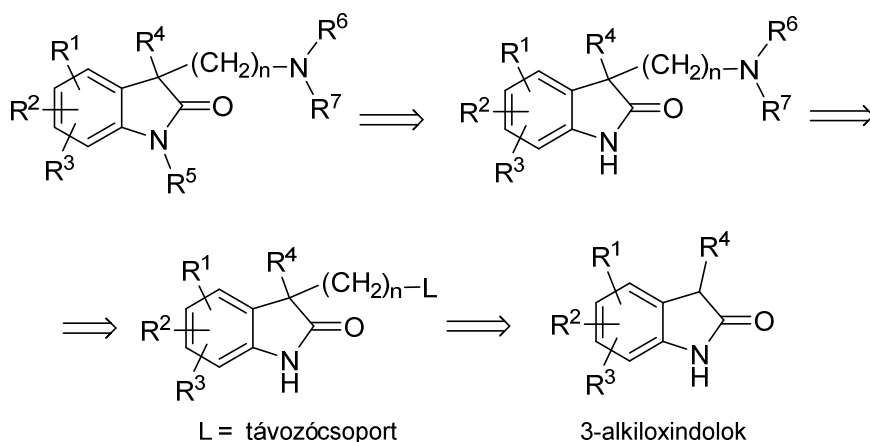
R¹, R², R³ = H, F, Cl, Me, stb.
 R⁴ = H, alkil
 R⁵ = H, alkil, aralkil
 R⁶, R⁷ = különféle szubsztituensek
 n = 3–6

Egis célvegyületek

3. ábra. A japán cég és az Egis célvegyületei

Mi azt a célt tűztük ki magunk elé, hogy a fenti vezérmolekulákból a telített karbociklus „kinyitásával” levezethető, új, szabadalmi szempontból független, oxindolvázat tartalmazó vegyületek (3. ábra) előállítására racionális szintézisutat dolgozzunk ki, azzal a hatástani céllal, hogy a szerotonerg rendszerre ható, a központi idegrendszer (CNS) bizonyos betegségeit (szorongás, depresszió, kognitív funkciók romlása) gyógyító vegyületekhez jussunk. Ehhez első lépésben elvégeztük a vegyületcsalád retroszintetikus

elemzését (4. ábra), melynek során megállapítottuk, hogy a szintézisút 3-alkiloxindolok előállítását követeli meg.



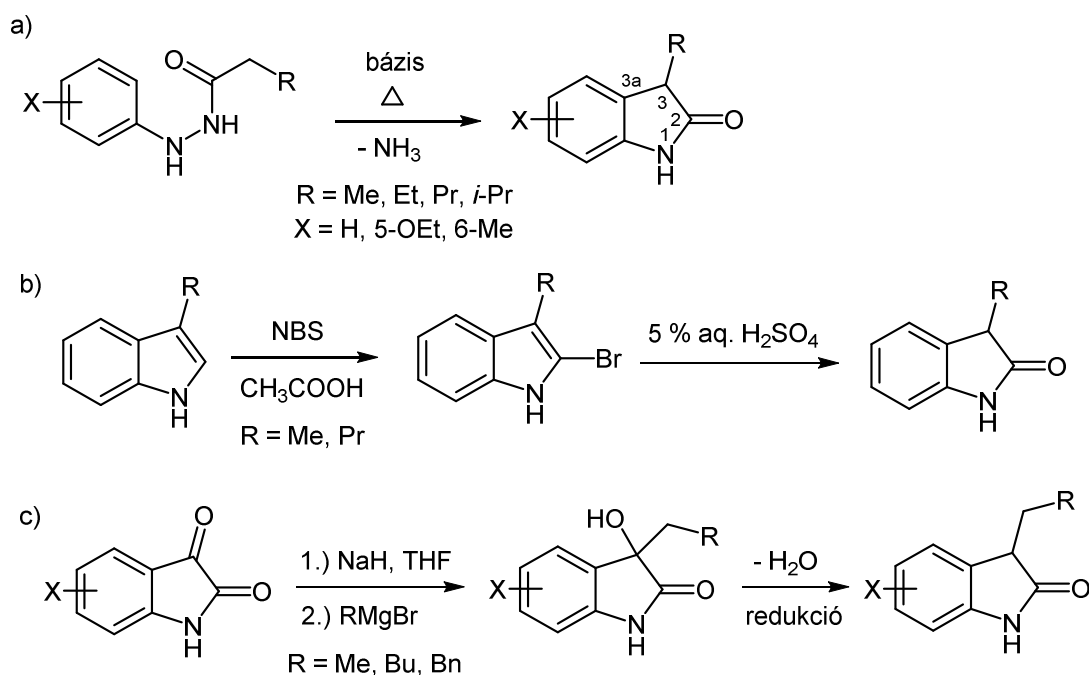
4. ábra. A célvegyületek retroszintetikus elemzése

2.3. *N*-Szubsztituátlan 3-alkiloxindolok irodalomból ismert előállítási eljárásai

Az *N*-szubsztituátlan 3-alkiloxindolok egyszerű szerkezetű vegyületek. A szakirodalom áttekintése során azonban gyorsan kiderült, hogy rövid, jó termelésű szintézisük a vegyületcsalád több mint 100 éves múltja ellenére sem volt megoldott.^{15,16}

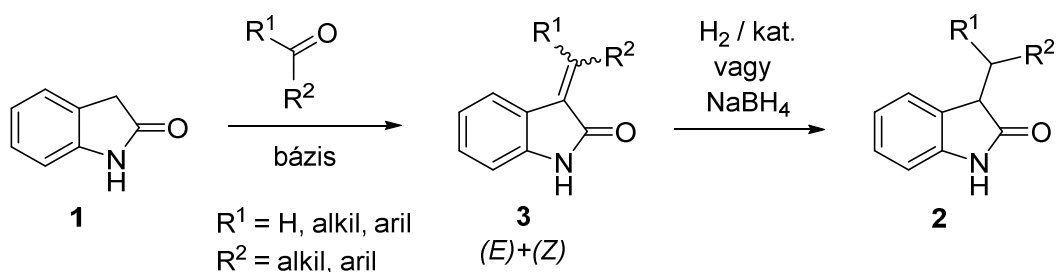
A 3-alkiloxindolok lehetséges szintézisútjait alapvetően különböző csoportokba sorolhatjuk, az alábbiak szerint. Az első három típusra egy-egy jellemző példát mutat az 5. ábra, míg a negyedik, jelen dolgozat szempontjából leginkább releváns megközelítést részletesebben elemzem.

- a) A szubsztituenst előzőleg beviszik, és az utolsó lépésben, gyűrűzárással – a C(3) és C(3a) vagy az *N*(1) és C(2) atomok között – alakítják ki az oxindolvázat (5/a. ábra).^{16b,17}
- b) A megfelelő 3-szubsztituált indol brómozásával, majd hidrolízisével állítják elő a 3-szubsztituált oxindolt (5/b. ábra).^{16c,18}
- c) Izatinok 3-as helyzetű karbonilcsoportját Grignard-reakcióba viszik,^{19,20} majd a keletkező 3-as helyzetű hidroxilcsoportot redukzív módon eltávolítják (5/c. ábra).^{21,22}
- d) Oxindolt (1) használnak kiindulási vegyületként, ezen alakítják ki a 3-as helyzetű helyettesítő(ke)t.



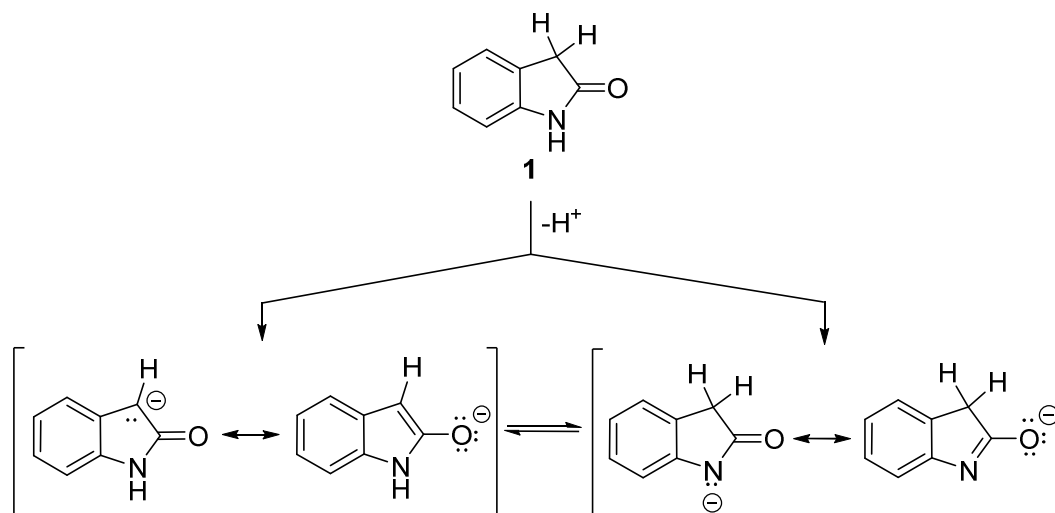
5. ábra. A 3-alkiloxindolok előállításának alapvető szintézisvariánsai

Mi gyakorlati megfontolásokból a negyedik (d) megközelítést választottuk, tehát a kereskedelmi forgalomban kapható oxindolból (1) terveztük a célvegyületeink előállítását. Az irodalmi előzmények alapján *N*-szubsztituátlan 3-alkil- vagy 3-aralkiloxindolok (2) előállíthatóak oxindol (1) oxovegyületekkel történő kondenzációs reakciójával, majd a kialakult 3-alkilidén köztitermék (3) redukciójával (6. ábra).^{23–29} A kétlépéses szintézis hátránya egyfelől, hogy a kondenzációs reakcióban geometriai izomerek keveréke keletkezik, másfelől alifás aldehidek használatakor – aldol-típusú mellékreakció lejátszódása miatt – csupán alacsony hozamok érhetőek el.



6. ábra. 3-Alkil- és 3-aralkiloxindolok (2) előállítása oxindolból (1) kiindulva

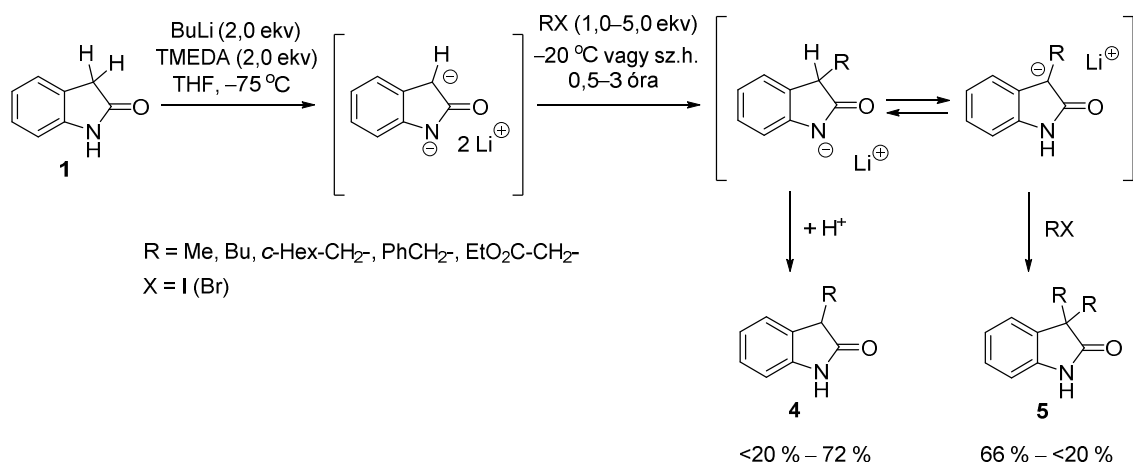
Az oxindol 3-as szénatomján lévő hidrogénatomok savas karaktere miatt kézenfekvőnek tűnik a gondolat, hogy a 3-as helyzetű deprotonálás után közvetlen alkilezést végezzünk. A bázis jelenlétében alkil-halogenidekkel történő közvetlen monoalkilezés azonban több szempontból is nehézségekbe ütközik. A 3-as helyzet deprotonálása ambidens anionhoz vezet (7. ábra), amely C- vagy O-alkilezhető. Minthogy az oxindol 3-as metilénecsoportjának és NH-csoportjának pK_a értéke közel azonos,³⁰ bázis hatására ez utóbbi is deprotonálódhat, N- vagy O-alkilezhető ambidens aniont képezve. Megjegyzendő, hogy O-alkilezett terméket a gyakorlatban azonban csak speciális reagensek (pl. trimetil- vagy trietiloxónium-tetrafluoroborát) alkalmazásával sikerült előállítani.³¹ Ebben közrejátszhat az is, hogy az esetlegesen keletkező O-alkilcsoport a feldolgozás körülményei között is lehasadhat. Ennél jelentősebb problémát jelent azonban az, hogy az N- vagy C(3)-monoalkilezett származék újabb deprotonálása után második, sőt akár harmadik alkileződés is bekövetkezik.³² Mindezekből kifolyólag az oxindol (1) nátrium bázisokkal (pl. NaH, NaOMe) és alkil-halogenidekkel végzett alkilezése összetett termékkeverékekhez vezet.^{15,33–37}



7. ábra. Az oxindol (1) deprotonálásával kapott anion lehetséges szerkezetei

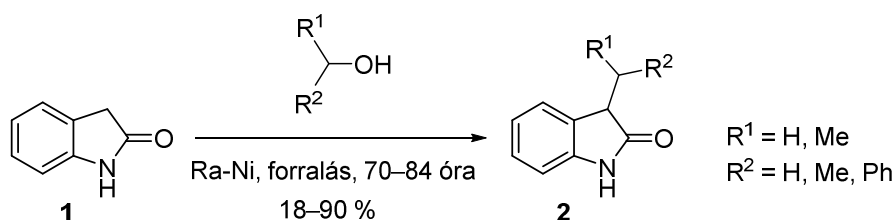
Tulajdonképpen a nitrogén- és az oxigénatom védésének speciális esetét jelenti a butillítium (BuLi) alkalmazása nátrium bázisok helyett.³⁸ Az oxindolból N,N,N',N'-tetrametiletiléndiamin (TMEDA) jelenlétében 2 mól ekvivalens (ekv) BuLi hatására dianion képződik (8. ábra). A heteroatomok lítiumsói – szemben a nátriumsókkal – gyenge nukleofilitásuk miatt nem lépnek reakcióba az alkil-jodiddal (2 ekv), így a dianion csak a szénatomon reagál. Ugyanakkor a reakció nem áll meg 3-alkiloxindol (4) fokon, hanem 3,3-dialkiloxindol (5) is képződik.^{38,39} Összességében tehát az oxindolok alkil-

halogenidekkel végzett direkt monoalkilezése preparatív szempontból általában kedvezőtlen, méretnövelésre alkalmatlan reakció.



8. ábra. Oxindol (1) alkilezése lítium bázis jelenlétében

Wenkert és munkatársai 1958-ban azt találták, hogy az oxindolt (1) tízszeres tömegű Raney-nikkel (Ra-Ni) jelenlétében, különféle alkoholokban forralva több napos reakcióidők után és helyenként igen gyenge termelésekkel ugyan, de a megfelelő 3-alkiloxindolokat (2) tudták kinyerni (9. ábra).^{40,41} A reakciót gyakorlati hátrányai miatt nem használták, egészen addig, amíg mi jelentősen tovább nem fejlesztettük (ld. 2.5.1. fejezet).

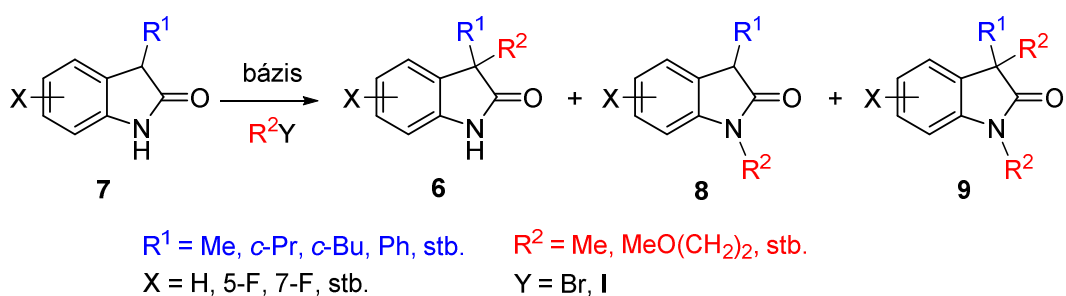


9. ábra. A Wenkert-féle oxindol alkilezés alkoholokkal, Ra-Ni jelenlétében

2.4. N-Szubsztituátatlan 3,3-dialkiloxindolok irodalomból ismert előállítási eljárásai

Az N-szubsztituátatlan, de az aromás gyűrűn adott esetben helyettesített 3,3-dialkiloxindolok (6) elvileg a megfelelő (adott esetben aromás gyűrűn szubsztituált) 3-alkiloxindolokból (7) állíthatóak elő legegyszerűbben, egy második alkilcsoport bevitelével (10. ábra). A fent taglalt regioszelektivitási nehézségek azonban itt is

jelentkeznek, az *N*(1),*C*(3)-dialkil- (**8**) és *N*(1),*C*(3),*C*(3)-trialkilszármazék (**9**) keletkezésének formájában. A nátrium-hidrid (NaH) bázissal végzett alkilezési kísérletek alacsony hozamai arra utalnak, hogy a nátrium bázisok nem megfelelőek a szelektív *C*(3)-alkilezési reakció lejátszódásához.⁴² A kálium és cézium bázisokat használó irodalmi források szerint a legtöbb esetben szintén csupán alacsony vagy közepes termeléssel állíthatók elő a 3,3-diszubsztituált oxindolszármazékok (**6**), általában oszlopkromatográfiás tisztítást követően.^{43–50} A második alkilcsoport bevitelére a BuLi a legalkalmasabb bázis, bár az eljárások körülményei, a molarányok és a hozamok meglehetősen vegyesek az irodalomban.^{51–54}



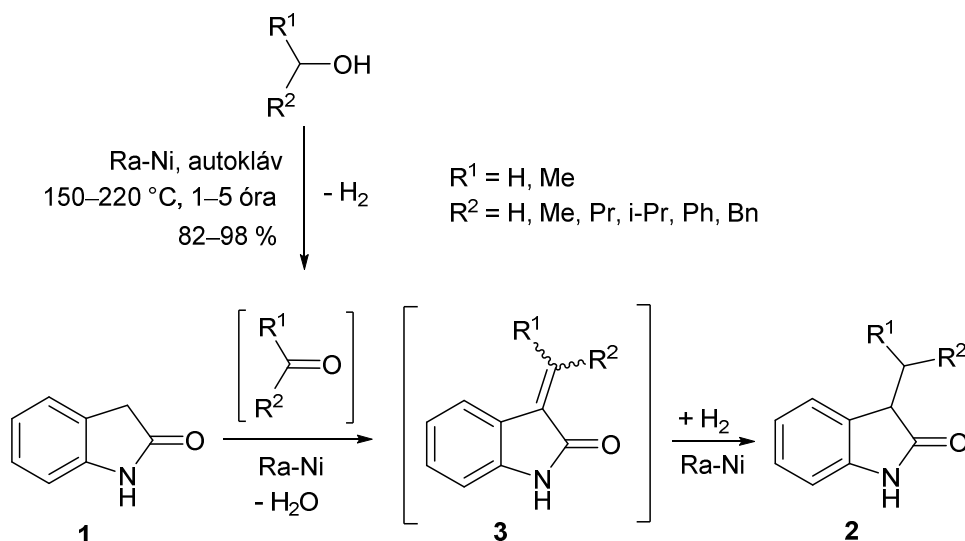
10. ábra. *N*-Szubsztituátlan 3,3-dialkiloxindolok (**6**) előállítása *N*-szubsztituátlan 3-alkiloxindolokból (**7**)

2.5. Korábbi eredményeink *N*-szubsztituátlan 3-alkil- és 3-(ω -hidroxialkil)oxindolok előállítása és vizsgálata kapcsán

2.5.1. *N*-Szubsztituátlan 3-alkil- és 3-(ω -hidroxialkil)oxindolok előállítása oxindolból^{55–57}

Az értékes megfigyelést jelentő, de preparatív szempontból nem használható Wenkert-reakció^{40,41} jelentős továbbfejlesztésével, magas hőmérsékleten (150–220 °C), autoklávban, jelentősen csökkentett (0,75 tömeg ekv) Ra-Ni mennyiséggel az oxindol (**1**) 3-alkilezését sikerrel valósítottuk meg. Az alkilezések lényegesen rövidebb reakcióidő (1–5 óra) alatt kitűnő termelésekkel játszódtak le különböző primer és szekunder alkoholokkal, melyek egyúttal oldószerként is szolgáltak (11. ábra).⁵⁵ A Ra-Ni többféle szerepet játszik ebben a többlépéses reakcióban: dehidrogénező katalizátorként működik az alkohol oxovegyületté alakítása során, bázisként a 3-alkilidén-oxindolokhoz (**3**) vezető

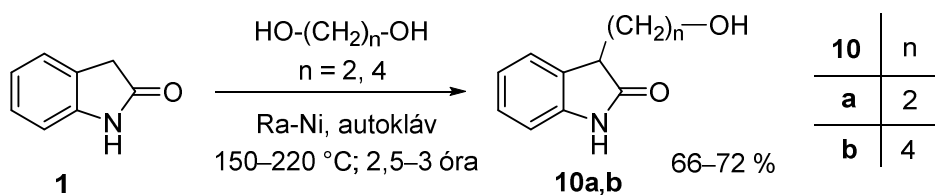
kondenzációs reakcióban, és végül hidrogénező katalizátorként az utolsó lépésben, az alkohol oxidációja során keletkező hidrogéngázt felhasználva.



11. ábra. Eljárás oxindol (1) 3-as helyzetű alkilezésére alkoholokkal, autoklávban

A reakció méretnövelését is végrehajtottuk, 50 g oxindolból (1) kiindulva, a katalizátor fajlagos mennyiségének további csökkentésével (0,2 tömeg ekv). A feltételezett reakciómechanizmus közvetett igazolására és a reakciósor sebesség-meghatározó lépésének felderítésére további reakciókat végeztünk.^{55,56}

Az alkoholokra kidolgozott saját eljárás szintetikus kémiai értékét tovább növeli, hogy módszerünket sikerült a más módszerrel nehezen előállítható⁵⁸ 3-(ω -hidroxialkil)oxindolok (10a,b) előállítására is kiterjeszteni, az alkoholok helyett diolokat (etilén-glikol, bután-1,4-diol) használva (12. ábra). A 3-(ω -hidroxialkil)-oxindolok (10a,b) láncvégi hidroxilcsoportja lehetőséget ad arra, hogy a helyére különböző farmakofór csoportokat vezessünk be. Ezáltal nagy lépést tettünk a bevezetőben vázolt egyes célvegyületeink (3. ábra, $\text{R}^4 = \text{H}$) előállításának irányába.

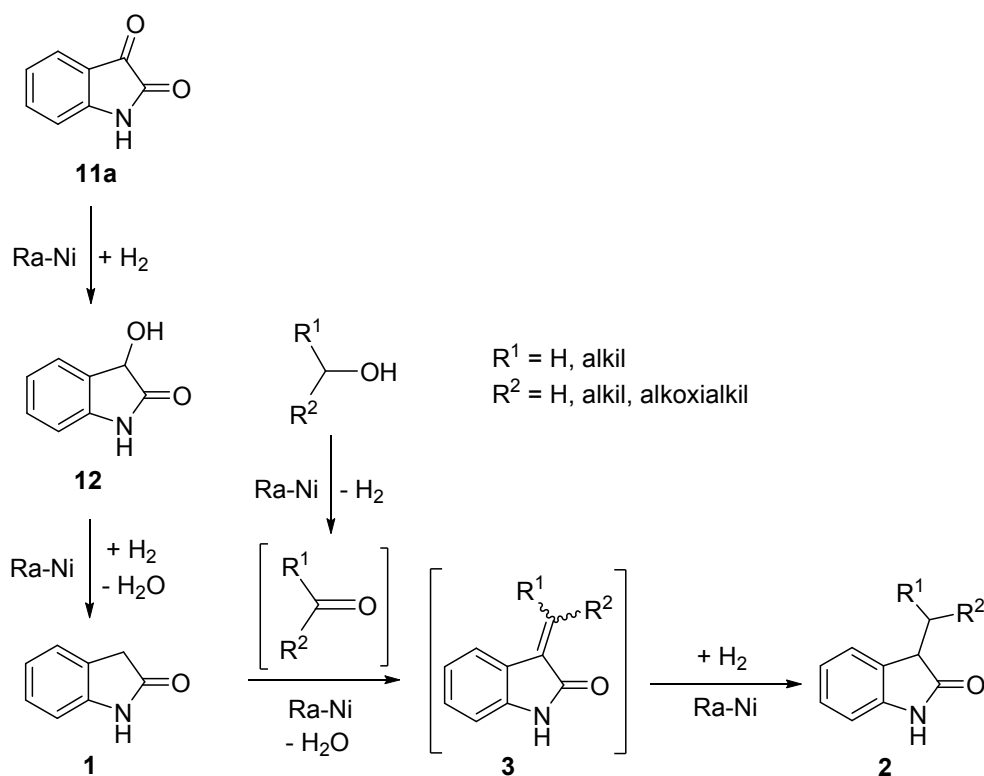


12. ábra. Eljárás oxindol (1) 3-as helyzetű ω -hidroxialkilezésére diolokkal, autoklávban

A kidolgozott kitűnő termelésű, méretnövelhető, jól reprodukálható reakciónkat egy, az oxindolokról szóló összefoglaló mű részletesen idézi, az előállítási receptet is megadva előnyös szintetikus eljárásként.^{16a}

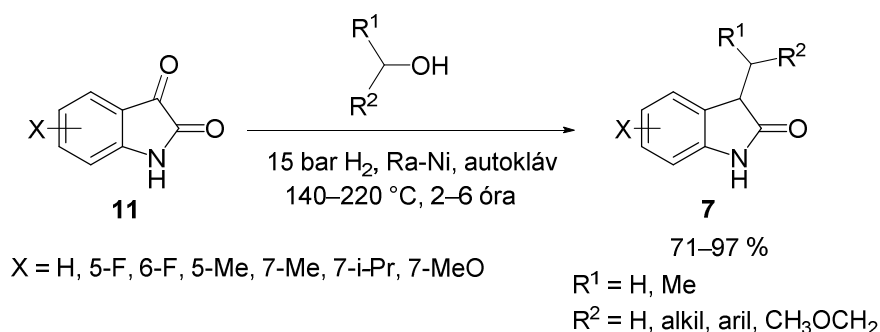
2.5.2. *N*-Szubsztituátlan 3-alkil- és 3-(ω -hidroxialkil)oxindolok előállítása izatinokból⁵⁹

Az oxindol (**1**) alkilezésére kidolgozott eljárást – célkitűzéseinknek (3. ábra) megfelelően – ki akartuk terjeszteni aromás gyűrűn szubsztituált oxindolokra is. Szerkezeti rokonságuk miatt az oxindol (**1**) leggyakoribb prekursora az igen olcsón vásárolható izatin (1*H*-indol-2,3-dion, **11a**, 13. ábra), az aromás gyűrűn szubsztituált oxindol alapanyagok előállításához tehát a megfelelő aromás gyűrűn helyettesített izatinokra volt szükségünk.^{60,61} Mivel az oxindolok az izatinok 3-as helyzetű karbonilcsoportjának katalitikus redukciójával előállíthatók, megvizsgáltuk annak a lehetőségét, hogy az izatin (**11a**) 3-hidroxioxindolon (**12**) keresztül lejátszódó redukciója oxindollá (**1**) és a fent leírt alkilezési reakció megvalósítható-e egy-edényes módszerrel.



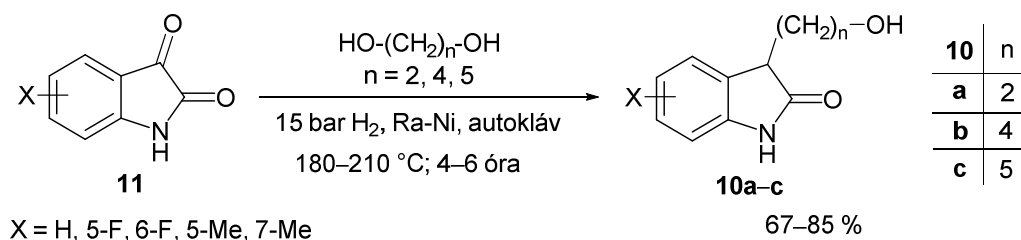
13. ábra. 3-Alkioxindolok (**2**) egy-edényes előállítása izatinból (**11a**)

Ebből a célból izatint (**11a**), etanolt és Ra-Ni-t autoklávban, 150 °C-on 5 órán keresztül kevertettünk. A reakcióban (13. ábra) a várt 3-etiloxindolt (**2**, $R^1 = H$, $R^2 = Me$) kaptuk meg főtermékként, de alacsonyabb konverzióval, mint az oxindolból (**1**) induló hasonló reakcióban (11. ábra) azonos körülmények között. A redukciós lépésekhez szükséges hidrogéngáz itt is az alkohol-oxovegyület átalakulásból származott. Megfigyelhető volt, hogy a soklépéses reakció sebességmeghatározó lépése az izatin (**11a**) oxindollá (**1**) történő átalakulása, mely két redukciós lépést foglal magában. Ennek felgyorsítása érdekében hidrogénatmoszférában (15 bar kezdeti nyomás) is végrehajtottuk az alkilezést, ezáltal a reakcióidő lecsökkent, lényegében az oxindolból (**1**) induló reakciókhoz (11. ábra) szükséges néhány órás időtartamokra. A fenti reakciót kiterjesztettük számos alkoholra, továbbá aromás gyűrűn szubsztituált izatinokra (**11**) is, megvalósítva ezzel az aromás gyűrűn helyettesített 3-alkiloxindolok (**7**) izatinokból (**11**) induló első egylépéses szintézisét, akár 70 g sarzsmérettel is (14. ábra).



14. ábra. A redukzív alkilezés kiterjesztése aromás gyűrűn helyettesített származékokra

Az oxindolokhoz hasonlóan az izatinokból induló reakciókat is sikerült kiterjeszteni diolokra (15. ábra). Az izatinok (**11**) reakciója etilén-glikollal, bután-1,4-diollal és pentán-1,5-diollal 200 °C körüli hőmérsékleten elfogadható termeléssel szolgáltatva a 3-(ω -hidroxialkil)oxindolokat (**10a-c**).



15. ábra. 3-(ω -Hidroxialkil)oxindolok (**10**) előállítása izatinokból (**11**)

Az izatinok (**11**) alkoholokkal vagy diolokkal, Ra-Ni jelenlétében végzett reakciójával sikerült tehát egyszerű eljárást kidolgoznunk 3-alkil- (**7**) és 3-(ω -hidroxialkil)oxindolok (**10**) előállítására. Az eljárás különös érdekessége és értéke az, hogy egy igen eltérő jellegű elemi lépésekből álló folyamat (13. ábra) végrehajtását teszi lehetővé egy edényben.

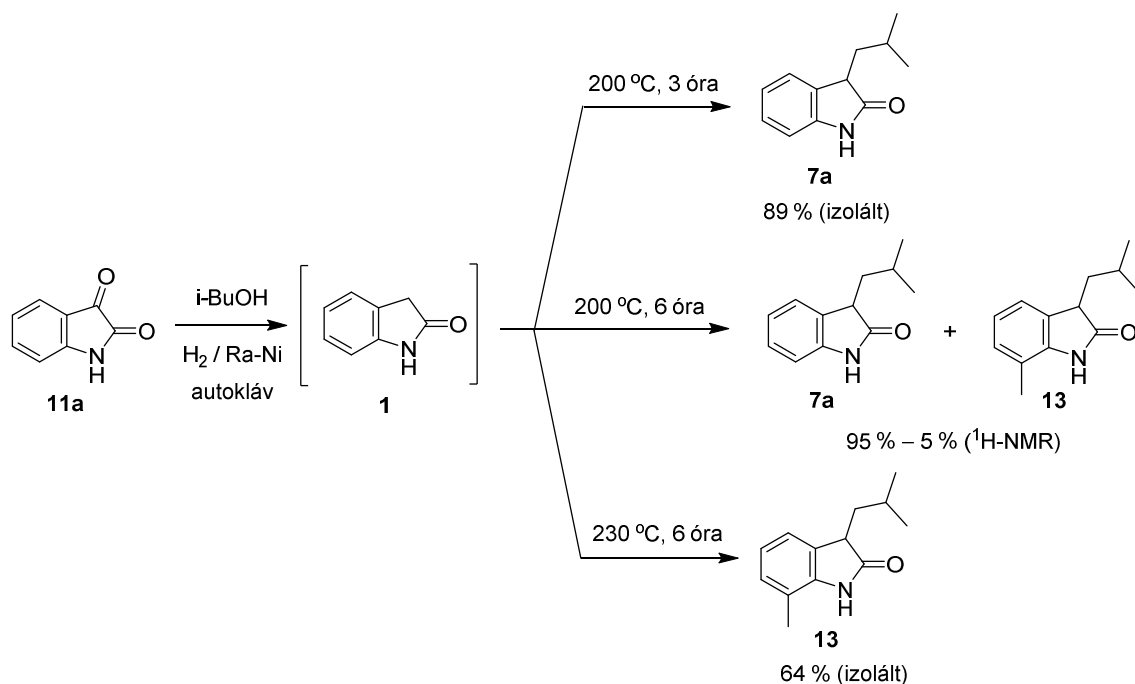
Később más kutatócsoportok hasonló mechanizmussal, de Ra-Ni helyett más katalizátorokkal is leírták az oxindol (**1**) szelektív monoalkilezését különböző alkoholokkal. Jensen és mtsa. ruténium(III)-klorid, trifenilfoszfin és nátrium-hidroxid (NaOH) jelenlétében végezte az alkilezést oldószermentes körülmények között (110 °C, 20 óra).⁶² Grigg és mtsai. irídium vegyületet ([Cp·IrCl₂]₂) alkalmaztak katalizátorként, kálium-hidroxidot (KOH) bázisként, és a reakciót mikrohullámú besugárzás mellett (110 °C, 15 óra) végezték. A reakciót oxindol (**1**) mellett két, kereskedelmi forgalomban kapható származékból, az 5-klór-, illetve 5-brómoxindolból kiindulva is sikeresen elvégezték.⁶³ Kínai szerzők egy szubsztituált indénnel funkcionizált mezopórusos irídium katalizátort alkalmaztak, KOH jelenlétében, toluol oldószerben (110 °C, 20 óra).⁶⁴ Egy japán kutatócsoport Pt/CeO₂ rendszert használt katalizátorként, szerves ligandum nélkül, mezitilén oldószerben végezve a reakciót (155–170 °C, 24 óra).⁶⁵

Ezen módszerek előnye a mi oxindolból (**1**) induló eljárásunkkal (11. ábra) szemben a kisebb katalizátor felhasználás és esetenként az oldószermentes körülmények. Hátrányuk ugyanakkor, hogy a Ra-Ni-nél lényegesen drágább katalizátorokat alkalmaznak, és a termék egyes esetekben kromatográfiás feldolgozást igényel,^{62,63} míg más esetekben a szerzők nem tesznek említést a feldolgozás módjáról.^{64,65} Az izatinokból (**11**) induló eljárásaink (14., 15. ábra) azonban mindenképp felülmúlják ezeket az újabb módszereket, az aromás gyűrű szubsztituenseinek variálhatósága révén.

2.5.3. *N*-Szubsztituálatlan 3-alkiloxindolok 7-metileződési reakciói⁶⁶

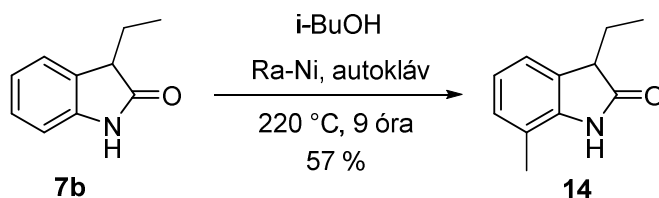
A fent leírtaknak megfelelően az izatin (**11a**) autoklávban izobutil-alkohollal (i-BuOH) hidrogénatmoszférában, Ra-Ni jelenlétében 200 °C-on 3 óra alatt 89 %-os termeléssel 3-izobutiloxindollá (**7a**) alakítható (16. ábra). Ha azonban a reakcióelegyet 6 órán keresztül tartottuk ezen a hőmérsékleten, a reakcióelegyben a főtermék (**7a**) mellett

meglepetésünkre 5 % mennyiségben 3-izobutil-7-metiloxindol (**13**) jelent meg. Még erélyesebb körülmények között (230 °C, 6 óra) a 7-metilezett termék (**13**) főtermékként (64 %) nyerhető ki a reakcióból.



16. ábra. A 7-metil termék (**13**) váratlan keletkezése különböző körülmények között

A váratlan reakciót tovább vizsgáltuk. Valószínűnek tartottuk, hogy a reakcióban először 3-izobutiloxindol (**7a**) keletkezik a korábban ismertetett mechanizmus szerint, majd ez 7-metileződik valamilyen módon. Mivel ennek a reakciósornak ezúttal csak az utolsó lépése érdekelt minket, ésszerűnek látszott a reakciót egy 3-alkiloxindolból, pl. 3-etiloxindolból (**7b**) kiindulva elvégezni, hidrogénatmoszféra nélkül. 3-Etiloxindolt (**7b**) izobutil-alkohollal reagáltattunk hasonló körülmények között (17. ábra), termékként a 7-metilezett vegyületet (**14**) preparáltuk.

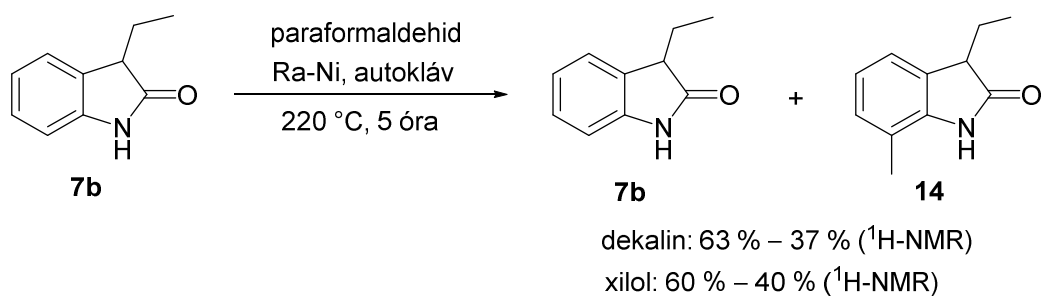


17. ábra. 3-Etiloxindol (**7b**) 7-metilezése

Más alkoholokkal (propanol, butanol, 2-etil-1-butanol) végezve a reakciót minden alkalommal metileződés játszódt le a 7-es pozícióban, vagyis C-1 egység épült be. Ez

azt sugallta, hogy a reakcióelegyben reaktív C-1 komponens, pl. formaldehid lehet jelen. Az irodalomban találhatóak utalások arra vonatkozóan, hogy hosszabb szénláncú alkoholok különböző körülmények között oxidatív krakkolódás jellegű reakciókban vesznek részt,⁶⁷ és a termékelegyben kimutatható egyéb vegyületek mellett a formaldehid is.^{68–70}

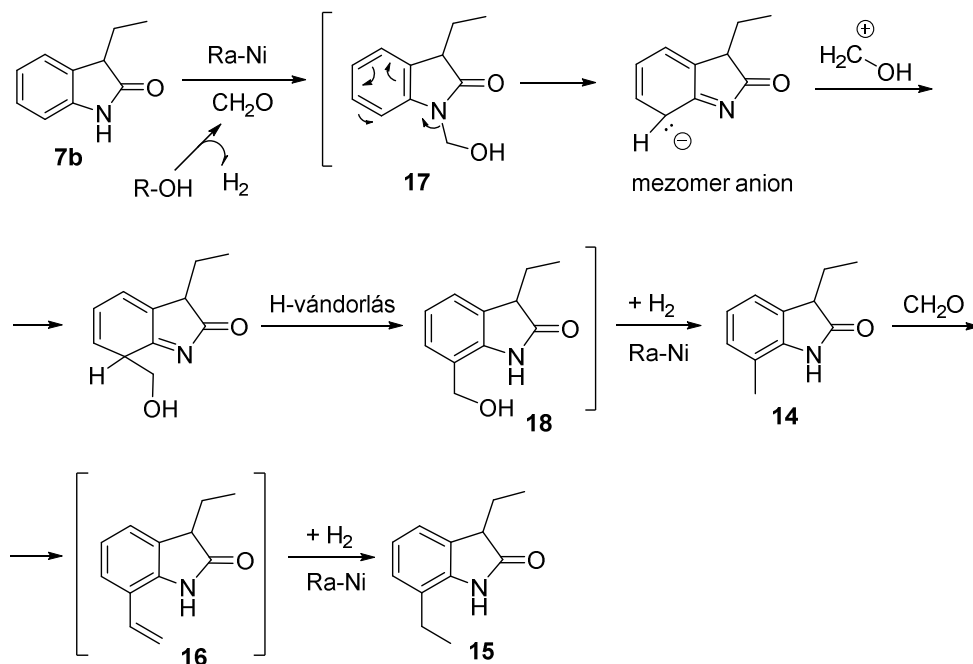
Ezen irodalmi háttér ismeretében elvégeztük a reakciót úgy, hogy alkoholok helyett ezúttal paraformaldehidet használtunk metilezőszerként. Reakcióközegként olyan magas forráspontú oldószereket kerestünk, amelyekből nem szakadhat le a 7-metilcsoporthoz szolgáló C-1 egység. A 7-metilezési reakció lefutását 3-etiloxindolból (**7b**) kiindulva dekalinban és xilolban, paraformaldehiddel 220 °C-on megvizsgálva, az 5 óra után kinyert termékelegy vizsgálata során azt tapasztaltuk, hogy bár nem teljes konverzióval, de inert oldószerben is lejátszódik (18. ábra).



18. ábra. A 3-etiloxindol (**7b**) 7-metilezési reakciója paraformaldehiddel inert oldószerekben

A 3-etiloxindol (**7b**) reakcióját paraformaldehiddel még erősebb körülmények között (diglim, 240 °C, 5 óra) elvégezve azt tapasztaltuk, hogy a 3-etil-7-metiloxindol (**14**) mellett kisebb mennyiségben 7-etilszármazék (**15**, 19. ábra) is megjelent a termékelegyben. Ennek keletkezését azzal magyaráztuk, hogy hosszabb reakcióidő esetén a kialakult 7-metilcsoporthoz újabb formaldehid molekula tud kondenzációs reakcióval kapcsolódni, majd a **16** vegyületben a vinilcsoporthoz történő redukciójával keletkezik a 7-etil termék (**15**). A toluol hasonló reakciója sztirollá, illetve etilbenzollá ismert a szakirodalomban.⁷¹ Mechanizmus elképzelésünket a 3-etiloxindol (**7b**) nitrogénatomjára történő elsődleges formaldehid támadás és az 1-hidroximetil köztitermék (**17**) kialakulása után a nitrogénhez képest *orto*, azaz 7-es helyzetbe történő átrendeződésre építettük, több elemi lépésen keresztül (19. ábra). A **18** köztitermékben

kialakuló aromás hidroximetil-csoport katalitikus redukciója metilcsoporttá rokon szerkezetű vegyületek esetén az irodalomból ismert folyamat.⁷²



19. ábra. A 7-metil- és a 7-etilcsoport beépülésének feltételezett mechanizmusa

A mechanizmus-feltételezés alátámasztása céljából reakciókat végeztünk a következőkkel kapcsolatban:

- a katalizátor szerepének vizsgálata,
- a savamid nitrogénatom szubsztitúciójának hatása,
- az *N*-hidroximetil köztitermék feltételezésének létjogosultsága,
- a 7-es helyzetű regioszelektivitás vizsgálata,
- a 7-metilezés kiterjesztése 3,3-dialkioxindolokra.

Az itt nem részletezett eredmények⁶⁶ a feltételezett mechanizmussal összhangban vannak.

2.5.4. A szubsztituensek hatása az oxindolváz ¹³C-NMR eltolódásaira⁷³

Az elmúlt évtizedekben a „high throughput” szemlélet teret nyert a szintetikus kémiában és a farmakológiai vizsgálatok kapcsán is. A nagy számban előállított vegyületek nagy áteresztőképességű analitikai eljárásokat tesznek szükségessé, ezzel a trenddel lépést kell

tartania az NMR mérések kiértékelésének is, a szerves vegyületek ^1H - és ^{13}C -NMR eltolódásainak automatikus becslése által, betáplált adatbázis alapján.

A laboratóriumunkban előállított nagyszámú új oxindolvázás vegyület ^{13}C -NMR mérései adták az ötletet, hogy a felhalmozódott eredményekből kémiai adatbázist hozunk létre. Saját vegyületeink NMR méréseivel párhuzamosan átfogó irodalomkutatót is végeztünk, amely minden, bármilyen pozícióban helyettesített oxindolszármazékról szóló, ^{13}C -NMR eltolódásokat is tartalmazó publikációra kiterjedt. A saját és az irodalmi vegyületek összesítésével egy 359 oxindolszármazékból álló adatbázist hoztunk létre. Ezek közül 315 vegyületet felhasználtunk modellünk létrehozásához, 44-et pedig külső validálás céljából elkülönítettünk.

Ha egy többszörösen szubsztituált oxindol (s vegyület) m számú hidrogéntől eltérő j szubsztituenszt tartalmaz, i -edik szénatomjának ^{13}C -NMR kémiai eltolódása **A** deuterált oldószerben úgy számítható, mint az i -edik szénatom kémiai eltolódása a szubsztituálatlan oxindolban (**1**) **A** oldószerben, összegezve a szubsztituensek i -edik szénatomra vonatkozó SCS (substituent-induced chemical shift, szubsztituens által okozott kémiai eltolódás) értékeivel:

$$\delta_i(\text{s vegyület, A oldószer}) = \delta_i(\text{oxindol, A oldószer}) + \sum_{j=1}^m \text{SCS}_i^j$$

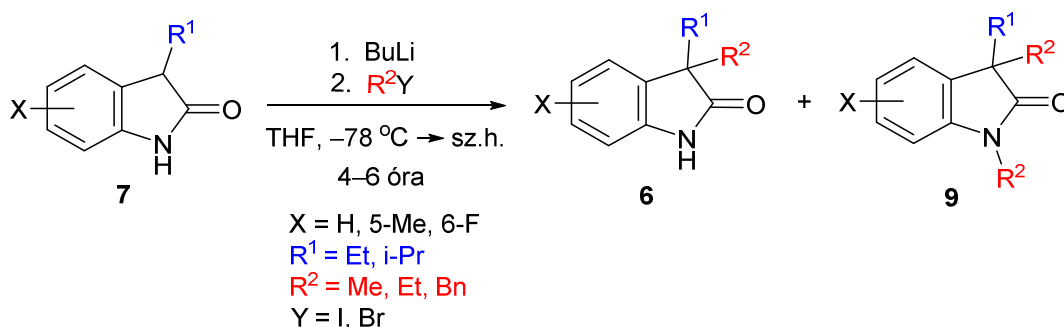
Az egyenlet alapján többváltozós lineáris regressziót végeztünk, melynek eredményeképpen igen jó statisztikai mutatókkal jellemezhető modellt kaptunk. A korrelációs koefficiensek minden szénatomra meghaladták az $R^2 = 0,959$ értéket. A 44, a modell felállításából kihagyott vegyületen végzett külső validálás azt mutatta, hogy a számított és mért eredmények nagyszerű egyezést mutattak, az esetek nagy részében $\pm 1,5$ ppm tartományon belülre estek ($R^2 \geq 0,960$), ami megbízható ^{13}C -NMR jelpredikciót, illetőleg jelhozzárendelést tesz lehetővé kétdimenziós NMR mérések nélkül.⁷³

Megjegyzendő ezen a ponton, hogy a fent részletezett saját eredmények (2.5. fejezet) szerepeltek már a PhD disszertációmban¹ is, szemben a dolgozat további részében (a 2.6. fejezettől kezdődően) leírt, a PhD fokozat megszerzése után elért tudományos eredményekkel.

2.6. *N*-Szubsztituátlan 3-alkiloxindolok alkilezési reakciói⁷⁴

A 3-alkiloxindolok alkilezésére irányuló irodalomkutatás során arra a fent (2.4. fejezet) ismertetett eredményre jutottunk, hogy nem ismert általános módszer a második alkilcsoport regioszelektív bevitelére *N*-szubsztituátlan-3-alkiloxindolok (7) C(3)-helyzetébe. Munkánk során – a 3. ábrán feltüntetettekkel összhangban – célul tűztük ki, hogy erre a problémára hatékony eljárást fejlesszünk ki, deprotonálásra a korábban írtak miatt lítium bázist használva.

Modellvegyületként a 3-etiloxindolt (**7b**; 20. ábra, 7, X = H, R¹ = Et) választottuk, melyet 2,5 ekv BuLi-mal, majd 2,5 ekv metil-jodiddal (MeI) reagáltattunk –78 °C-on, inert körülmények között. A reakcióban azonban a 3,3-dialkil- (**6a**; **6**, X = H, R¹ = Et, R² = Me, 28 %) helyett az 1,3,3-trialkilszármazék (**9a**; **9**, X = H, R¹ = Et, R² = Me, 55 %) keletkezett főtermékként (1. táblázat, 1. sor).



20. ábra. 3-Alkiloxindolok (7) alkilezési reakciói

A dimetilezett melléktermék (**9a**) képződését az alkilezőszer mennyiségének csökkentésével kívántuk visszaszorítani. A reakciót 2,2 ekv BuLi-mal és 1,2 ekv MeI-dal elvégezve sikerült a kívánt 3-etil-3-metiloxindolt (**6a**) regioszelektíven, 71 %-os termeléssel előállítanunk, **9a** termék képződését nem észleltük (1. táblázat, 2. sor). Meglepő módon MeI helyett etil-jodid (EtI) alkilezőszerrel **7b** vegyület alkilezése regioszelektív volt a 3-as helyzetben 2,5 ekv EtI használata esetén is (73 %, 3. sor). EtI (2,5 ekv) helyett etil-bromid (EtBr, 1,2 ekv) alkalmazása még jobb eredményt szolgáltatott (90 %, 4. sor). A benzilezés BnBr reagenssel (1,2 ekv) szintén jó hozammal (80 %) adta a 3-benzil-3-etil terméket (**6c**, 5. sor). Aromás gyűrűn szubsztituált 3-etiloxindolokra (**7c**: X = 5-Me, **7d**: X = 6-F) is kiterjesztettük az etilezési módszert, 1,2 ekv EtBr használatával (6–7. sor).

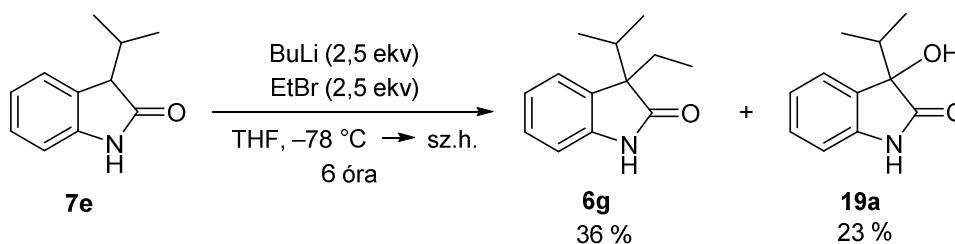
1. táblázat. 3-Etiloxindolok (**7b–d**) és 3-izopropiloxindol (**7e**) alkilezési reakciói
különbéle alkil-halogenidekkel

sor	7	R ¹	X	BuLi (ekv)	R ² Y (ekv)	6	6 termelés (%)	9 termelés (%)
1.	b	Et	H	2,5	MeI (2,5)	a	28 ^a	55 ^a (9a)
2.	b	Et	H	2,2	MeI (1,2)	a	71	0
3.	b	Et	H	2,5	EtI (2,5)	b	73	0
4.	b	Et	H	2,2	EtBr (1,2)	b	90	0
5.	b	Et	H	2,2	BnBr (1,2)	c	80	0
6.	c	Et	5-Me	2,2	EtBr (1,2)	d	76	0
7.	d	Et	6-F	2,2	EtBr (1,2)	e	77	0
8.	e	i-Pr	H	2,5	MeI (2,5)	f	40 ^a	35 ^a (9b)
9.	e	i-Pr	H	2,5	MeI (1,2)	f	56	0
10.	e	i-Pr	H	2,2	EtBr (1,2)	g	65	0
11.	e	i-Pr	H	2,2	BnBr (1,2)	h	63	0

^a Flash kromatográfiás tisztítással kinyerve.

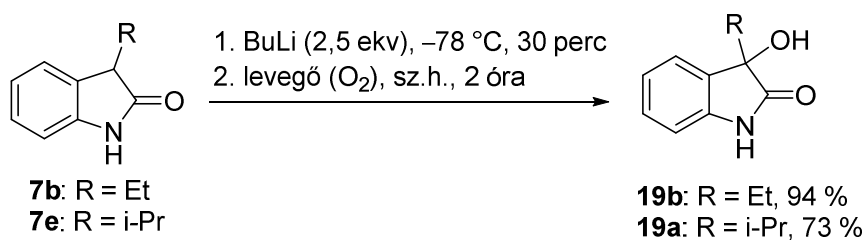
A szterikusan gátoltabb 3-izopropiloxindollal (**7e**) végzett reakciók hasonló eredményeket adtak. Az alkilezés 2,5 ekv BuLi-mal és 2,5 ekv MeI reagenssel nem volt regioszelektív (8. sor), 3-izopropil-3-metiloxindol (**6f**, 40 %) és 3-izopropil-1,3-dimetiloxindol (**9b**, 35 %) keveréke keletkezett. Ugyanakkor 1,2 ekv MeI alkalmazása tisztán **6f** vegyületet eredményezett (9. sor). A 3-alkilezési reakciókat regioszelektív módon tudtuk kivitelezni 2,2 ekv BuLi bázis használata mellett 1,2 ekv EtBr és 1,2 ekv BnBr alkilezőszerrel is, a megfelelő 3-etil-3-izopropil (**6g**) és 3-benzil-3-izopropil (**6h**) termékeket nyerve ki a reakció végén (10–11. sor).

Alkilezési kísérleteink során azt tapasztaltuk, hogy nem megfelelő inertizálás esetén a reakcióban 3-hidroxilezett melléktermék képződik. A 21. ábrán bemutatott reakcióban, 3-izopropiloxindol (**7e**) EtBr-dal (2,5 ekv) nem megfelelően inert körülmények között történő alkilezésekor a várt **6g** termék mellett 23 %-ban nyertük ki a **19a** 3-hidroxi mellékterméket. Karbanionok hasonló jellegű, hidroperoxid köztiterméken keresztül hidroxiszármazékot eredményező oxidációs reakciója ismert az irodalomban.⁷⁵



21. ábra. 3-Izopropiloxindolból (**7e**) induló, nem megfelelően inert körülmények között végzett alkilezés eredménye

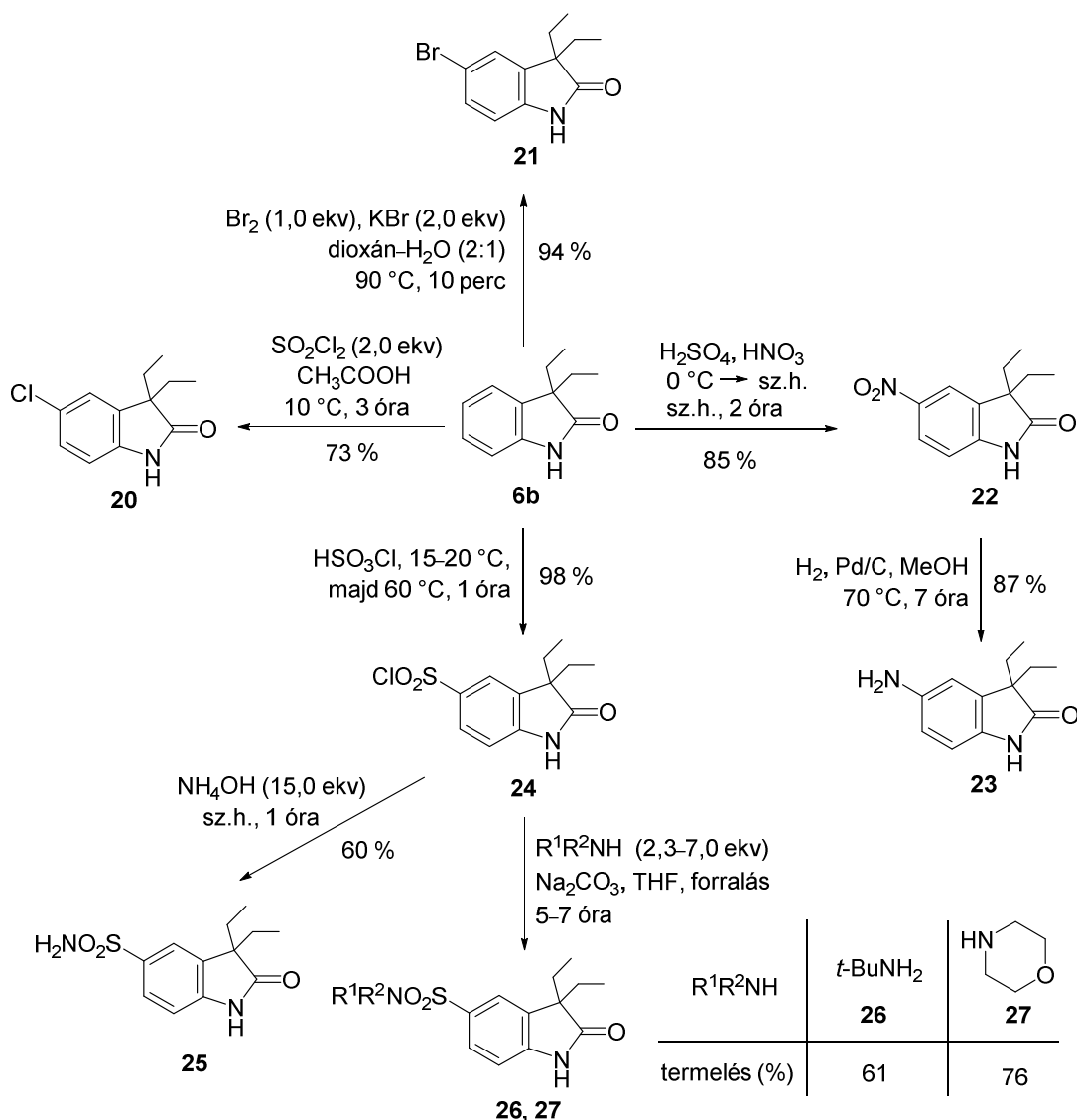
A **19** hidroxiszármazékokat alkilezőszer nélkül elvégzett reakcióban is előállítottuk, a BuLi (2,5 ekv) THF-os oldatába $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on becsepegtetve a megfelelő 3-alkiloxindol (**7**) THF-os oldatát argon alatt, 30 perc kevertetés után szobahőmérsékletre felengedve, majd a készülék megbontása után levegő jelenlétében tovább kevertetve (22. ábra). A kapott **19** vegyületek a hidroxilcsoport széles körű funkcionálizálhatósága révén értékes szintetikus építőkövek lehetnek más kutatócsoportok számára is.



22. ábra. 3-Alkiloxindolok (**7b,e**) oxidációja a levegő oxigénjének hatására

2.7. A 3,3-dietiloxindol aromás gyűrűjén lejátszódó szubsztitúciós reakciók⁷⁴

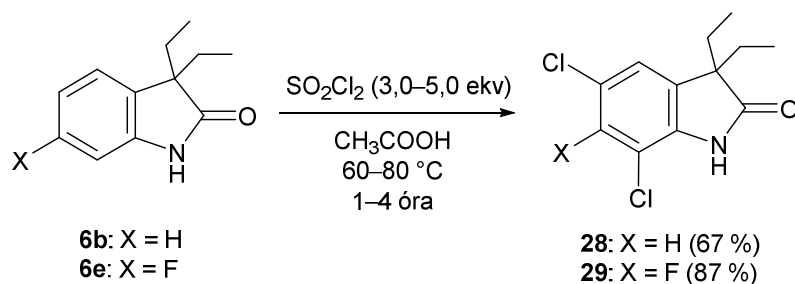
A fentiekben ismertetett szelektív C(3)-alkilezési módszerünkkel a megfelelő 3-alkilszármazékokból (**7**) nem állíthatók elő olyan *N*-szubsztituátlan 3,3-dialkiloxindolok (**6**), amelyek az aromás gyűrűben BuLi alkalmazásával inkompatibilis szubsztituenseket tartalmaznak. További célunk volt ezért, hogy a 3,3-dialkiloxindolok (**6**) aromás gyűrűjébe olyan szubsztituenseket vezessünk be, amelyek jelenlétében a BuLi-mal végzett 3-alkilezéseket nem lehetett volna végrehajtani. Kiindulási vegyületként a 3,3-dietiloxindolt (**6b**, 23. ábra) választottuk, melyet ecetsavban, szulfuril-kloriddal $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on alakítottunk át 5-klór-3,3-dietiloxindollá (**20**).



23. ábra. 3,3-Dietiloxindol (**6b**) funkcionálizálása az aromás gyűrűn

5-Bróm-3,3-dietiloxindolt (**21**) szintén 3,3-dietiloxindolból (**6b**), dioxán–víz keverékben elemi bróm és KBr hozzáadásával állítottunk elő 90 °C-on. Ugyanezen kiindulási anyag (**6b**) kevert savas nitrálása során az 5-nitroszármazékot (**22**) nyertük, melynek katalitikus (Pd/C) hidrogénezésével 70 °C-on az 5-amino-3,3-dietiloxindolt (**23**) kaptuk. 3,3-Dietiloxindolt (**6b**) 60 °C-on klórszulfonsavval kevertetve kiváló termeléssel kaptuk az 5-klórszulfonil vegyületet (**24**), melyet 25 %-os vizes ammóniával, *terc*-butilammal és morfolinnal a megfelelő szulfonamidokká (**25–27**) alakítottunk (23. ábra).

Amennyiben a klórozást a fentnél erélyesebb körülmények (60–80 °C, 3,0–5,0 ekv SO₂Cl₂) között végeztük 3,3-dietiloxindolból (**6b**) vagy ennek 6-fluor analogonjából (**6e**) kiindulva, 5,7-diklórozott származékokat (**28, 29**) kaptunk (24. ábra).



24. ábra. A **6b**, **6e** vegyületekből szulfuril-kloriddal végzett klórozási reakciók

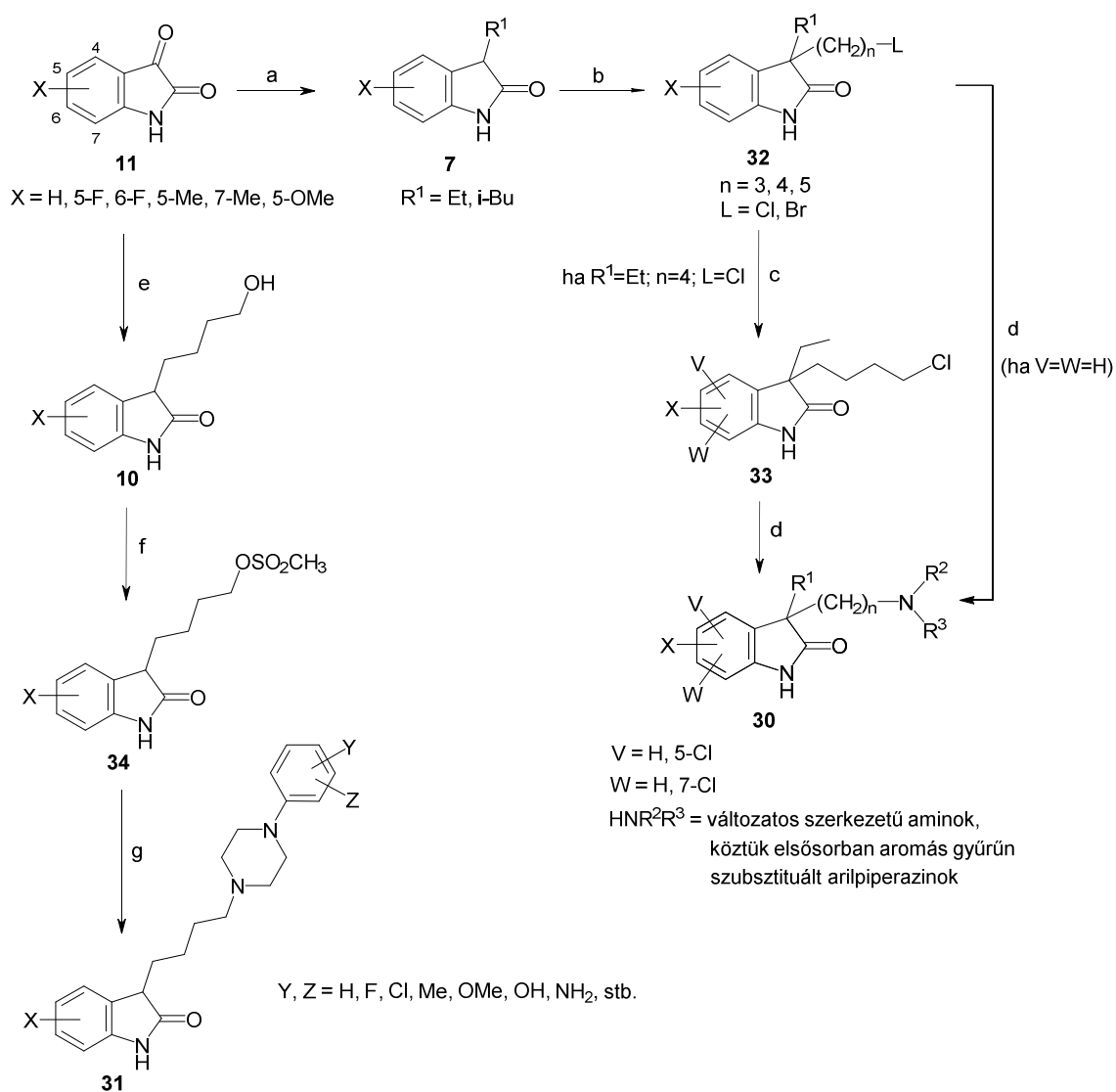
2.8. Oxindolvázás szelektív 5-HT₇ receptor antagonistá gyógyszerjelöltek előállítása és farmakológiai vizsgálataik^{76–89}

Az Egis Gyógyszergyár kutatói viszonylag korán kezdtek el a szerotonerg rendszerre és ennek közvetítésével a központi idegrendszer betegségeire ható molekulák fejlesztésével foglalkozni. A kutatások már folytak, miközben az újabban felfedezett szerotonerg receptorokkal kapcsolatosan új terápiás várakozások születtek. Ennek megfelelően az egyes molekulák receptorprofil alapján történő értékelése is átalakult. A kidolgozott szintézismódszerekkel igyekeztünk az új irodalmi és farmakológiai eredmények alapján megkívánt szerkezeti módosításokat megvalósítani. Laboratóriumi munkánk során több száz új oxindolvázás származékot állítottunk elő, ezeket öt szabadalmi bejelentésben védtük.^{78–82}

Munkánk során szelektív 5-HT₇ receptor antagonisták előállítását tűztük ki célul. A szerotonin receptorcsalád e legfrissebb tagjának kutatása a kezdeti irodalmi eredmények alapján igen ígéretesnek tűnt. A szorongás kezelésén túlmenően a piacon uralkodó, szerotonin visszavételt gátló gyógyszerek mellékhatásaitól mentes, új mechanizmusú antidepresszáns vegyület kifejlesztése is reális célkitűzésnek tűnt az 5-HT₇ antagonistá hatás révén. Ezt erősítették irodalmi utalások, amelyek azt mutatták, hogy a receptor befolyással van a cirkadián ritmus szabályozására – amely szintén összefügg a depresszióval –, illetve neuroprotektív (idegsejteket védő, neurodegeneratív folyamatokat lassító) hatás is várható az 5-HT₇ ligandumoktól, ami a kognitív funkciók javítását vonja maga után.⁹⁰

2.8.1. A célvegyületek szintézisútjai⁷⁶

Az előzőekben ismertetett új szintézisutak már megfelelő alapot biztosítottak arra, hogy sikeresen megvalósíthassuk a célkitűzésekben (2.2. fejezet) leírt célvegyületek (**30** és **31**, 25. ábra) előállítását, részletes *in vitro* és *in vivo* farmakológiai vizsgálatok céljából.

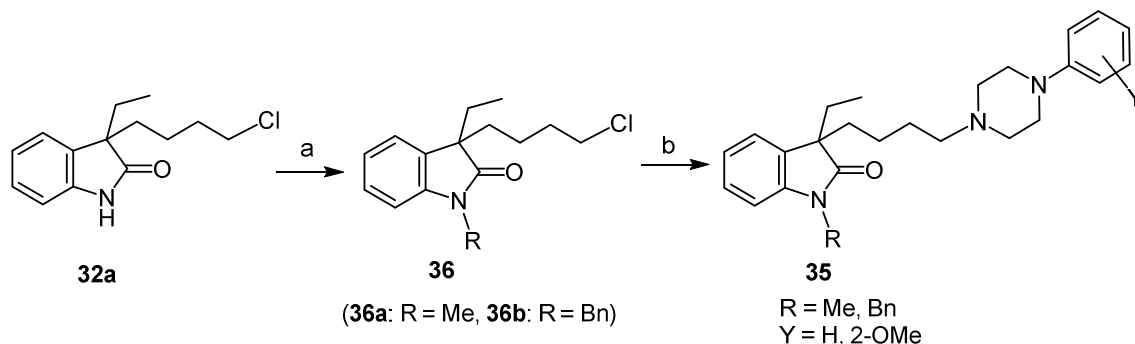


25. ábra. A farmakológiai vizsgálatra szánt gyógyszerjelöltek (**30**, **31**) szintézisútja

A **7** vegyületek BuLi-mal történő deprotonálását követő szelektív C(3)-alkilezése ω -dihaloalkánokkal 3-alkil-3-(ω -haloalkil)oxindol intermedierekhez (**32**) vezetett.⁷⁶ A **32** vegyületek klórozása szulfuril-kloriddal a megfelelő 5-klór- és 5,7-diklórszármazékokat (**33**) eredményezte, függően az 5-ös és 7-es pozíciók foglaltságától, illetve a klórozási reakció körülményeitől: a jégcet oldószer olvadáspontja körüli hőmérsékleten (16–18 °C) szelektív 5-klórozás játszódott le, míg 60 °C-on a 7-es pozíció is klórozódott. Végezetül a **32** vagy **33** vegyületekből kiindulva a terminális halogénatomon különféle szekunder aminok ömledékében végzett nukleofil szubsztitúciós reakcióval a 3,3-diszubsztituált célvegyületekhez (**30**) jutottunk.⁷⁶

Más módszert alkalmaztunk a 3-monoszubsztituált célvegyületek (**31**) előállítására (25. ábra). Az izatinokból (**11**) kapott 3-(4-hidroxibutil)oxindolok (**10**) mezilezése metánszulfonsav-kloriddal **34** vegyületeket eredményezett. Végül ezek ömledékes reakciója a megfelelő arilpiperazinokkal a gyógyszerjelölt célvegyületeket (**31**) adta.

Az *N*-alkilszármazékokat (**35**) a 3-(4-klórbutil)-3-etiloxindol (**32a**) NaH-es deprotonálását követő, metil-jodiddal vagy benzil-kloriddal végzett alkilezésével, majd az így kapott **36** vegyületek arilpiperazinokkal végzett kapcsolásával kaptuk (26. ábra).⁷⁶

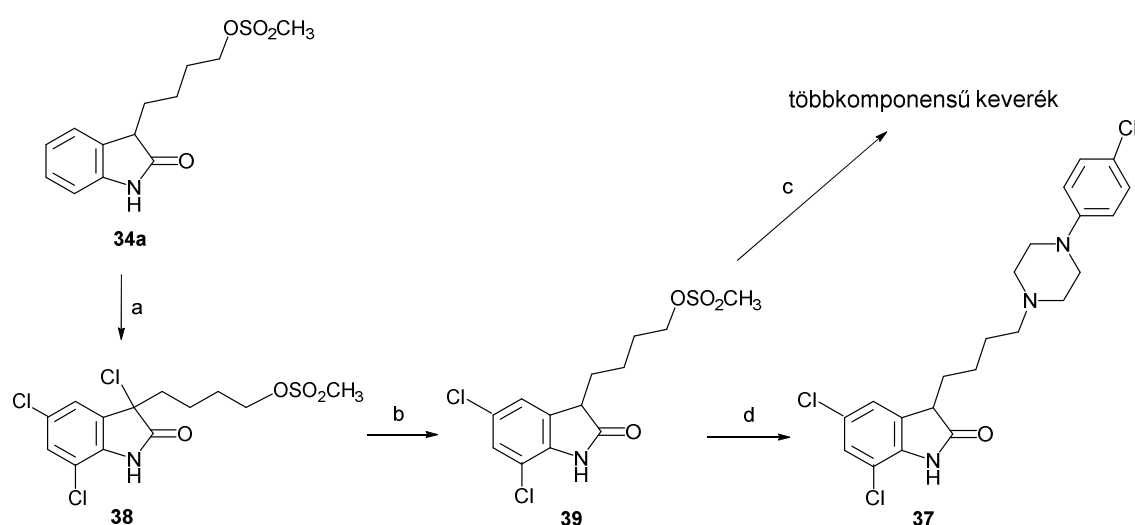


Reagensek és körülmények: (a) NaH, MeI vagy BnCl, DMF, 0 °C $\rightarrow$ sz.h., 1 óra; 76–86 %; (b) megfelelő arilpiperazin, Na₂CO₃, ömledék, 180 °C, 90 perc, 56–71 %.

26. ábra. Az *N*-szubsztituált célvegyületek (**35**) szintézise

A fentiekben (25. ábra) bemutattuk a 3-as helyzetben etilcsoportot tartalmazó **32** intermedierek aromás halogénezésének lehetőségeit. A 3-as helyzetben monoszubsztituált (azaz alkilcsoportot nem tartalmazó) származékok esetén eltérő szintézisutat kellett kidolgoznunk az 5,7-diklórszármazék (**37**) előállítására (27. ábra).

Ennek keretében a **34a** mezilésztet 3,5,7-triklórszármazékká (**38**) alakítottuk. A 3-as helyzetű klóratomot enyhe körülmények között végzett katalitikus hidrogénezéssel (Ra-Ni/H₂, THF, sz.h.) szelektíven eltávolítottuk, majd a kapott **39** mezilátot 1-(4-klórphenil)piperazinnal reagáltattuk. Az összes eddigi származék esetében alkalmazott ömledékes (120–180 °C) módszer itt nem működött, többkomponensű termékeverékhez vezetett. Ehelyett a két vegyületből acetonitriles (ACN) oldatot készítettünk, az oldószeret vákuumban lepároltuk, és a visszamaradó keveréket szobahőmérsékleten kevertetve kromatográfiás feldolgozás után kaptuk meg **37** célvegyületet.



Reagensek és körülmények: (a) SO₂Cl₂, reflux, 4 óra, 80 %; (b) Ra-Ni, 20 bar H₂, sz.h., 18 óra, 79 %; (c) 1-(4-klórphenil)piperazin, Na₂CO₃, ömledék, 120–180 °C, 1–2 óra; (d) 1-(4-klórphenil)piperazin, ACN, bepárlás, majd sz.h., 2 óra, 47 %.

27. ábra. A 37 célvegyület szintézise

2.8.2. 5-HT_{1A} receptorral szemben szelektív 5-HT₇ receptor antagonisták vizsgálata⁷⁶

Az első farmakológiai célkitűzésünk az 5-HT_{1A} receptorral szemben szelektív, várhatóan anxiolitikus hatású 5-HT₇ receptor antagonisták előállítása volt. Az 5-HT_{1A} agonisták kutatása ekkor már nagy múltra tekintett vissza, számos cég foglalkozott ilyen ligandumok fejlesztésével a szorongáscsökkentés terápiájában,⁹¹ átütő siker nélkül. Az 5-HT₇ receptor kötőhelyének részletes vizsgálata során nagyfokú hasonlóságra derült fény az 5-HT_{1A} receptor kötőhelyével,⁹² ami magyarázatot ad arra, miért nehéz 5-HT_{1A}-ra

nézve szelektív 5-HT₇ receptor ligandumokat előállítani. Ezért első körben minden előállított vegyületünk esetében a humán 5-HT₇ és a patkány 5-HT_{1A} receptoraffinitásokat határoztuk meg *in vitro* körülmények között. A vegyületek *in vivo* anxiolitikus (szorongásgátló) aktivitását két széles körben elterjedt vizsgálat, a patkányokon végzett Vogel-féle ivási konfliktus teszt⁹³ és az egereken végzett fény-sötét teszt⁹⁴ alapján ítéltük meg.

Szerkezet-hatás összefüggéseik vizsgálata során elsőként az oxindol és a bázikus csoport közötti szénlánc optimális hosszúságát kívántuk meghatározni. Ennek kapcsán arra a megállapításra jutottunk, hogy a tetrametilén lánc (**30** és **31**, 25. ábra, n=4) mind 5-HT₇ receptoraffinitás, mind az 5-HT_{1A} receptorral szemben mutatott szelektivitás szempontjából előnyösebbnek bizonyult, mint az ennél rövidebb (n=3) vagy hosszabb (n=5) láncok, összhangban Perrone és munkatársai által egy szerkezetileg hasonló vegyületcsaládban tapasztaltakkal.⁹⁵ Egyértelműen megmutatkozott, hogy az oxindol nitrogénatom szubsztitúciója Me vagy Bn csoportokkal (**35**, 26. ábra) drámai módon csökkentette az 5-HT₇ affinitást, és ezzel egyidejűleg növelte az 5-HT_{1A} kötődést. Ez a megállapítás viszont meglepő annak fényében, hogy a szerkezetileg rokon tetrahydrobenzindolon családban (3. ábra, Meiji Seika vegyületek) a kis *N*-alkil csoportok növelték az 5-HT₇ receptorkötődést.^{14d}

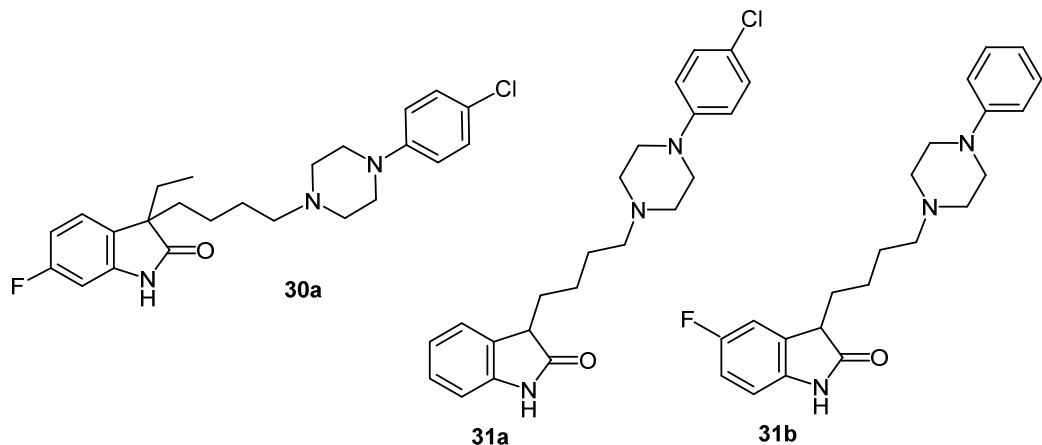
A következőkben a különböző 3-as helyzetű szubsztituensek (**30**, R¹=Et, *i*-Bu; ill. **31**) hatását vizsgáltuk. A 3-etilszármazékok (**30**, R¹=Et) valamivel jobb receptorkötődési profilt mutattak, mint a 3-izobutil (**30**, R¹=*i*-Bu) és a 3-monoszubsztituált (**31**) analogonok. Másfelől viszont számos 3-monoszubsztituált vegyület (**31**) hatékony volt Vogel-tesztben, míg 3-etil megfelelőjük sok esetben nem.

Rögzítve a szénlánc hosszát (n=4), a 3-as helyzetű alkilcsoportot (R¹=Et) és az oxindol nitrogén szubsztituátlan mivoltát, számos vegyületet állítottunk elő, változatos szerkezetű terminális amino szubsztituenseket (NR²R³, 25. ábra) építve be a molekulába.⁷⁶ Ezek közül 5-HT₇ receptorkötődés szempontjából messze kiemelkedtek az arilpiperazin farmakofór csoportot tartalmazó származékok. Az arilpiperazinok előnyös szubsztitúciós mintázatának vizsgálata során arra a következtetésre jutottunk, hogy a *meta* és *para* helyzetben halogénatomot tartalmazó származékok igen erős 5-HT₇ receptoraffinitást és jelentős *in vivo* szorongásgátló aktivitást mutattak. Az *orto*

helyettesített származékok sokkal előnytelenebbnek bizonyultak, eltérően attól, amit más szerzők egy rokon vegyületcsaládban figyeltek meg.⁹⁶

Azt tapasztaltuk, hogy egy halogén szubsztituens jelenléte az oxindol karbocikluson nem változtatta meg jelentősen az 5-HT₇ receptoraffinitást, az 5-klór-, 5-fluor- és 6-fluorszármazékok hasonló affinitási (K_i) értékeket mutattak, mint az aromás gyűrűn szubsztituálatlan vegyületek. Ugyanakkor a di- és különösen a trihalogén-származékok esetén megfigyelhető volt az 5-HT₇ receptorkötődés enyhe csökkenése.

A vizsgált származékok közül hármat emeltünk ki további *in vitro* és *in vivo* vizsgálatra. A **30a** vegyület (28. ábra) igen nagy 5-HT₇ szelektivitást mutatott egyéb szerotonin- (köztük 5-HT_{1A}) és dopaminreceptorokkal szemben, ugyanakkor mindkét *in vivo* anxiolitikus teszten inaktív volt. Másfelől a kisebb szelektivitást felmutató **31a** és **31b** vegyületek (28. ábra) markáns *in vivo* anxiolitikus aktivitással bírtak, ami esetleg épp a multireceptorális kötődés (az 5-HT₇ mellett jelentős 5-HT_{2A} affinitás) eredménye.⁹⁷ Mérésekkel bizonyítottuk, hogy a vegyületcsalád összes vizsgált tagja antagonistá hatást mutatott humán 5-HT₇ receptoron.



28. ábra. Az 5-HT₇/ 5-HT_{1A} szelektivitás szempontjából legígéretesebb vegyületek

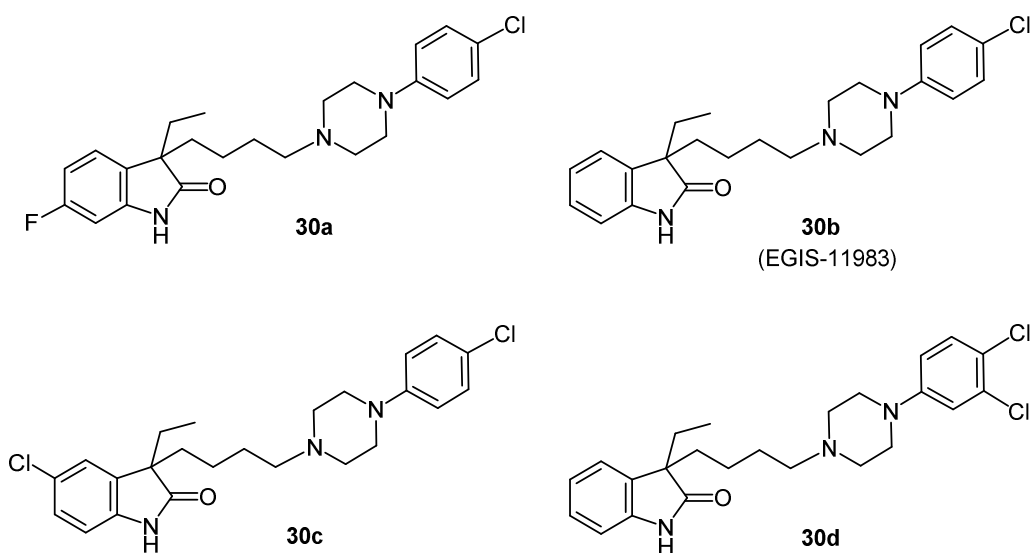
2.8.3. 5-HT_{1A} és α_1 receptorral szemben szelektív 5-HT₇ receptor antagonisták vizsgálata⁷⁷

Az irodalomból ismert, hogy az arilpiperazinok gyakran kötődnek az α_1 -adrenoreceptorokhoz (α_1 -AR) ezáltal nemkívánatos kardiovaszkuláris

mellékhatásokat okozva.⁹⁸ Ez alapján feltételezhető volt, hogy egyes arilpiperazin szerkezeti részt tartalmazó oxindolszármazékaink (**30**, **31**) szintén erős α_1 -AR affinitást mutatnak, ami gyógyszerfejlesztési szempontból előnytelen. A továbbiakban ezért a kiemelkedő 5-HT₇/5-HT_{1A} szelektivitás mellett jelentős, legalább 50-szeres 5-HT₇/ α_1 -AR szelektivitás elérését tűztük ki célul.

Mérési eredmények azt mutatták, hogy vegyületeink többsége valóban α_1 -AR ligandum. A szubsztituátlan, a 2-metoxi-, a 3-klór- és a 4-fluorfenilpiperazin szerkezeti elemet tartalmazó vegyületek erősen, a 4-klórfenilpiperazin farmakofórt hordozó molekulák viszont jelentősen gyengébben kötődtek az α_1 -AR-hoz. Ugyancsak előnyös volt, ha a molekula 3-etilcsoporthat tartalmazott, a 3-monoszubsztituált származékokkal összevetve. Halogén szubsztituensek az oxindol gyűrű 5-ös, 6-os vagy 7-es helyzetében nem befolyásolták jelentősen az α_1 -AR kötődést.

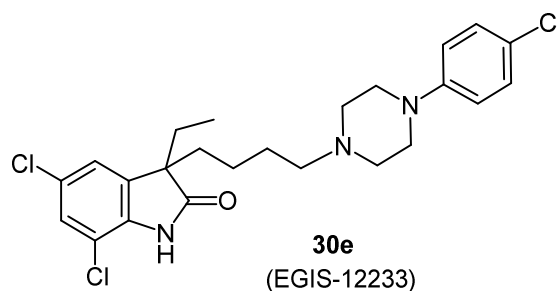
Az eddig vizsgált szempontok alapján az egyik korábban is említett molekula (**30a**) mellett további három származék (**30b–d**) emelkedett ki (29. ábra), amelyeknek 5-HT₇ szelektivitása több mint 100-szoros volt mind az 5-HT_{1A}, mind az α_1 receptorral szemben.



29. ábra. 5-HT₇/5-HT_{1A} és 5-HT₇/ α_1 -AR szelektivitás szempontjából kiemelkedő vegyületek

Az irodalmi adatok alapján a változatos szerkezetű 5-HT₇ receptor antagonisták többsége az anxiolitikus mellett antidepresszáns hatással is rendelkezik.⁹⁹ Ezért a korábban említett

két *in vivo* anxiolitikus teszt (Vogel, fény-sötét) mellett egyes vegyületeinket egy általánosan elterjedt antidepresszáns teszten, a Porsolt-féle kényszerített úszási teszten (forced swimming test, FST)¹⁰⁰ is megvizsgáltuk egereken. Az *in vivo* vizsgálatok összesített eredménye alapján a 30. ábrán látható **30e** származék (EGIS-12233) emelkedett ki abban a tekintetben, hogy mindhárom állatmodellben aktívnak bizonyult.¹⁰¹ Receptorkötődését tekintve 5-HT₇/5-HT_{1A} szelektivitása meghaladta a 100-at, ugyanakkor az α_1 -AR-ral szemben mutatott szelektivitás csak 12-nek adódott (9,5 nM; ill. 110 nM). Az EGIS-12233 az 5-HT₇ mellett hasonló affinitással kötődött az 5-HT₆ receptorhoz is (K_i = 13 nM). Bár az 5-HT₆ kötődés e vegyületcsaládban nem tartozott az eredeti célkitűzéseink közé, és szelektív 5-HT₇ kötődésről ily módon az EGIS-12233 esetében nem beszélhetünk, kedvező jelenséggént tekintettünk rá, figyelembe véve az 5-HT₆ antagonisták ismert hatását a kogníció, tanulás és memória javításában.¹⁰²



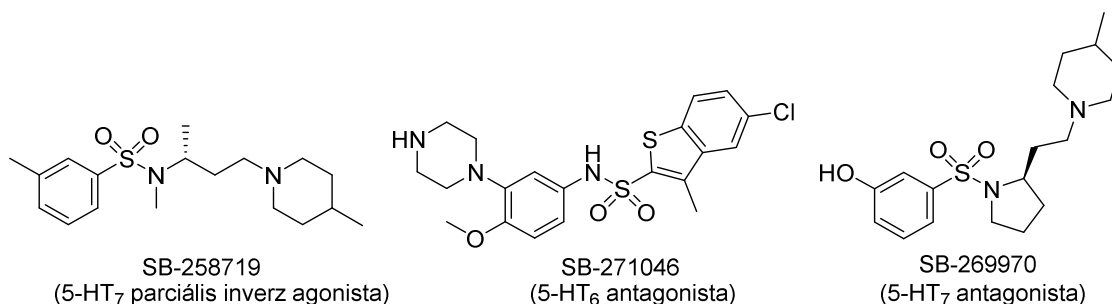
30. ábra. Az *in vivo* eredmények szempontjából leginkább kiemelkedő származék (**30e**)

2.8.4. A szerotonerg oxindolszármazékok szerepe a halláskárosodás gyógyításában⁸⁴

Az MTA Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézetében (KOKI) Vizi E. Szilveszter kutatócsoportja elsőként talált neurokémiai bizonyítékot arra, hogy a belső fülben található szervben, a csigában (cochlea) a dopamin neurotranszmitter hatással van a hallóidegek aktiválására és védi az érzőideget túlaktiválás ellen. Ismeretes, hogy a perifériás hallórendszer fiziológiai folyamataiban a szerotonin (5-HT) is szerepet játszik, hatásának mechanizmusa azonban kevésbé ismert.

A KOKI-ban két szerotonerg vegyületünket (EGIS-11983, **30b**, 29. ábra, és EGIS-12233, **30e**, 30. ábra) vizsgálták meg abból a szempontból, hogy befolyásolják-e a dopamin kibocsátást a tengerimalac belső fülében található csigában. Azt tapasztalták, hogy míg a szelektív 5-HT₇ parciális inverz agonista irodalmi referens vegyület, a SB-258719

(31. ábra)¹⁰³ nem volt hatással a dopamin szintre, a szelektív 5-HT₆ antagonistá referens SB-271046 (31. ábra)¹⁰⁴ jelentősen növelte a dopamin kibocsátást. Saját származékaink közül a kevert 5-HT₆–5-HT₇ antagonistá EGIS-12233 (5-HT₆ K_i = 13 nM; 5-HT₇ K_i = 9,5 nM), valamint a dopamin 4 (D₄) és 5-HT₇ antagonistá EGIS-11983 (D₄ K_i = 13 nM; 5-HT₇ K_i = 2,1 nM) serkentő hatása azonban még az SB-271046-énál is erősebb volt. Ez arra utal, hogy az ilyen típusú vegyületeknek szerepük lehet az időskori fülzúgás és az idegi halláskárosodás gyógyításában.^{82,84}



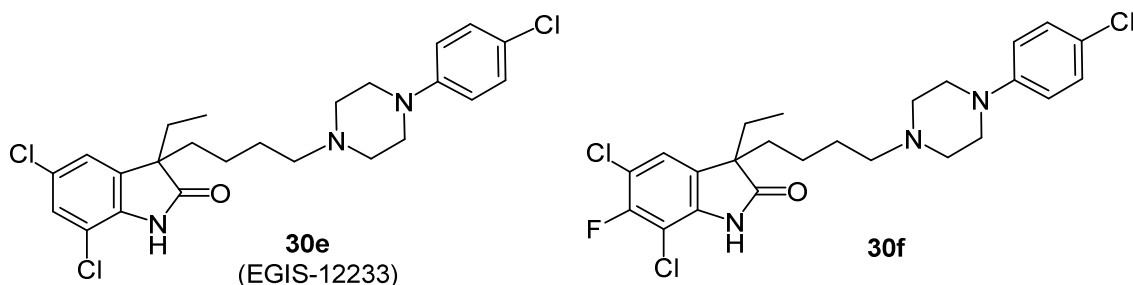
31. ábra. Szerotonerg referens vegyületek

2.8.5. Az oxindolvázás gyógyszerjelölt molekulák metabolizmusának vizsgálata^{77,83}

In vitro tesztek alapján kiválónak ígérkező molekuláink esetében gyakran előfordult, hogy nem mutattak elfogadható *in vivo* hatást (pl. **30a–d**), aminek egyik lehetséges magyarázata a vegyületek erős metabolizálódása. Másfelől több *in vivo* hatékony vegyületünk (pl. **31a,b**) *in vitro* máj mikroszómális frakciókon mért metabolikus stabilitása igen alacsonynak bizonyult, ami kérdésessé tette, hogy a vegyületek *in vivo* hatását nem aktív metabolitjuk okozza-e. A jelenség megértéséhez szükség volt a **30** és **31** képletű vegyületek (25. ábra) metabolizmusának feltérképezésére.

A metabolikus stabilitásvizsgálatok alapján a legtöbb **30** és **31** képletű oxindolszármazék biohasznosulása az általunk kritériumként kitűzött, patkányban 20 %-os, emberben 40 %-os érték alatt maradt, ami gyógyszerfejlesztési szempontból nem előnyös. Érdekes módon a 3-as helyzetben monoszubsztituált származékok (**31**) stabilisabbnak mutatkoztak, mint a diszubsztituált analogonjaik (**30**). Az arilpiperazin molekuláriszlet halogénezett mivolta még diklórfenil (2,4-, 3,4- és 3,5-diklórfenil) vegyületek esetén sem vezetett metabolikusan stabilis termékekhez. Tapasztalatunk szerint a stabilitás

tekintetében az oxindolgyűrű 7-es helyzetének szubsztitúáltsága bír döntő szereppel, ugyanis csak az 5,7-diklór (**30e**, EGIS-12233) és 5,7-diklór-6-fluor (**30f**) származékok (32. ábra) metabolikus stabilitása bizonyult megfelelőnek, az 5-monoszubsztituáltaké nem.



	<i>in vitro</i> mikroszomális metabolikus stabilitás	
	patkány (%)	humán (%)
30e (EGIS-12233)	76	53
30f	72	76

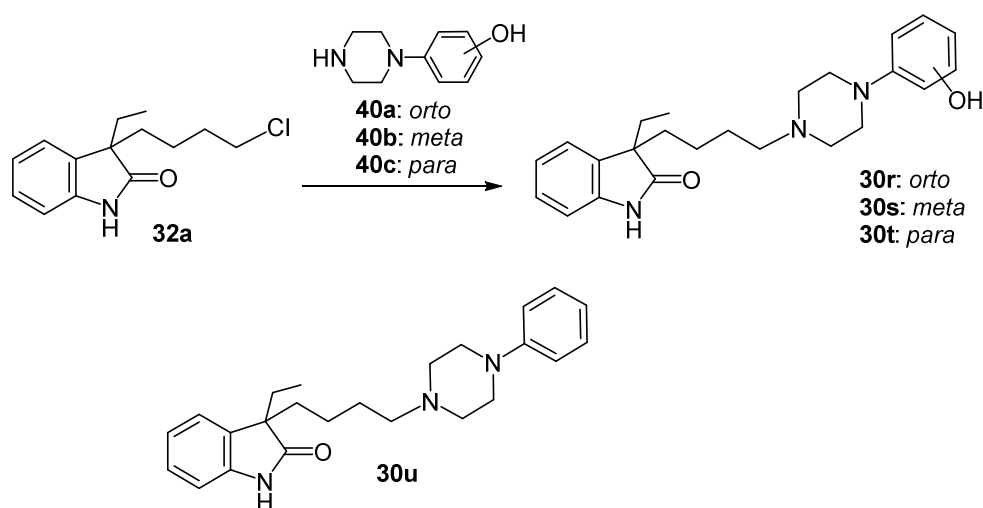
32. ábra. Metabolikusan stabilis származékok

A **30** és **31** képletű vegyületek metabolizmusának mélyebb megismerésére 17 változatosan szubsztituált származékon (**30a,b,e,g–q**; **31a,c,d**) részletes vizsgálatot végeztünk. A metabolitok tömegspektrometriás (HPLC-MS/MS) vizsgálata azt mutatta, hogy ezek alapvetően monohidroxilezett származékok. A hidroxileződés jellemző pozíciójának az oxindolváz aromás karbociklusa, illetve az arilpiperazin rész aromás gyűrűje adódott. Emellett a 3-as helyzetben monoszubsztituált vegyületek esetén a 3-hidroxi metabolit jelentkezett gyengébb csúcsként, míg a 3-etil vegyületek esetén megfigyelhető volt mind az etilcsoport, mind a tetrametilén lánc hidroxileződése. Hasonlóan kis intenzitású metabolitként jelentkeztek a piperazingyűrű valamelyik nitrogénatomján keletkezett *N*-oxidok. Azonban mindez utóbbi metabolikus irányok kevésbé voltak jellemzőek, mint a kétféle aromás hidroxileződés. Az oxindol karbocikluson, illetve az arilpiperazin rész aromás gyűrűjén hidroxileződött metabolitok MS fragmentáció alapján könnyen elkülöníthetők egymástól, a hidroxileződés pontos helyzete azonban nem határozható meg a tömegspektrum alapján.

Nagyszámú vegyület esetén az összes primer metabolit egzakt szerkezetigazolása lehetetlen feladat lenne egy fejlesztési projekteknél. Ezért egy új, irodalomban még nem alkalmazott módszert dolgoztunk ki a metabolitok szerkezetének valószínűsítésére.⁸³

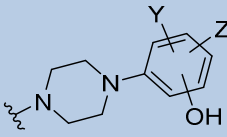
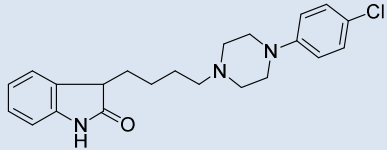
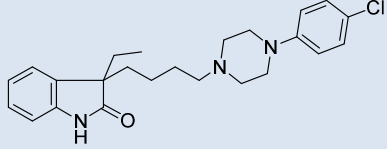
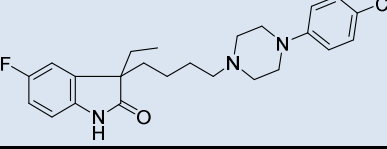
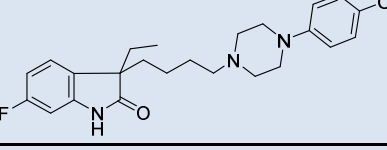
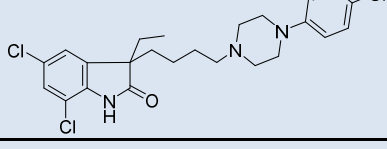
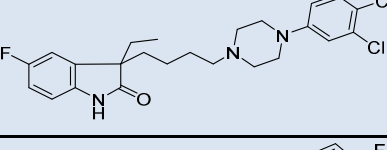
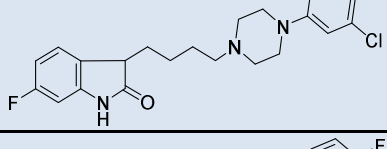
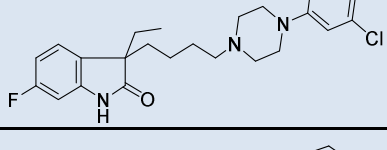
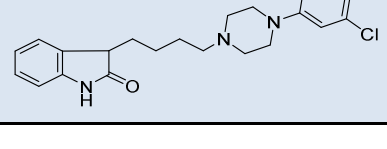
A 17 vegyület (**30a,b,e,g–q; 31a,c,d**) metabolitjainak HPLC vizsgálata során azt tapasztaltuk, hogy – bár a szubsztitúciós mintázattól függően a mért retenciós idők (RT) viszonylag széles tartományt ölelnek fel – a metabolitok anyavegyületekre vonatkoztatott relatív retenciós ideje (RRT) jól definiált szűk tartományokba esik. Az arilpiperazin molekulárisan hidroxileződött egy vagy két metabolit RRT értéke 0,84–0,89 (**2.** táblázat, **A** típusú metabolit), illetve 0,93–0,95 (**B** típusú metabolit) között volt. Az oxindol karbociklus hidroxileződése révén a szubsztitúciós mintázattól függően 0–2 metabolit volt detektálható. Az egyik metabolit csoport esetén 0,88–0,89 (**3.** táblázat, **C** típusú metabolit), a másikonál 0,93–0,96 (**D** típusú metabolit) közé esett a mért RRT. Azt feltételeztük, hogy az azonos RRT értékeknél jelentkező metabolitok azonos pozícióban hidroxileződtek.

Ahhoz, hogy a hidroxilcsoport helyzetét egy metabolitban RRT alapján valószínűsíteni tudjuk, ismert hidroxiszármazékok RRT értékét kellett meghatároznunk. Ezért a **32a** klórbutilszármazékot a korábban ismertetett módon 2-, 3- és 4-(piperazin-1-il)fenollal (**40a–c**) reagáltatva előállítottuk az arilpiperazin csoporton *orto*, *meta*, illetve *para* helyzetben hidroxilezett származékokat (**30r–t**, 33. ábra).

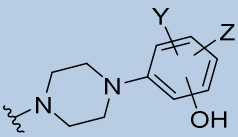
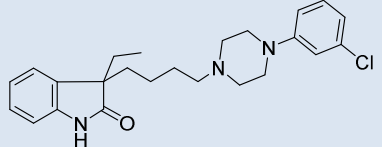
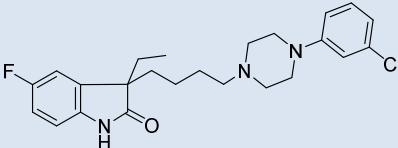
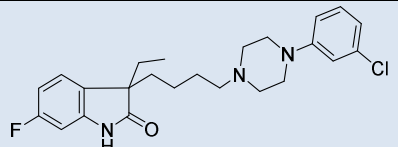
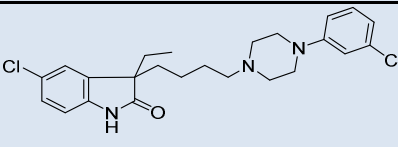
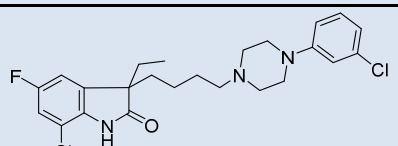
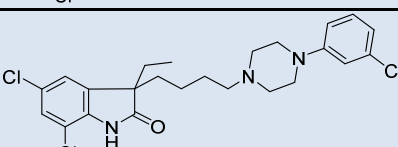
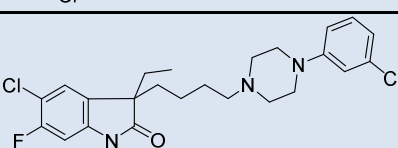
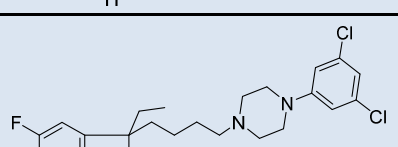


33. ábra. Az arilpiperazin rész aromás gyűrűjén hidroxilezett potenciális metabolitok (**30r–t**) szintézise és az anyavegyület (**30u**) szerkezete

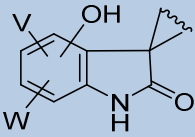
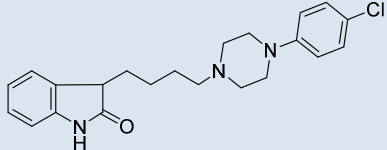
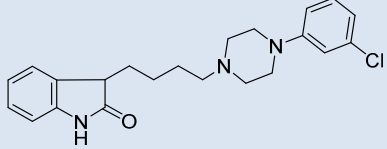
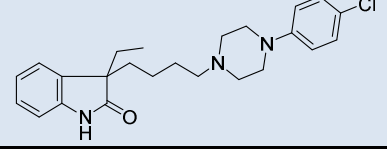
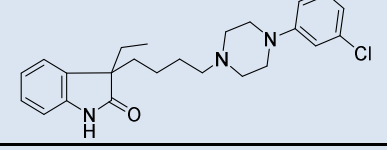
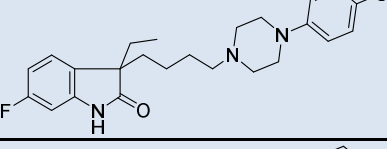
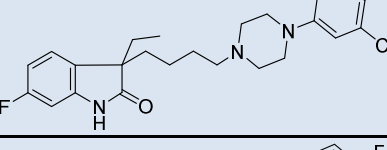
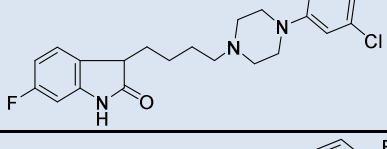
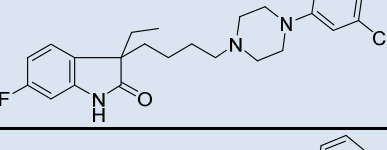
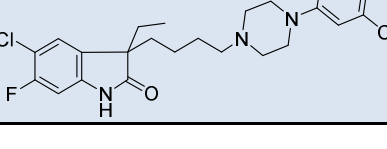
2. táblázat. Oxindolvázás vegyületek és ezek arilpiperazin részen hidroxilezett metabolitjainak retenciós idejei

Vegyület jele	Szerkezeti képlet	RT (perc)				
			A metabolit		B metabolit	
			RT (perc)	RRT	RT (perc)	RRT
31a		10,27	nem észleltük		9,59	0,93
30b		10,98	nem észleltük		10,34	0,94
30g		11,16	nem észleltük		10,53	0,94
30a		11,26	nem észleltük		10,67	0,95
30e		12,43	nem észleltük		11,80	0,95
30h		11,77	nem észleltük		11,09	0,94
31d		10,65	nem észleltük		nem észleltük	
30i		11,35	nem észleltük		10,80	0,95
31c		10,23	8,60	0,84	nem észleltük	

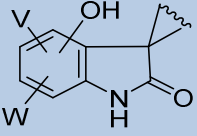
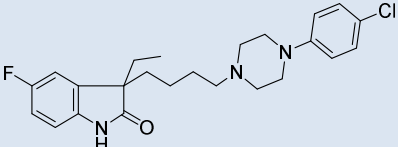
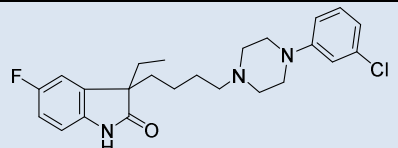
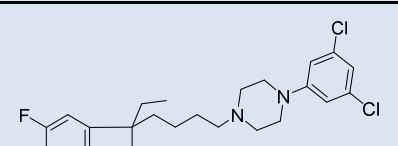
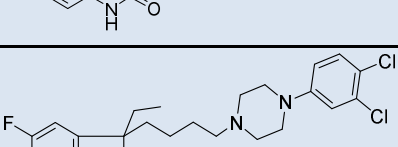
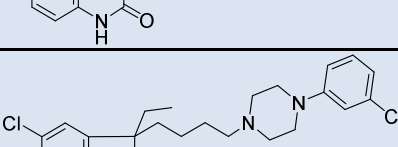
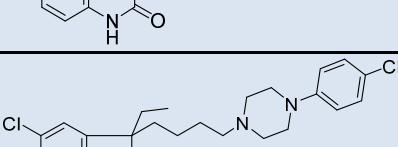
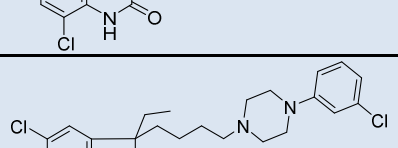
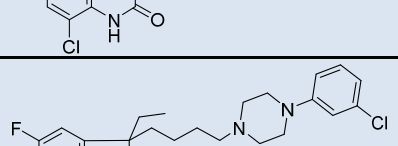
2. táblázat. (folyt.)

Vegyület jele	Szerkezeti képlet	RT (perc)				
			A metabolit		B metabolit	
			RT (perc)	RRT	RT (perc)	RRT
30j		10,97	9,49	0,87	10,39	0,95
30k		11,21	9,78	0,87	nem észleltük	
30l		11,30	9,87	0,87	10,62	0,94
30m		11,73	10,34	0,88	nem észleltük	
30n		11,87	10,53	0,89	11,14	0,94
30o		12,54	11,19	0,89	11,75	0,94
30p		12,06	10,72	0,89	11,33	0,94
30q		12,06	10,29	0,85	11,32	0,94

3. táblázat. Oxindolvázás vegyületek és ezek oxindol karbocikluson hidroxilezett metabolitjainak retenciós idejei

Vegyület jele	Szerkezeti képlet	RT (perc)				
			C metabolit		D metabolit	
			RT (perc)	RRT	RT (perc)	RRT
31a		10,27	9,17	0,89	9,69	0,94
31c		10,23	9,07	0,89	9,59	0,94
30b		10,98	9,68	0,88	10,29	0,94
30j		10,97	9,64	0,88	10,29	0,94
30a		11,26	9,96	0,88	10,48	0,93
30l		11,30	9,96	0,88	10,48	0,93
31d		10,65	9,49	0,89	9,96	0,94
30i		11,35	10,06	0,89	10,62	0,94
30p		12,06	nem észleltük		11,28	0,94

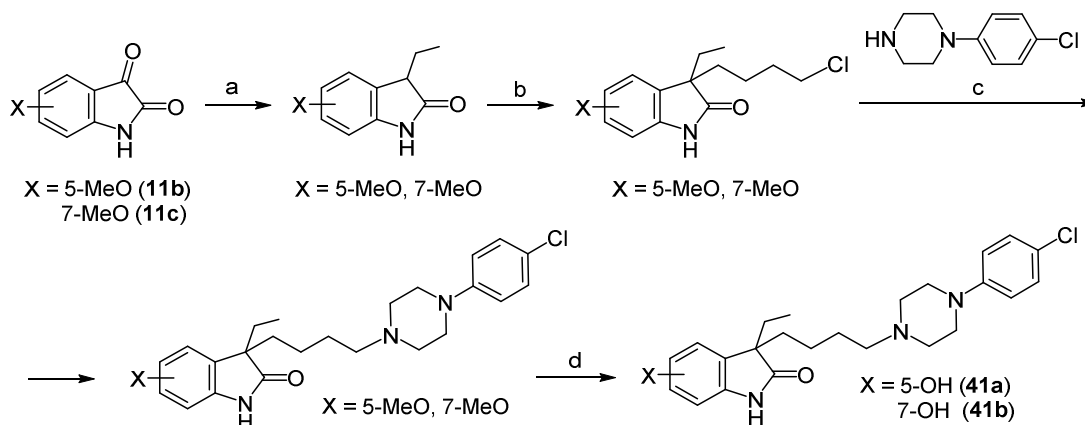
3. táblázat. (folyt.)

Vegyület jele	Szerkezeti képlet	RT (perc)				
			C metabolit		D metabolit	
			RT (perc)	RRT	RT (perc)	RRT
30g		11,16	nem észleltük		10,58	0,95
30k		11,21	nem észleltük		10,62	0,95
30q		12,06	nem észleltük		11,47	0,95
30h		11,77	nem észleltük		11,23	0,96
30m		11,73	nem észleltük		11,05	0,94
30e		12,43	nem észleltük		nem észleltük	
30o		12,54	nem észleltük		nem észleltük	
30n		11,87	nem észleltük		nem észleltük	

Az *orto* vegyület (**30r**) anyavegyületre (**30u**, 33. ábra) vonatkoztatott RRT értéke (0,93) jó egyezést mutatott a **B** típusú metabolitok szokásos RRT értékével (0,93–0,95), míg a *para* származék (**30t**) 0,86-os értéke az **A** típusú metabolitok 0,84–0,89 tartományába esett. A *meta* vegyület (**30s**) RRT értéke (0,90) a két tartomány közé esett. Ebből arra következtettünk, hogy az **A** típusú metabolitok a *para*, a **B** típusúak az *orto* helyzetben hidroxilezett származékok. Ezt a feltételezést a 2. táblázatban látható vegyületek szubsztitúciós mintázata is megerősítette, a *para* pozíció foglaltsága esetén nem detektáltunk **A** típusú metabolitokat. Megjegyzendő, hogy egyes *meta*-klórszármazékok esetén (**30k,m** és **31c,d**) nem keletkezett **B** típusú (*orto*-hidroxi) metabolit, holott ennek elvi lehetősége fennállt. A *meta*-klór (**30j–p**, **31c**) és a *meta,para*-dihalogén (**30h**, **31d**, **31i**) vegyületek esetén elvileg kétféle *orto*-hidroxilezett metabolit keletkezhet, de egyetlen esetben sem detektáltunk két jelet. Más vegyületcsaládokban tett irodalmi megfigyelések^{105a} alapján azt feltételezzük, hogy a hidroxileződés a sztérikusan kevésbé gátolt pozícióban játszódott le, de ennek bizonyítása referens vegyületek előállítása és kromatográfiás vizsgálata révén még folyamatban van.

A fentiekhez hasonlóan a **C** és **D** típusú metabolitok szerkezetének valószínűsítéséhez is elő kellett állítanunk ismert szerkezetű, az oxindol karbocikluson hidroxilezett származékokat. Mivel az oxindol karbocikluson a fenolos jellegű hidroxilcsoport az ömledékes kapcsolási lépés során várhatóan mellékreakciókhoz vezetett volna, új eljárást kellett kidolgoznunk (34. ábra). Ennek során 5- (**11b**) és 7-metoxiizatinból (**11c**) kiindulva, a már ismertetett eljárást követve, a metoxicsoprotot az utolsó lépésben BBr₃ reagenssel demetilezve állítottuk elő **41a** és **41b** hidroxilezett célvegyületeket.

Ezek relatív retenciós idejének meghatározása után hozzárendelhattük a **C** és **D** típusú metabolitok szerkezetét is. A **41a** származék RRT értéke (0,88) a **C** metabolitok tartományába (0,88–0,89), míg a **41b** vegyületé (0,94) a **D** sávba (0,93–0,96) esik. Ez arra utal, hogy a **C** metabolitok az oxindol gyűrű 5-ös, míg a **D** metabolitok a 7-es helyzetében tartalmazzák a hidroxilcsoportot. Ez a megállapítás szintén összhangban van a 3. táblázatban látható vegyületek szubsztitúciós mintázataival.



Reagensek és körülmények: (a) EtOH, Ra-Ni, 15 bar H_2 , 185–190 °C, 6–7 óra, 63–75 %; (b) BuLi, $\text{Br}-(\text{CH}_2)_4\text{-Cl}$, THF, –78 °C → sz.h., 2–4 óra, 53–86 %; (c) 5-metoxiszármazék: 1-(4-klórfejl)piperazin, Na_2CO_3 , KI, ömledék, 170–175 °C, 2 óra, 60 %; 7-metoxiszármazék: 1-(4-klórfejl)piperazin, Na_2CO_3 , KI, ACN, 82 °C, 43 óra, 36 %; (d) BBr_3 , CH_2Cl_2 , 0–5 °C, 5 óra, 18–46 %.

34. ábra. Az 5-hidroxi (**41a**) és 7-hidroxi (**41b**) potenciális metabolitok szintézise

A fentiek magyarázatot adnak arra a korábban már részletezett kísérleti tapasztalatunkra, hogy a vegyületcsaládban kizárólag a **30e,f** vegyületek (32. ábra) mutattak igazán kiemelkedő metabolikus stabilitást, mivel ezekben egyidejűleg van blokkolva az arilpiperazin rész *para*, illetőleg az oxindolgyűrű 5-ös és 7-es pozíciója.

Az ismertetett, csak RRT és MS adatokon nyugvó módszer – amely előzetes eredményeink alapján más vegyületcsaládban is alkalmazható – tudomásunk szerint ismeretlen az irodalomban. Más kutatócsoportok hasonló célú kutatásaik során különböző számított molekuláris deskriptorok kiszámítását is igénybe vették.^{105b–f} A mi megközelítésünk gyors és egyszerű lehetőséget biztosít arra, hogy egy vegyületcsaládon belül a hidroxi-metabolitok szerkezetét nagy valószínűséggel meghatározzuk bonyolult szerkezetvizsgálati módszerek (pl. HPLC-NMR kapcsolt technika) alkalmazása nélkül. Mindez a vegyület más részein lévő szubsztituensektől függetlenül elvégezhető, akár a referens hidroxilezett vegyületek előállításával is. A metabolitok szerkezete – mind az oxindol karbociklus, mind az arilpiperazin rész vonatkozásában – az irodalmi utalásokkal összhangban azt mutatta, hogy az aromás szénatomok citokróm P450 enzim által katalizált metabolikus hidroxileződésének pozíciói megfelelnek az aromás elektrofil szubsztitúció irányítási szabályainak.^{105g} A metabolitok szerkezetének ismeretében módunk van várhatóan stabilisabb származékok célzott szintézisére.

2.8.6. Az EGIS-12233 enantiomerjeinek előállítása és részletes vizsgálatuk⁸⁶

Az eddigiekben részletezett gyógyszerkémiai kutatásaink során racém oxindolszármazékokat vizsgáltunk. A jelenlegi gyógyszer-engedélyezési szabályozások ugyanakkor – ritka kivételektől eltekintve – nem támogatják racém vegyületek alkalmazását a terápiában. Következő lépésként célul tűztük ki ezért a minden szempontot összevetve legígéretesebb származék, az EGIS-12233 (**30e**, 30. ábra) tiszta enantiomerjeinek előállítását és farmakológiai vizsgálatát.^{85,86} A vegyületben a bázikus nitrogénatomot és a kiralitáscentrumot négy metilén csoportból álló szénlánc választja el egymástól, így a rezolválás nem ígérkezett egyszerűnek. A Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Szerves Kémia és Technológia Tanszékén kidolgozott eljárással azonban sikerült etanolban (*R,R*)-di-*p*-toluil-borkósavval a célvegyület jobbra forgató (EGIS-12901), míg az ellentétes konfigurációjú rezolválószerrel a balra forgató enantiomerjét (EGIS-12902) előállítani, mindkettőt >99 % enantiomer tartalommal, és a visszanyeréseknek köszönhetően csaknem kvantitatív hozammal.⁸⁵ Az enantiomerek abszolút konfigurációját az egykristály növesztési kísérletek sikertelen mivolta miatt nem tudtuk meghatározni.

Feltérképeztük a racém vegyület, illetve a két enantiomer receptorprofilját, az irodalomban elterjedten használt referens molekulákkal (31. ábra)^{103,104,106} összevetve. Az eddig tárgyalt receptorokon (5-HT_{1A}, 5-HT₆, 5-HT₇, α_1) kívül a szorongás szempontjából szintén jelentős 5-HT_{2A} receptorhoz való affinitást is mértük. Látható (4. táblázat), hogy mind a racémát (EGIS-12233), mind a jobbra forgató enantiomer (EGIS-12901) erős affinitást mutat az 5-HT₆ és 5-HT₇ receptorokhoz egyaránt, közepesen erős kötődést az 5-HT_{2A} és α_1 receptorokon, és gyenge kötődést az 5-HT_{1A} receptoron. A balra forgató enantiomer (EGIS-12902) esetén az 5-HT₆ affinitás eltűnt.

Ezen túlmenően a vegyületeket megvizsgáltuk egereken és patkányokon végzett *in vivo* állatkísérletekkel olyan terápiás területeken, amelyeken a szakirodalom szerint az 5-HT₆ és 5-HT₇ antagonisták hatásosak lehetnek. Ezek mindenekelőtt a szorongásgátlási (anxiolitikus), antidepresszáns és neuroprotektív állatmodellek. Az áttekinthetőség érdekében a 4. táblázatban az *in vivo* adatok esetén – amelyeket mininális effektív dózisként (MED) adtam meg – a hatásosságot zöld, míg a vizsgált dózistartományban tapasztalt hatástalanságot piros cellákkal jelöltem.

4. táblázat. A racém EGIS-12233 és két enantiomerjének (EGIS-12901, 12902) receptorprofilja és *in vivo* eredményei, referens vegyületekkel összehasonlítva^a

teszt kategóriája	teszt neve	EGIS-12233 (racém)	EGIS-12901 (+)	EGIS-12902 (-)	SB 271046 (5-HT ₆ antagonist)	SB 258719 (5-HT ₇ parciális inverz agonista)	SB-269970 (5-HT ₇ antagonist)
receptorkötődések	5-HT ₇ K _i (nM)	13	7	19	4070 ¹⁰⁴	32 ¹⁰³	1,3 ¹⁰⁶
	5-HT ₆ K _i (nM)	9	11	nincs kötődés ^b	1,2 ¹⁰⁴	n.a. ^c	>6000 ¹⁰⁶
	5-HT _{1A} K _i (nM)	nincs kötődés	nincs kötődés	nincs kötődés	447 ¹⁰⁴	>8000 ¹⁰³	>10000 ¹⁰⁶
	5-HT _{2A} K _i (nM)	60	270	42	2400 ¹⁰⁴	>15000 ¹⁰³	>10000 ¹⁰⁶
	α ₁ K _i (nM)	110	90	50	1740 ¹⁰⁴	n.a.	>10000 ¹⁰⁶
anxiolitikus tesztek	emelt keresztlabirintus teszt (patkány, p.o., MED, mg/tkg)	0,03	≤ 0,01	≤ 0,01	≤ 0,01	≤ 0,01	≤ 0,01
	emelt keresztlabirintus teszt (egér, i.p., MED, mg/tkg)	0,3	≤ 0,3	3	10	n.a.	1
	Vogel-féle ivási konfliktus teszt (patkány, i.p., mg/tkg)	5	10	> 10	5	> 20	> 20
	fény-sötét teszt (egér, i.p., MED, mg/tkg)	1	0,3	> 10	10	> 10	> 10 (s.c.)
	mCPP-indukált fény-sötét teszt (patkány, i.p., MED, mg/tkg)	3	0,3	> 10	> 10	> 10	>10
antidepresszáns tesztek	Porsolt-féle kényszerített úszási (FST) teszt (egér, i.p., MED, mg/tkg)	3	> 30	> 30	10 ¹⁰⁴ (patkány)	> 30	>10
	tanult kilátástalanság teszt (patkány, MED, mg/tkg)	n.a.	10	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
neuroprotektív tesztek	középső agyi ér lekötés teszt (egér, i.p., MED, mg/tkg)	≤ 0,1	3	3	3	10	3
	középső agyi ér lekötés teszt (patkány, i.p., MED, mg/tkg)	≤ 0,3	0,3	≤ 0,3	> 10	> 10	1

^a Amelyik adat mellett nincs irodalmi hivatkozás szám, abban az esetben a mérés az Egis-ben történt.

^b Egis mérés alapján 10⁻⁷ M koncentrációban a kötődés <20 %, ezért K_i meghatározás nem történt.

^c Nincs sem irodalmi, sem Egis mérési adat.

Az anxiolitikus hatást a következő öt teszten vizsgáltuk: emelt keresztlabirintus teszt patkányokon és egereken, Vogel-féle ivási konfliktus teszt patkányokon, fény-sötét teszt egereken és *meta*-klórphenilpiperazin (mCPP) által indukált szorongás fény-sötét teszt patkányokon. Az egyes teszteknel alkalmazott adagolási módokat (per os, p.o.; intraperitoneális, i.p.; szubkután, s.c.) a 4. táblázat mutatja. Látható, hogy a racém vegyület és a (+)-enantiomer mind az öt anxiolitikus állatmodellen erős hatást mutat, szemben a (–)-enantiomerrel, amely három teszten lényegében hatástalannak bizonyult.

Az antidepresszáns hatást elsőként a Porsolt-féle kényszerített úszási (FST) teszten vizsgáltuk, és az az érdekes eredmény adódott, hogy a racém vegyület 3 mg/tkg dózisban jelentkező hatásossága mellett ugyanebben a dózisban egyik enantiomer sem mutatott statisztikailag szignifikáns hatást. Ugyanakkor egy másik antidepresszáns modellben, a learned helplessness (tanult kilátástalanság) teszten a (+)-enantiomer 10 mg/tkg i.p. dózisban hatásosnak bizonyult. A neuroprotektív hatást az MCAO (middle cerebral artery occlusion, középső agyi ér lekötés) modellen vizsgáltuk, mindhárom vegyületünk erős hatást mutatott, patkányokon és egereken egyaránt.

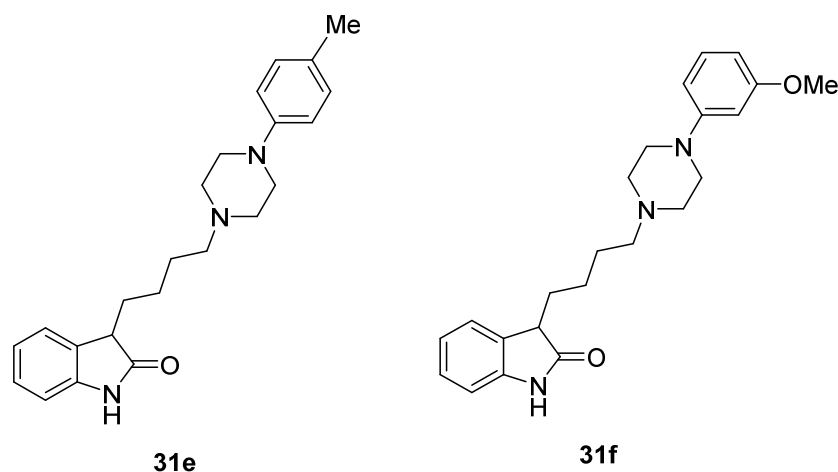
Az elvégzett vizsgálatok alapján a jobbra forgató enantiomer mindhárom referens vegyületnél kedvezőbb profilt felmutató, ígéretes anxiolitikus gyógyszerjelölt volt, jelentős neuroprotektív karakterrel, míg antidepresszáns hatását érdemes lett volna további teszteken is vizsgálni. Mindazonáltal ezekre a vizsgálatokra nem került sor, mert *in vitro* mérések alapján valószínűsített kardiovaszkuláris mellékhatásai miatt fejlesztését leállítottuk.

2.8.7. Az 5-HT₇ receptor pozitron emissziós tomográfiás radioligandumjainak fejlesztése^{87,88}

Mindezidáig egyetlen kutatócsoportnak sem sikerült az 5-HT₇ receptorhoz megfelelő pozitron emissziós tomográfiás (PET) radioligandumot fejleszteni,¹⁰⁷ holott ez jelentős előrelépést jelentene az emberi agyban lévő 5-HT₇ receptorokon való kötődés, illetve az ehhez kapcsolódó fiziológiás és patofiziológiás folyamatok megértésében, mivel a PET alkalmas a receptorkötődés *in vivo* mennyiségi jellemzésére. Mivel a Koppenhágai Egyetem kutatói korábbi publikációink^{76,77} alapján az (arilpiperazinilbutil)oxindolokat

receptorprofiljuk ismeretében ígéretes vegyületcsaládnak tartották ilyen célú felhasználásra is, velük együttműködve célul tűztük ki szelektív ^{11}C - vagy ^{18}F -jelölt PET referenciavegyületek előállítását.⁸⁷

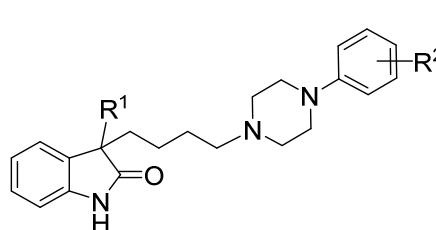
Számos új, az arilpiperazin részen fluoratomot vagy metilcsoportot tartalmazó származékot, vagy egy összetettebb szubsztituens részeként [SMe, OMe, NMe₂, O(CH₂)₂F] ezeket tartalmazó vegyületet állítottunk elő, és vetettünk alá alaposabb vizsgálatoknak. Mivel az 5-HT₇ affinitás és lipofilicitás alapján legígéretesebb profilt mutató vegyületeink (**31e,f**; 35. ábra) nem tartalmaztak fluoratomot, vizsgálatainkat első körben a ^{11}C izotópjelölésre fókuszáltuk. A két vegyület szelektivitását 37 receptoron tesztelve arra jutottunk, hogy a **31f** vegyület 33, míg a **31e** vegyület 34 receptorról szemben mutatott legalább 100-szoros 5-HT₇ szelektivitást.⁸⁷



35. ábra. A PET célú felhasználás szempontjából legígéretesebb két származék

Az 5-HT_{1A} és az α_1 -AR receptorokkal szemben mutatott szelektivitás különös fontosságú, mert e két receptor sűrűsége (B_{max}) igen magas az agy némely területein. A **31e** vegyület teljesítette a szelektív képalkotás feltételét az 5-HT₇ receptoron az 5-HT_{1A}-val szemben a talamuszban és a kortikális területeken, míg a **31f** ennek nem felelt meg. Sajnálatos módon azonban mindkét vegyület alacsony specifikus kötődést mutatott az α_1 -AR-hoz viszonyítva.⁸⁷ Az *in vitro* adatok alapján így elképzelhetőnek látszott, hogy a képalkotás nem lesz specifikus. Mindenesetre azt reméltük, hogy ezek a vegyületek (**31e,f**) jó kiindulási pontot jelenthetnek az 5-HT₇ receptoron szelektív PET radioligandumok fejlesztéséhez.⁸⁷ Herth és munkatársai a későbbiekben elvégezték, és publikációban közzétették mindkét racém vegyület ^{11}C -izotóppal történő jelzését, továbbá sertésben megvizsgálták a kapott két radioligandum *in vivo* viselkedését is.¹⁰⁸

A kedvező eredmények láttán úgy döntöttünk, hogy a dán kutatókkal közösen tovább vizsgáljuk e vegyületcsalád 5-HT₇ receptoron PET radioligandumként történő alkalmazását.⁸⁸ A racém vegyületek esetén az adatok értelmezését némileg nehezíti az, hogy az enantiomerek farmakológiája és kinetikája jelentősen eltérhet. Ezért célul tűztük ki, hogy megvizsgáljuk **31e** és **31f** tiszta enantiomerjeinek farmakológiai viselkedését. A királis HPLC-n történő elválasztást követően szobahőmérsékleten azonban mindkét vegyület esetén gyors racemizációt tapasztaltunk, amelyet az oxindol 3-as helyzetű kiralitáscentrumának savassága okoz. Ezért megvizsgáltuk a 3-as helyzet blokkolásának hatását. Ennek keretében a további kísérletek elvégzéséhez két olyan vegyületet választottunk ki, amelyekben a 3-as helyzetű hidrogénatomot etilcsoportra cseréltük (36. ábra, **31e** → **30v** és **31f** → **30w**). Mindkét kapott vegyület erős 5-HT₇ kötődést mutatott ($K_i < 3$ nM). A **30v** és **30w** enantiomerjeinek királis HPLC-n történő elválasztását követően a kiralitáscentrum racemizációja – előzetes elvárásainknak megfelelően – már nem jelentkezett.

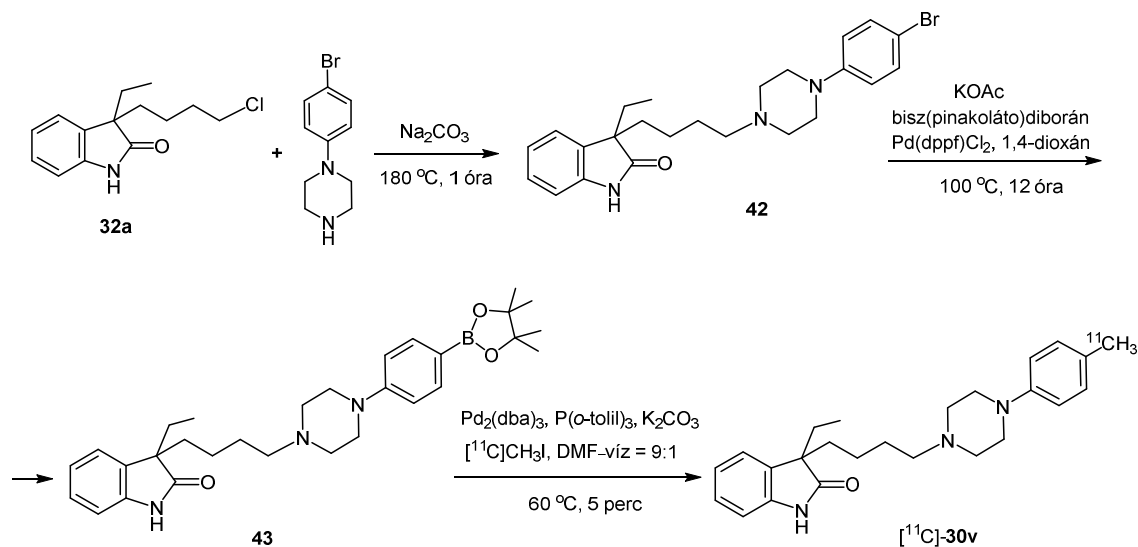
	5-HT ₇ K_i (nM)	
	R ² =	R ¹ =
	H	Et
4-Me	1,1 (31e)	2,5 (30v)
3-OMe	2,6 (31f)	2,0 (30w)

36. ábra. A **31e,f** és **30v,w** vegyületek 5-HT₇ receptoraaffinitása

A továbbiakban a **30v** és **30w** racém formáit, illetve enantiomerjeit is teszteltük biológiai célpontok széles skáláján, hogy feltérképezzük PET jelzőanyagként történő alkalmazhatóságukat.⁸⁸ A (+)-**30v**, illetve (+)-**30w** több mint ötször jobban kötődött az 5-HT₇ receptoron, mint a (–)-**30v**, illetve (–)-**30w**. A **30v** és **30w** racém formáinak affinitása hasonló mértékű volt a (+)-**30v** és (+)-**30w** enantiomerekéhez. Azt tapasztaltuk, hogy a C(3)-etilcsoport nem javítja a kötődést 5-HT₇ receptoron, de növeli a szelektivitást, különösen az α_1 -AR-hoz képest. Összességében affinitás és szelektivitás tekintetében a **30v**, (+)-**30v**, **30w**, és (+)-**30w** molekulák nagyon ígéretes eredményeket szolgáltattak.

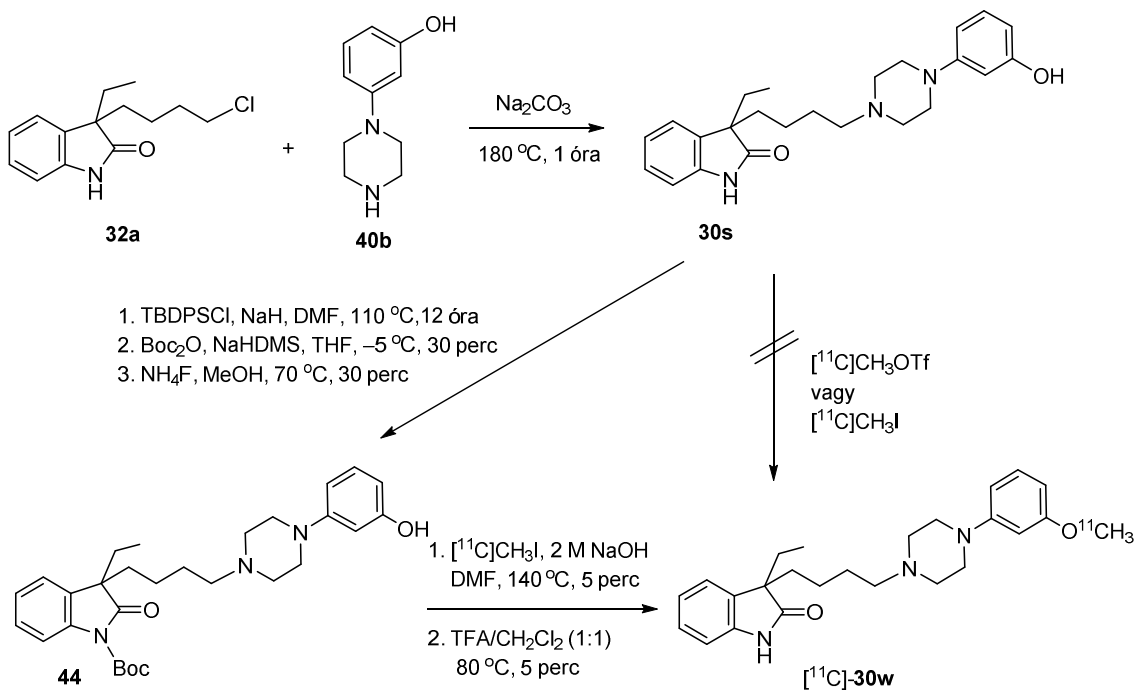
Munkánkat a **30v** és **30w** vegyületek ¹¹C-jelzésével folytattuk, hogy a racém származékokon optimalizálhassuk az izotópjelölési eljárást. A [¹¹C]-**30v** célvegyülethez

a 37. ábrán látható módon jutottunk el: a **42** brómfenil vegyületből kapott **43** boronsavszármazékon a kulcslépésben $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ reagenssel Suzuki-kapcsolást végeztünk.⁸⁸



37. ábra. Az izotópjelölt racém $[^{11}\text{C}]\text{-30v}$ vegyület szintézise

A *meta*-metoxi analogon, a $[^{11}\text{C}]\text{-30w}$ vegyület szintézisét a 38. ábra mutatja. A **30s** fenolszármazék közvetlen *O*-alkilezése ^{11}C izotópjelzett metil-trifláttal és metil-jodiddal nem vezetett a várt $[^{11}\text{C}]\text{-30w}$ vegyülethez, ezért kerülő eljárást kellett kidolgoznunk.



38. ábra. Az izotópjelölt racém $[^{11}\text{C}]\text{-30w}$ vegyület szintézise

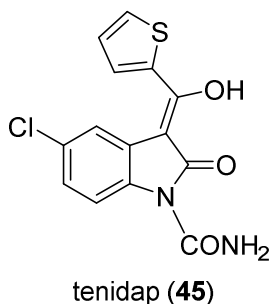
A fenolos hidroxilcsoportot *terc*-butil-difenilszilil-kloriddal (TBDPSCI) védtük, majd az oxindolgyűrű nitrogénatomjára Boc csoportot vezettünk be és deszililezést végeztünk, így jutva **44** származékhoz. Ezt követően [^{11}C]CH₃I reagenssel alkileztük a hidroxilcsoportot, végül a Boc védőcsoport eltávolításával kaptuk [^{11}C]-**30w** vegyületet.⁸⁸

A racém [^{11}C]-**30v** és [^{11}C]-**30w** radioligandumokat dán Landrace sertésben PET tomográfus mérés során teszteltük. Mindkét jelzőanyag könnyen bejutott a sertés agyába, az 5-HT₇ receptorok már ismert eloszlásának megfelelően. A szelektivitással kapcsolatban azonban további vizsgálatokat tesz szükségessé az a megfigyelésünk, hogy a két vegyület kötődését nem befolyásolta számottevően az ismert szelektív 5-HT₇ antagonist referens vegyület, az SB-269970 (31. ábra)¹⁰⁶ együttadagolása.

3. Oxindol-karboxamidok előállítása

3.1. Az oxindol-karboxamidok előállítására irányuló kutatómunka célkitűzései

Az oxindol vegyületcsalád gyógyszerkémiailag jelentőségéről a 2.1. fejezetben már volt szó. Az oxindolok acilezési reakcióinak vizsgálatával a (Z)-3-[1-hidroxi-1-(2-tienil)-metilén]-5-klóroxindol-1-karboxamid (tenidap, **45**, 39. ábra) antireumatikus gyógyszer generikus fejlesztése kapcsán kezdtek foglalkozni a kollégáim néhány évvel azelőtt, hogy az Egis-be beléptem. Mivel a tenidap komoly mellékhatásokat mutatott az originátor, a Pfizer vizsgálataiban, végül nem került piacra, így a projekt a 2000-es évek elején leállt Vállalatunknál is. A munka kapcsán felmerült érdekességek egy részéből egy PhD értekezés született 2001-ben,¹⁰⁹ míg a további, tudományos szempontból elvarratlan szálakat 2010 környékén vettük fel újra, alaposabb vizsgálat céljából.

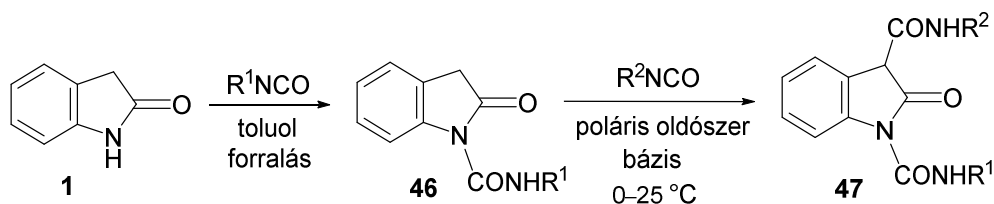


39. ábra. A tenidap (**45**) szerkezete

3.2. Oxindol-1-karboxamidok és oxindol-1,3-dikarboxamidok irodalomból ismert előállítási eljárásai

Az ismert irodalmi eljárásokban az oxindol-1-karboxamidokat (**46**) az oxindol (**1**) alkil-, aril- vagy acilizocianátokkal történő reakciójával állítják elő (40. ábra) aprotikus oldószerben (általában toluolban) történő forralással.^{110–114} A második lépésben pedig az így keletkezett oxindol-1-karboxamidot (**46**) poláris oldószerben (többnyire DMF), bázis (Et₃N vagy NaH) jelenlétében 0–25 °C-on további izocianáttal reagáltatva 1,3-dikarboxamidok (**47**) keletkeznek. Az izocianátos módszernek három nagy hátránya van: (a) viszonylag kevés izocianát kapható kereskedelmi forgalomban;¹¹⁵ (b) N(1)-szubsztituátlan oxindol-C(3)-karboxamidokhoz nem lehet ezen az úton eljutni;

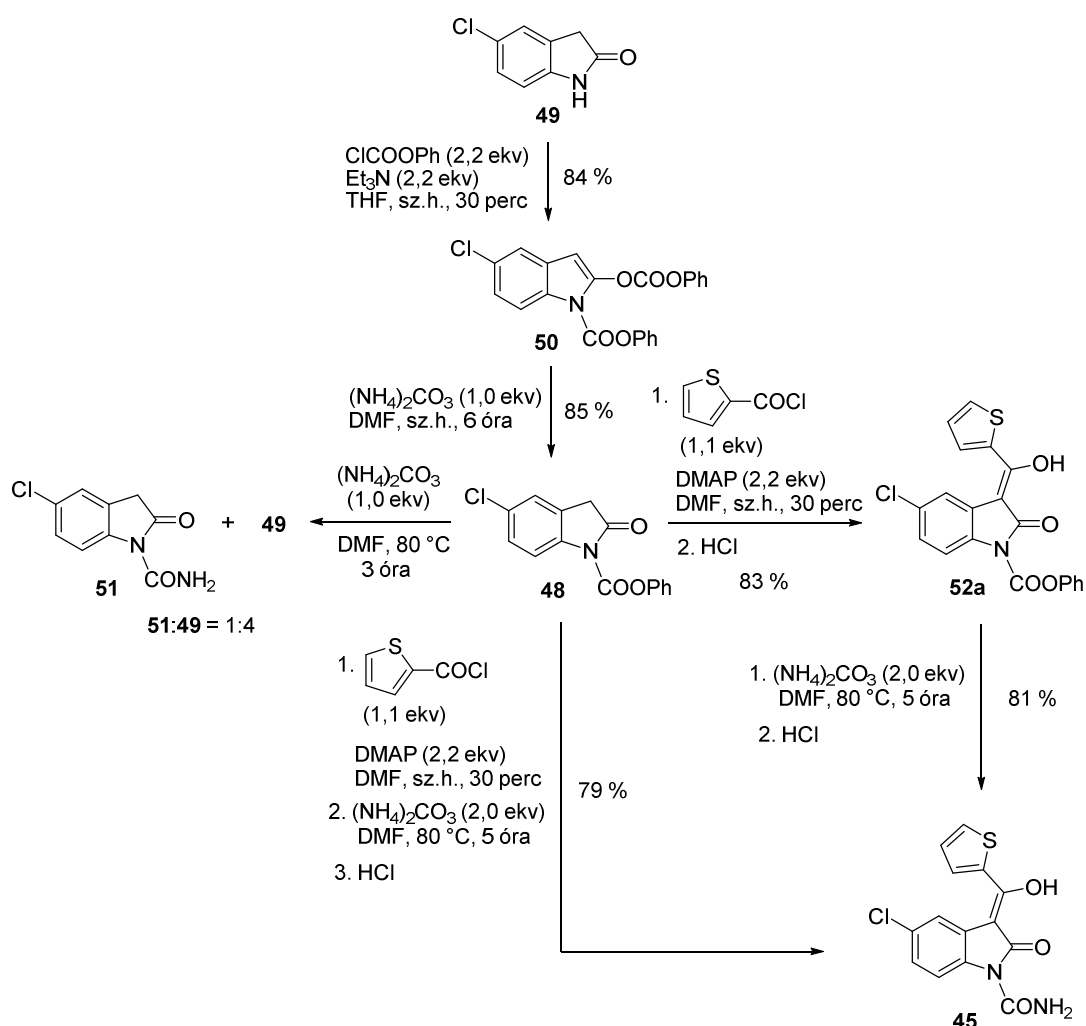
(c) *N,N*-diszubsztituált oxindol-1-karboxamidokat, illetve *N,N,N'*-tri- és *N,N,N',N'*-tetraszubsztituált oxindol-1,3-dikarboxamidokat sem lehet így előállítani.



40. ábra. Oxindol-1-karboxamidok (46) és oxindol-1,3-dikarboxamidok (47) irodalmi szintézisútja izocianátos módszerrel

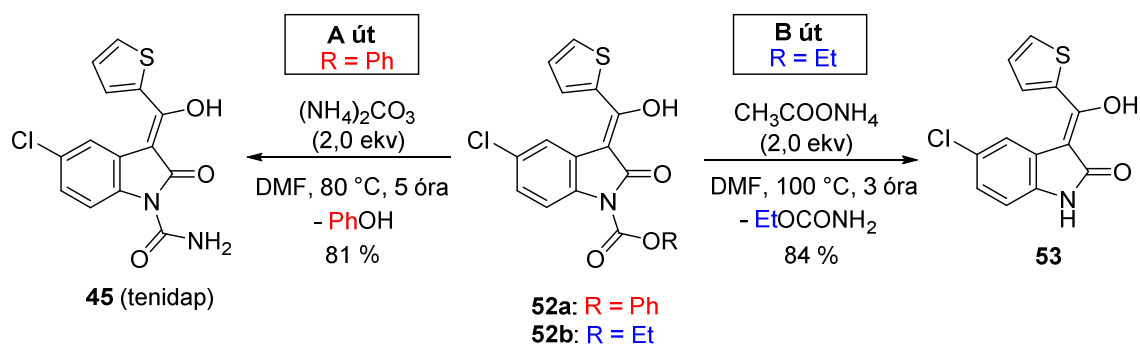
Az Egis kutatói a tenidap (45) új, szabadalmilag független gyártóeljárásának kidolgozása során a szintézis újdonságát azzal tervezték biztosítani, hogy az 1-karboxamido-csoportot a megfelelő 1-alkoxi- vagy ariloxikarbonil-csoport amidálásával, lehetőleg a szintézis utolsó lépésében alakítják ki. A szintézisutat a fenoxikarbonil származékok példáján mutatja be a 41. ábra. Az 5-klór-1-fenoxikarboniloxindol (48) előállítási kísérletei során azt tapasztalták, hogy az 5-klóroxindol (49) kívánt *N*-acilezési reakciója mellett mindig történik *O*-acilezés is. Az acilezőszer mennyiségét 2,2 ekvivalensre emelve kiváló hozammal előállították az *N,O*-diacilezett terméket (50, 41. ábra), melynek ammónium-karbonátos (1,0 ekv) reakciójában az *O*-acilcsoport enyhe körülmények között eltávolítható volt, az *N*(1)-acilezett terméket (48) eredményezve.¹¹⁶ Ezt követően vizsgálták az 1-fenoxikarbonil-származék (48) amidálását, 1,0 ekv ammónium-karbonát jelenlétében, DMF oldószerben, 80 °C-on. A reakcióban az 5-klóroxindol-1-karboxamid (51) és az 5-klóroxindol (49) 1:4 arányú keverékét kapták.¹⁰⁹ Az *N,O*-difenoxikarbonil vegyület (50) ammonolízise azonos körülmények között ugyanezen két termék és a 48 vegyület keverékéhez (mólarány: 48:51:49 = 4:2:1) vezetett.¹⁰⁹ Megjegyzendő, hogy a 48 vegyületnek megfelelő 1-metoxi-, illetve 1-etoxikarbonil-származékból ilyen körülmények között a várt amid (51) egyáltalán nem keletkezett. Mindezek után meglepő módon azt találták, hogy a 48 vegyületből tiofénkarbonil-kloriddal (1,1 ekv), 4-(dimetilamino)-piridin (DMAP; 2,2 ekv) jelenlétében, a képződött DMAP sóból savanyítás után nyerhető, 3-as helyzetben tiofén-2-karbonilcsoportot tartalmazó fenilkarbamát (52a) viszont jó termeléssel amidálható volt, a célvegyület tenidapot (45) eredményezve.¹¹⁷ Az acilezést és amidálást egy-edényes eljárásban összevonva 48 vegyületből közvetlenül is megkapták a tenidapot (45). Később az amidálási reakciót

ammónium-karbonát helyett más ammóniaforrásokkal (DMF-ban elnyeletett ammónia, ammónium-acetát, ammónium-formiát), illetve számos szerves aminnal is elvégezték.¹¹⁷



41. ábra. Az Egis gyártóeljárása a tenidap (**45**) előállítására

A tenidap szintézis utolsó lépésének (41. ábra, **52a** → **45**) kiindulási anyaga a megfelelő 1-fenoxikarbonil származék (**52a**). Amennyiben e helyett az 1-etoxikarbonil (**52b**, 42. ábra) analogonból végezték el a reakciót, eltérő eredményre jutottak.¹¹⁶ A két reakció különböző kimenetelét a 42. ábra foglalja össze. Amennyiben **52a** vegyületet ammónium-karbonát (2,0 ekv) jelenlétében DMF-ben 80 °C-on kevertették, **45** vegyülethez jutottak 81 %-os termeléssel (**A út**), míg **52b** etilészterből kiindulva csak **52b** ammóniumsója izolálható ilyen körülmények között. Viszont más ammóniaforrást (ammónium-acetát, 2,0 ekv) használva, és erélyesebb reakciókörülmények között vezetve a reakciót (DMF, 100 °C), az **52b** aminolízise **53** dezetoxikarbonilezett terméket eredményezi 84 %-os hozammal (**B út**).

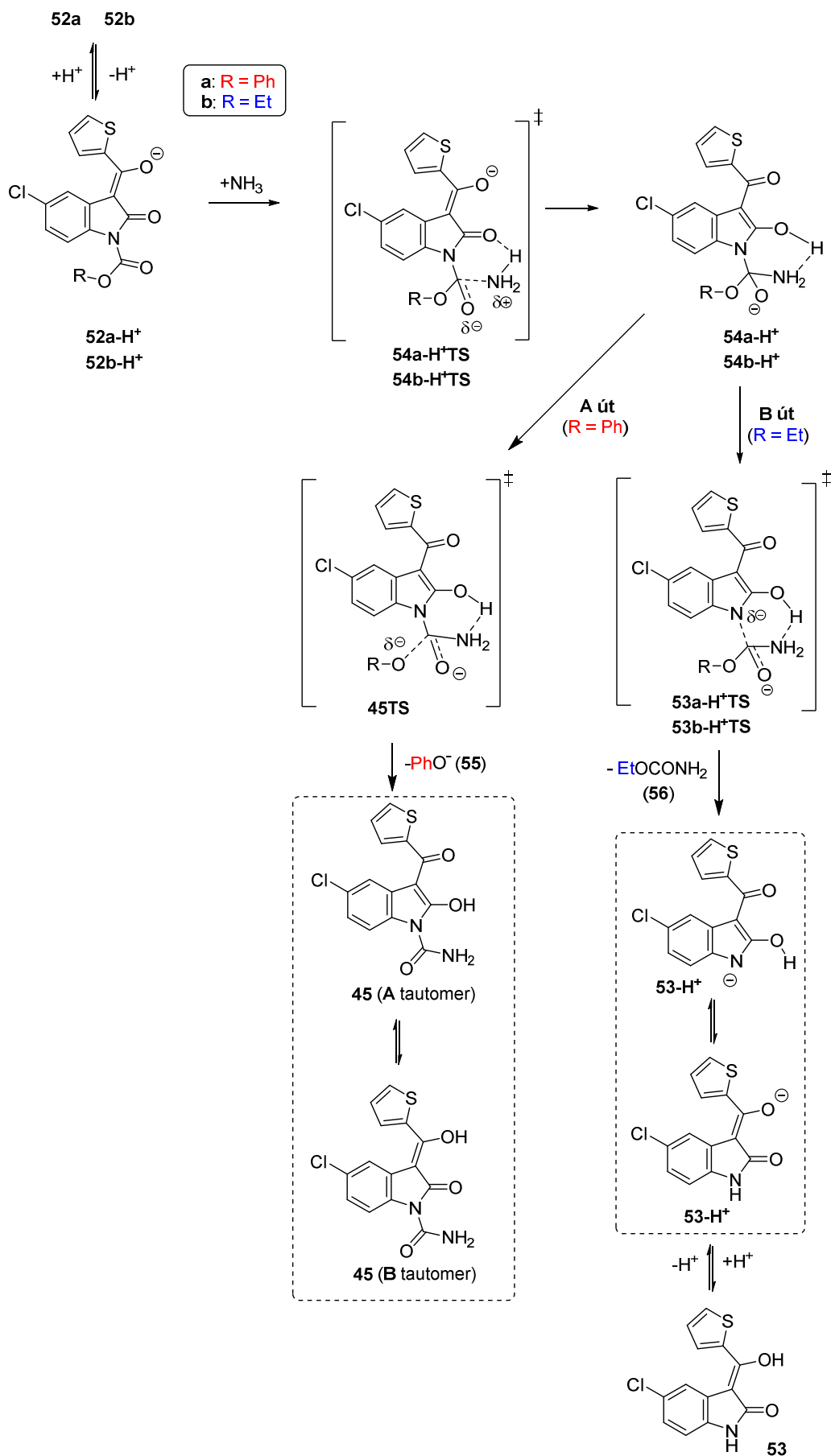


42. ábra. Az 1-etoxikarbonil és 1-fenoxikarbonil csoport eltérő reaktivitása

3.3. Oxindol-karboxamidok előállítási lehetőségeinek vizsgálata

3.3.1. Az 1-etoxikarbonil-, illetve 1-fenoxikarbonil-3-(2-tienil)oxindol eltérő utat követő ammonolízisének elméleti vizsgálata¹¹⁸

A 42. ábrán bemutatott meglepő reaktivitásbeli különbséget behatóbb elméleti vizsgálatnak vetettük alá a Szegedi Tudományegyetem és a Torontói Egyetem (Kanada) kutatóival együttműködve.¹¹⁸ Először teljes kinetikai vizsgálatot végeztünk, a lehetséges tautomereket, protonálási-deprotonálási lépéseket és konformereket figyelembe véve. A számítások eredményeként az adódott, hogy **52** vegyületek csak deprotonált formában (**52-H⁺**) képesek az ammóniával reagálni, és attól a protont elvonni (43. ábra). Ebben a lépésben (**52-H⁺** → **54-H⁺TS**) megtörténik az NH₃ addíciója az észterfunkció karbonilcsoportjára. Ezt követően nagy energiájú köztitermék (**54-H⁺**) képződik, amikor a H atom az NH₃-ról az oxindol karbonilcsoportjának oxigénjére vándorol. Ettől a ponttól a reakció két úton mehet tovább (**A** és **B út**), és a két alacsony energiájú átmeneti állapoton keresztül (**45-H⁺TS** és **53-H⁺TS**) két lehetséges termék képződhet (**45** és **53**). Az R=Ph vegyület esetében a fenolát (PhO⁻) anion (**55**) leválása energetikailag kedvezőbb, mint az **53-H⁺** oxindol anioné, lévén, hogy előbbi út átmeneti állapotához 8,9 kJ/mol-lal kisebb energiagát (Gibbs-féle szabadenergia) tartozik, ezért **45** és PhO⁻ (**55**) termékek keletkeznek (**A út**). Épp ellenkező a helyzet akkor, ha R jelentése Et csoport (**B út**). Ez esetben az **53-H⁺** oxindol anion jobb távozócsoport, mint az EtO⁻, a két reakcióirány energiagátja között 45,0 kJ/mol a különbség. Így R=Et esetben **53-H⁺**, majd ebből **53** dezetoxikarbonilezett származék, illetve etil-karbamát (EtOCONH₂, **56**) keletkezik a reakció során.

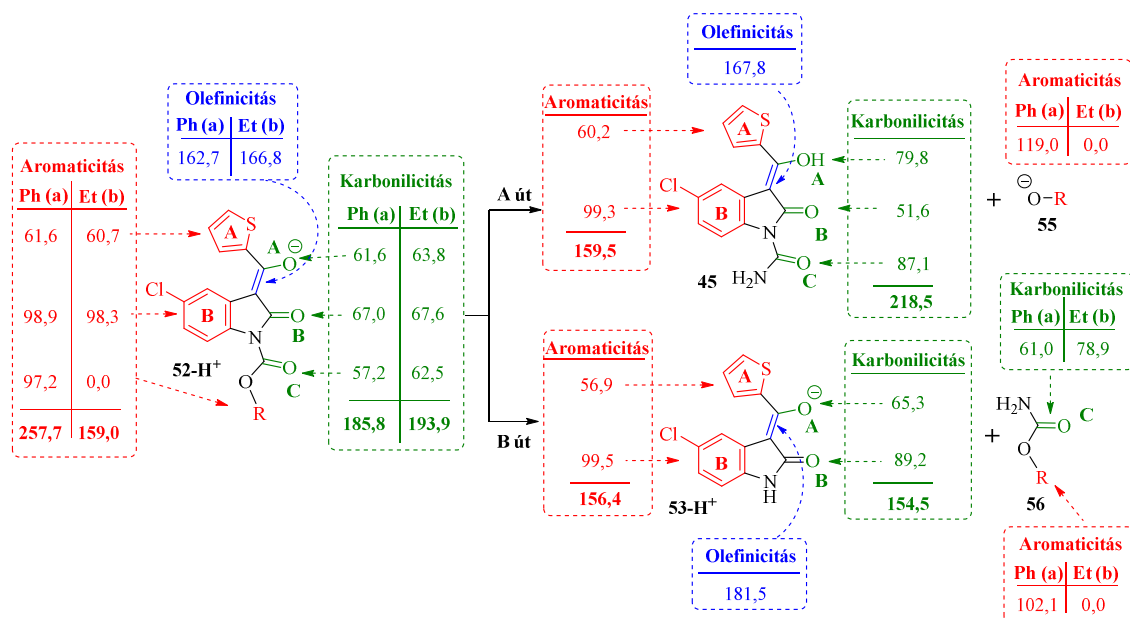


43. ábra. A 42. ábrán feltüntetett reakció mechanizmusa

A teljes kinetikai vizsgálatnál kisebb számítási időt igénylő módszer a Mucsi Zoltán és munkatársai által bevezetett termodinamikai alapú ún. Systems Chemistry megközelítés. Ennek alapján minden, a reakciókban résztvevő kémiai komponens leírható három jellemzővel, ezek az aromaticitás, az olefinicitás és a karbonilitás.^{119,120} Az aromaticitás lineáris skálájának alapját az adott vegyület hidrogénezési reakciójához tartozó reakcióhő adja, a skála két végpontja a benzol (+100 %) és a ciklobutadién (–100 %). Az olefinicitás a kettős kötés erősségét jellemzi, ugyancsak a hidrogénezés számított entalpiája alapján. A konjugált allil anion képviseli a +100 %-ot, míg az etilén a 0 %-ot. A karbonilitás százalék számításának alapja szintén a hidrogénezés számított entalpiája, a formiát anion képviseli a teljes konjugációt (+100 %), míg a formaldehid a konjugáció teljes hiányát (0 %).

Az **52-H⁺** kémiai rendszer értelmezhető úgy, mint egy olefines kettőskötés (44. ábra, kék kötés), három karbonilcsoport (zöld kötések), és **52a-H⁺** esetén három, illetve **52b-H⁺** esetén két aromás gyűrű (piros molekularészek). A PhO[–] (55) melléktermékben egy aromás gyűrű van, az etil-karbamátban (56) egy karbonilcsoport. A további, elvileg elképzelhető termékek közül a fenil-karbamát egy karbonilcsoportot és egy aromás gyűrűt tartalmaz, míg az EtO[–] nem tartalmaz konjugált funkciós csoportot. A Systems Chemistry számítási módszert alkalmazva a kiindulási anyag és a termék közötti kis energiakülönbségeket elemezhetjük, ennek során a százalékos értékeket visszaszámoljuk energiaértékekre. A cikkünkben¹¹⁸ részletezett számítások eredményeként R=Et szubsztituens esetén a **B út** rezonancia entalpia (ΔH_{RE}) tekintetében 25,9 kJ/mol értékkel kedvezőbbnek adódott, míg R=Ph esetben az **A út** a kedvezményezett, 10,9 kJ/mol különbséggel.

A Systems Chemistry megközelítés kisebb számítási idővel ugyanúgy a kísérleti tapasztalatokkal egybehangzó magyarázatot ad az etoxi- és fenoxikarbonil csoport eltérő reaktivitására, mint a teljes kinetikai vizsgálat. Mindazonáltal ez még mindig viszonylag nagy mennyiségű számítási munkát és gépidőt igényel. Így felmerül a kérdés, hogy létezik-e még ennél is egyszerűbb és gyorsabb módja, hogy választ találjunk hasonló kérdésekre. Ezért egyparaméteres Systems Chemistry elemzést hajtottunk végre ezen a kémiai reakción. Aciltranszfer típusú reakcióról lévén szó az aromaticitás, olefinicitás és karbonilitás paraméterek közül utóbbi tűnt meghatározónak a reakció szempontjából, ezért a karbonilitás értékekre fókuszáltuk a számításokat.



Aromaticitás, olefinicitás és karbonilitás értékek %-ban kifejezve. A piros szín az aromás szerkezeti részleteket mutatja az aromaticitás értékekkel (%). A kék kötések az olefinkötéseket mutatják az indolgyűrűben, az olefinicitás értékekkel (%). A zöld részek a karbonilcsoportok, a százalékbán kifejezett karbonilitás értékekkel.

44. ábra. A Systems Chemistry elemzés összefoglaló ábrája

Elsőként meg kell határozni, melyik karbonilcsoport bír a legnagyobb reaktivitással a két kiindulási anyagban (52a-H⁺, 52b-H⁺), másodsor pedig meg kell állapítani a várható terméket. Amikor a három különböző karbonilcsoport (A, B, C, 44. ábra) karbonilitási értékeit kiszámoltuk, a C karbonilcsoport esetében kaptuk a legalacsonyabb értéket [57,2 % R=Ph (a) és 62,5 % R=Et (b)], ami arra utal, hogy ez a nukleofil támadás legvalószínűbb helye a molekulán.

Mind a fenil- (52a), mind az etilszubsztituált (52b) esetben a termékek együttes karbonilitási százalékösszege (R = Ph esetben 218,5; R = Et esetben 154,5+78,9=233,9) nagyobb, mint a kiindulási anyagé (52-H⁺, 185,8; ill. 193,9), ami arra utal, hogy az ammonolízis termodinamikai szempontból kedvező. Ez összhangban van a teljes kinetikai vizsgálat eredményével, amely exoterm reakciót mutatott.

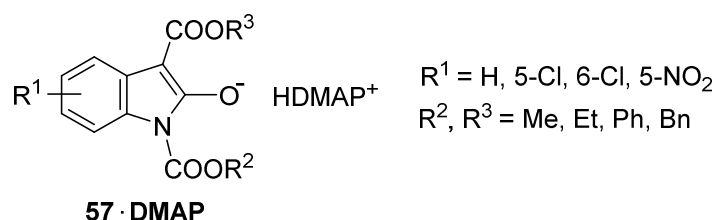
Etilszubsztituens (R=Et) esetében (52b) egyértelműen a B út tűnik kedvezményezettnek, annak alapján, hogy a három karbonilitási százalék összege nagyobb a B úton keletkező 53-H⁺ és az etil-karbamát (56) termékekben együttvéve (154,5+78,9 = 233,9), mint a 45 terméknél (A út; 218,5) lenne (44. ábra). eltérő eredményre jutunk az 52a (R=Ph)

származék esetében, ahol az **A úton** keletkező termék karbonilitási százalékösszege (218,5) valamivel nagyobb, mint az **53a-H⁺** és a fenil-karbamát termékeké együttesen lenne (**B út**; 154,5+61,0 = 215,5). Itt tehát – a kísérleti tapasztalatokkal összhangban – az **A út** látszik kedvezőbbnek, ámbar a két érték közötti különbség elég csekély, így R = Ph esetben a többi paramétert (olefinicitás, aromaticitás) is figyelembe kell venni a reaktivitásbeli különbség megértéséhez, illetve a reakcióút előrejelzéséhez.

Összességében elmondható, hogy az itt vizsgált reakció kimenetelére nézve – jellegéből adódóan – döntő befolyással az aciltranszfer bír, de ha a teljes képet vizsgáljuk, az aromaticitásban és az olefinicitásban történő változások is hozzájárulnak a folyamathoz. Ha az egész rendszer minden elemét vizsgáljuk, a következtetéseink helytállóbbak lesznek, viszont ha csak a főbb, döntő változásokra összpontosítunk a reakció során, mint esetünkben a karbonilitással tettük, akkor is igen gyorsan, és ebben az összetett esetben is alapvetően helyesen tudjuk a kedvezményezett reakcióutakat előrejelezni. Összességében tehát ez a nemrégiben kidolgozott, kis számításigényű elméleti módszer képes megjósolni a reaktivitásbeli különbségeket ebben az érdekes amidálási reakcióban, még az egymáshoz jellegükben közel álló csoportok esetében is.

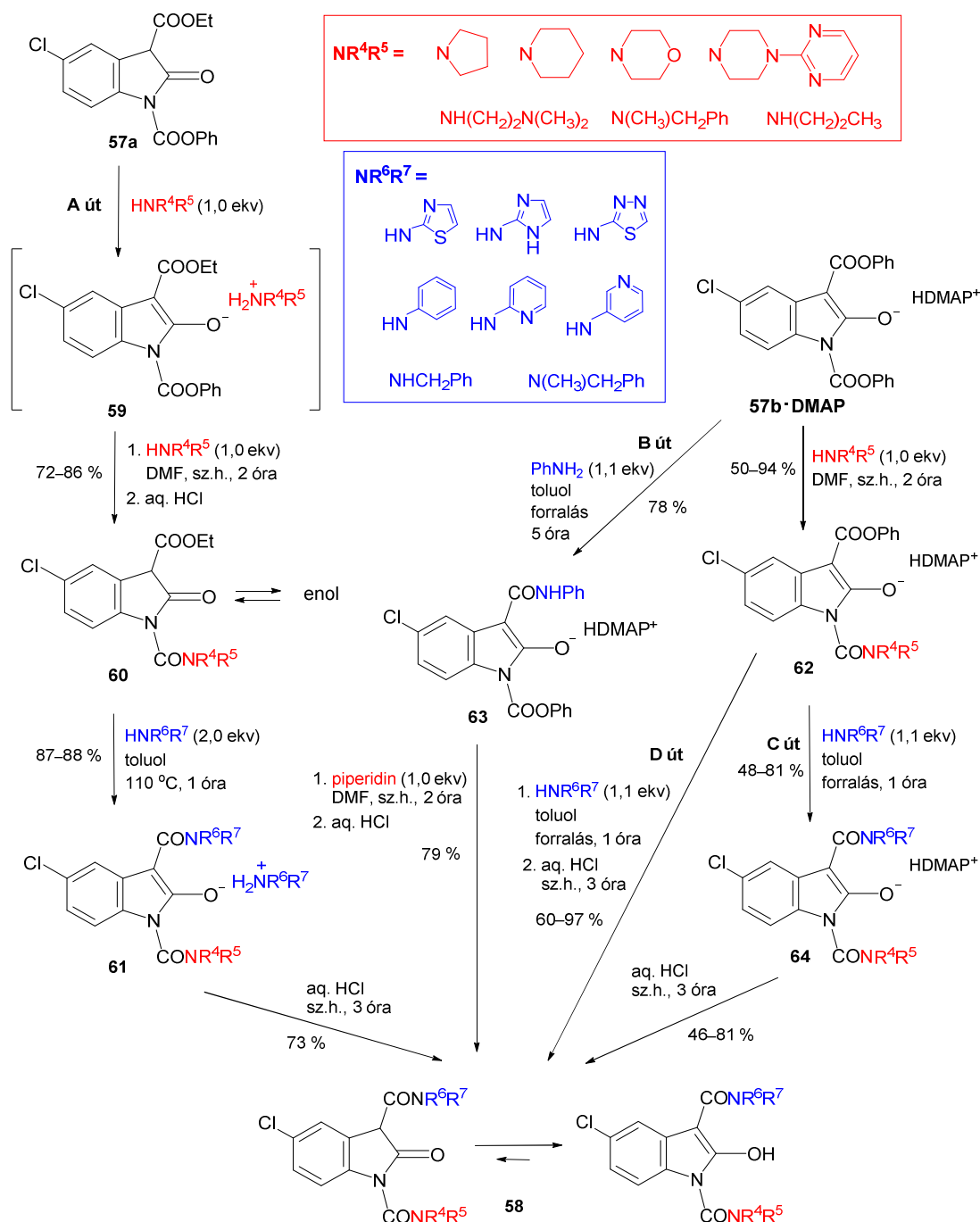
3.3.2. 5-Klóroxindol-1,3-dikarboxamidok előállítása^{57,121}

Az Egis kutatói a tenidap (**45**) új gyártóeljárására irányuló kutatás során korábban eljárást dolgoztak ki az 1-es és 3-as pozícióban azonos vagy különböző alkoxikarbonil vagy ariloxikarbonil csoportot tartalmazó oxindolok előállítására.¹²² Ezek a vegyületek könnyen kinyerhetők voltak az enolát formáik DMAP sóiként (**57 · DMAP**, 45. ábra).



A kutatómunka folytatásaként célul tűztük ki, hogy az **57** vegyes diészterekből kiindulva, különböző aminokkal reagáltatva változatosan szubsztituált oxindol-1,3-

dikarboxamidokat (**58**) állítsunk elő (46. ábra). A szintézisutat sikerrel valósítottuk meg, modellvegyületekként 5-klór szubsztituált származékokat használva.¹²¹ A 3-etoxikarbonil-1-fenoxikarbonil származék (**57a**) szobahőmérsékleten DMF-ban 2 ekv szekunder alifás aminnal (HNR^4R^5 = pirrolidin, piperidin, morfolin) történő reakciója (A út) során első lépésben képződő diészter-enolátsókon (**59**) az 1-es helyzetben szelektív amidálás zajlott le, és savas feldolgozást követően 1-karboxamido-3-etoxikarbonil vegyületekké (**60**) alakultak.



46. ábra. 5-Klóroxindol-1,3-dikarboxamidok (**58**) előállítása

Meglepő módon a **60** amid-észter ($\text{NR}^4\text{R}^5 = \text{pirrolidin-1-il}$) 11 órás toluolos forralást követően sem reagált piperidinnel. Ezt a jelenséget azzal magyarázzuk, hogy erős bázis (pl. piperidin) jelenlétében a **60** amid-észter csak az enolát formájának piperidinnel képzett sójaként van jelen, ebben a só formában pedig a 3-as helyzetű észtercsoport csökkent reaktivitású, nem amidálható. Ellenben egy gyengébb bázicitású primer aromás aminnal, az 1,3-tiazol-2-aminnal toluolban forralva a **60** amid-észter ($\text{NR}^4\text{R}^5 = \text{pirrolidin-1-il}$) jó termeléssel szolgáltatva a diamid enolátsót (46. ábra, **61**, $\text{NR}^6\text{R}^7 = 1,3\text{-tiazol-2-ilamino csoport}$). A reakciósort (**A út**) további bázisokra (HNR^4R^5 , HNR^6R^7) is sikerrel terjesztettük ki. A kapott **61** sókat végül híg vizes sósavoldatban **58** célvegyületekké alakítottuk.

A továbbiakban megkíséreltük az **57a** vegyes észternél egyszerűbben előállítható 1,3-difénokarbonil származék DMAP sóját (**57b** · **DMAP**) használni kiindulási anyagként az amidálási reakciókban. Az **57b** · **DMAP** enolátsót DMF-ban, szobahőmérsékleten ekvivalens mennyiségben alkalmazott primer és szekunder alifás aminokkal, szekunder gyűrűs aminokkal és *N*-metilbenzilaminnal (összefoglalóan: HNR^4R^5) szelektíven amidáltuk az 1-es helyzetben, ezzel **62** DMAP sókhoz jutottunk (46. ábra).

Hasonló körülmények között (DMF, sz.h.) **57b** · **DMAP** vegyület primer aromás aminokkal (pl. anilin, 3-aminopiridin) nem lépett reakcióba. Ha azonban anilinnal toluolban forralva reagáltattuk, szelektíven a 3-as helyzetben amidált terméket (**63**) kaptunk (**B út**). Ez vélhetően azzal magyarázható, hogy az adott körülmények között (gyenge bázis jelenlétében, magas hőmérsékleten) a sóval egyensúlyban szabad diészter (**57b**) is jelen van, amely – szemben a só formával – részt vesz az amidálási reakcióban anilinnal is. Végül a **63** vegyület piperidinnel DMF oldószerben szobahőmérsékleten reagáltatva a megfelelő **58** diamidhoz ($\text{NR}^4\text{R}^5 = \text{piperidin-1-il}$, $\text{NR}^6\text{R}^7 = \text{anilino}$) vezetett.

A **62** vegyületek 3-fénokarbonil-csoportjának primer aromás aminokkal, benzilaminnal vagy *N*-metilbenzilaminnal (összefoglalóan: HNR^6R^7), toluolos forralás során történő reakciója a diamidok DMAP sóit (**64**) eredményezte (46. ábra, **C út**). Gyűrűs szekunder aminokkal (piperidin, morfolin) **62** vegyületek nemcsak ezen reakciókörülmények között, hanem még DMF-ban 110 °C-on sem vihetők reakcióba. Végül a **64** vegyületeket vizes sósavoldatban **58** diamidokká alakítottuk. A **62** vegyületek második amidálási reakcióját

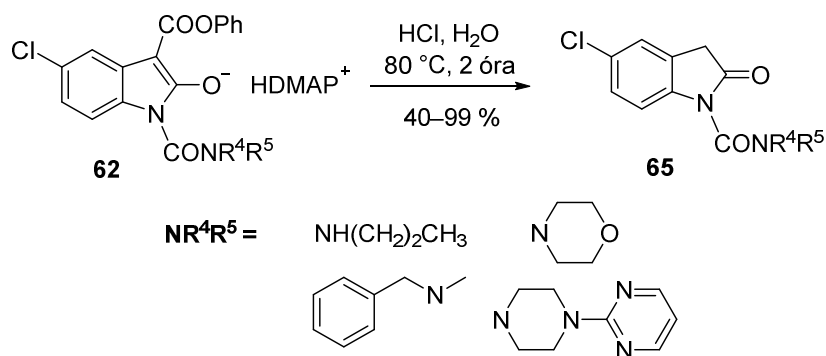
64 közttermék kinyerése nélkül, egy-edényes eljárással is jó termeléssel hajtottuk végre HNR⁶R⁷ típusú aminosokkal (**D út**).

Az általunk kidolgozott új eljárással tehát az amidálás a fenoxikarbonilcsoport pozíciójától függően különbözőképpen játszódtott le. A reagensként használt aminok és a reakciókörülmények megfelelő megválasztásával befolyásolhatjuk a két pozícióban az amid funkciós csoportok kiépítésének sorrendjét. Ezt a figyelemre méltó regio szelektivitást kihasználva az oxindol-1,3-dikarboxamidok (**58**) mellett hasznos szintetikus építőelemek, 1-karboxamido-oxindol-3-karboxilátok (**60**, **62**) és 3-karboxamido-oxindol-1-karboxilátok (pl. **63**) szintézisét is végrehajtottuk. Érdekességképpen megállapítható, hogy találtunk egy olyan amint is (*N*-metilbenzilamin), amelyet az 1-es és 3-as pozícióba is be tudtunk építeni.

3.3.3. A 3-as helyzetben szubsztituálatlan oxindol-1-karboxamidok előállítása¹²³

Következő lépésként a 3-as helyzetben szubsztituálatlan oxindol-1-karboxamidok szintézisét tűztük ki célul. Erre alkalmasnak tűnik kiindulási anyagként az 5-klór-1-fenoxikarboniloxindol (**48**), amely azonban ammonolízis során a 41. ábrán bemutatottak szerint jelentős mértékű hidrolízist szenved, a reakcióból a várt 5-klóroxindol-1-karboxamid (**51**) és 5-klóroxindol (**49**) 1:4 arányú keveréke nyerhető ki.¹⁰⁹

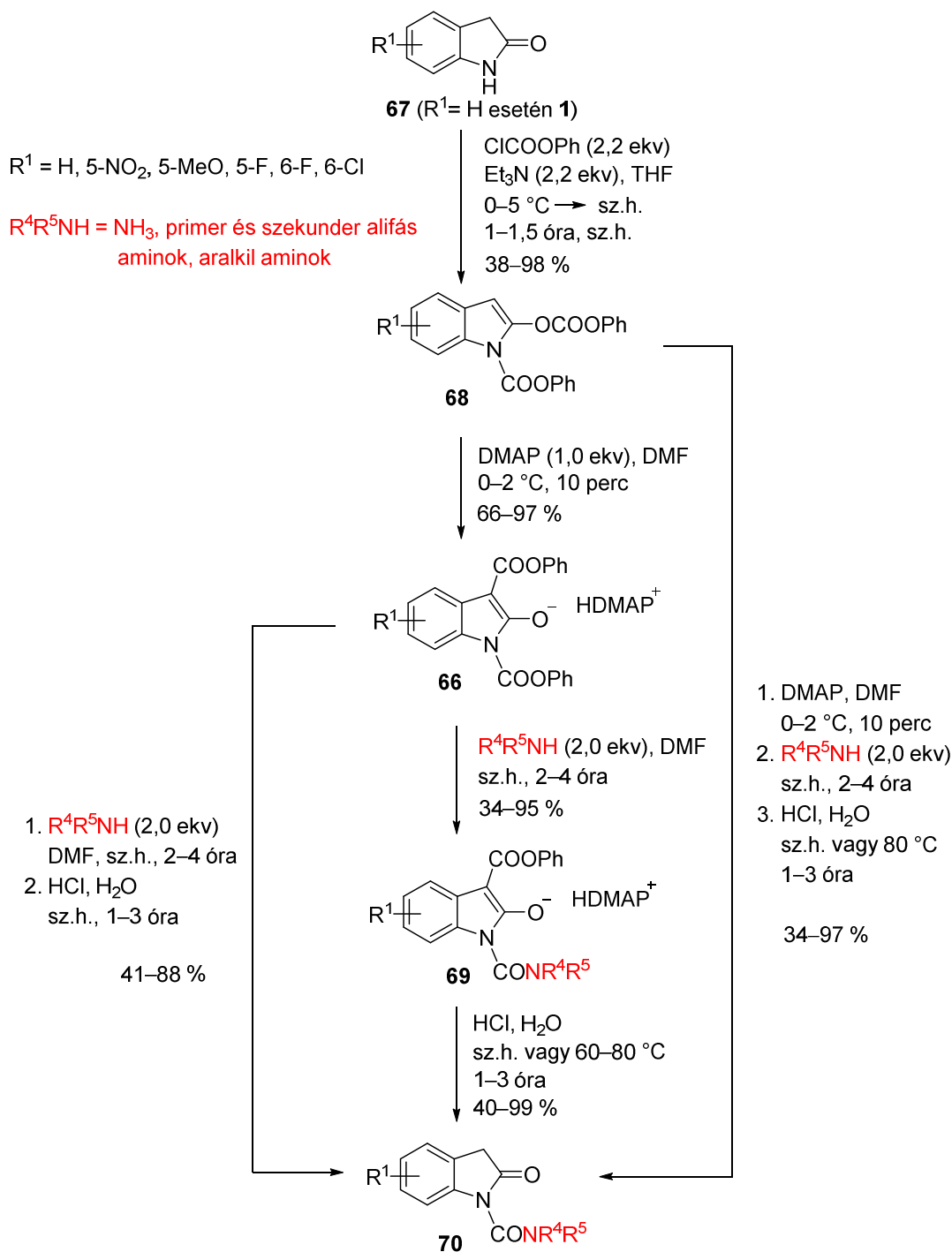
Így figyelmünk a fentiekben bemutatott módon előállított 3-(fenoxikarbonil)-5-klóroxindol-1-karboxamidok DMAP sóira (**62**) irányult, amelyek alkalmas intermedierek ígérkeztek új 5-klóroxindol-1-karboxamidok (**65**) előállítására (47. ábra). A **62** vegyületeket savas vízzel kevertetve azt tapasztaltuk, hogy a 3-as helyzetű észtercsoport már enyhén savas körülmények között hidrolizál és dekarboxileződik, így az 5-klóroxindol-1-karboxamidokat (**65**) kaptuk, általában jó termeléssel.¹²³



47. ábra. A 3-(fenoxikarbonil)-5-klóroxindol-1-karboxamid DMAP sók (**62**) savas hidrolízise

Ezt követően a módszert kiterjesztettük az aromás gyűrűn különbözőképpen szubsztituált oxindolokra és újabb aminokra is. Elsőként elvégeztük az aromás gyűrűn különbözőképpen szubsztituált oxindol-1,3-difenoxikarbonil DMAP sók (**66**) előállítását (48. ábra), az 5-klóroxindol származékokra leírt irodalmi módszer analógiájára.¹²² Kiindulási vegyületként a **67** oxindolokat használtuk. A korábbi tapasztalatok szerint az oxindolok acilezésekor *N,O*-diacilezés történik, ezért a reakcióban 2,2 ekv Et_3N savmegkötő jelenlétében 2,2 ekv fenil-klórformiátot alkalmaztunk THF oldószerben. Az így kapott *N,O*-di(fenoxikarbonil)oxindol-származékokat (**68**) 1,0 ekv DMAP-nel DMF oldószerben végzett $\text{O} \rightarrow \text{C}(3)$ acilcsoport átrendeződéssel alakítottuk át 1,3-di(fenoxikarbonil)oxindol DMAP sókká (**66**). A **66** és **68** vegyületek közül némelyek ($\text{R}^1 = 5\text{-MeO}$, 5-F , 6-F) újak voltak, de előállítottuk a már ismert szubsztitúciós mintázatú **66** és **68** vegyületeket is ($\text{R}^1 = \text{H}$, 5-NO_2 , 6-Cl), hogy ezeket is felhasználjuk új oxindol-1-karboxamidok szintézisére.

A **66** vegyületeket változatos szerkezetű alifás és aralkil aminokkal (HNR^4R^5) vittük amidálási reakcióba DMF oldószerben, így előállítva a megfelelő félamid-félészter DMAP sókat (**69**). Ezeket savas vizes közegben – az amid rész jellegétől függően szobahőmérsékleten vagy $60\text{--}80\text{ }^\circ\text{C}$ -on – továbbalakítva kaptuk az oxindol-1-karboxamid (**70**) célvegyületeket (48. ábra).

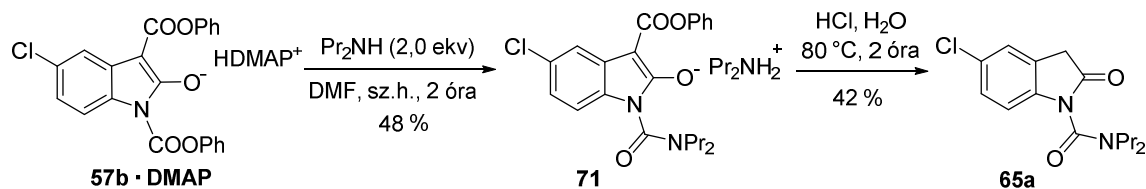


48. ábra. Változatos szerkezetű oxindol-1-karboxamidok (**70**) előállítása

Ezek alapján elmondható, hogy az 5-klóroxindol-1-karboxamidok (**65**) előállítására kidolgozott eljárás az aromás gyűrűn különbözőképpen szubsztituált oxindolokra, valamint az amidálási lépésben különböző primer és szekunder alifás, illetve aralkil-aminokra, valamint ammónium-karbonátra is alkalmazható. Az *N,O*-difenoxikarbonil vegyületekből (**68**) kiindulva egy-edényes eljárásban is előállítottuk az oxindol-1-karboxamidokat (48. ábra, **68** → **70**), a köztitermékek

kinyerése nélkül. Két esetben az 1,3-difenoxikarbonil vegyületből (**66**) kiindulva is elvégeztünk egy-edényes eljárást (**66** → **70**).

Az **57b** · **DMAP** difenoxikarbonil vegyület amidálási reakcióját dipropilaminnal is elvégeztük, azonban nem a várt félamid-félészter DMAP sót kaptuk. A reakcióban a 2 ekv dipropilamin nemcsak az *N*-fenoxikarbonil-csoporttal reagált el, hanem a DMAP sót is kiszorította, így dipropilammónium sóként sikerült izolálnunk a **71** terméket, melynek savas hidrolízise az **65a** 5-klóroxindol-1-karboxamidot eredményezte (49. ábra). Megpróbáltuk a reakciót 1,1 ekv dipropilaminnal is kivitelezni, hogy DMAP sóként nyerjük ki a megfelelő köztterméket, azonban a reakció eredményeként az **57b** · **DMAP** kiindulási anyag és a **71** félamid-félészter dipropilammónium só keverékét izoláltuk 1:1 arányban. Ebből az eredményből arra a következtetésre jutottunk, hogy mivel a dipropilamin ($pK_a=11,00$) erősebb bázis, mint a DMAP ($pK_a=9,70$), így az amin előbb kiszorítja DMAP sójából a kiindulási anyagot, majd elreagál az 1-es helyzetű fenoxikarbonil-csoporttal. Ezt a jelenséget az alkalmazott aminok közül csak a dipropilaminnal végzett reakcióban tapasztaltuk.

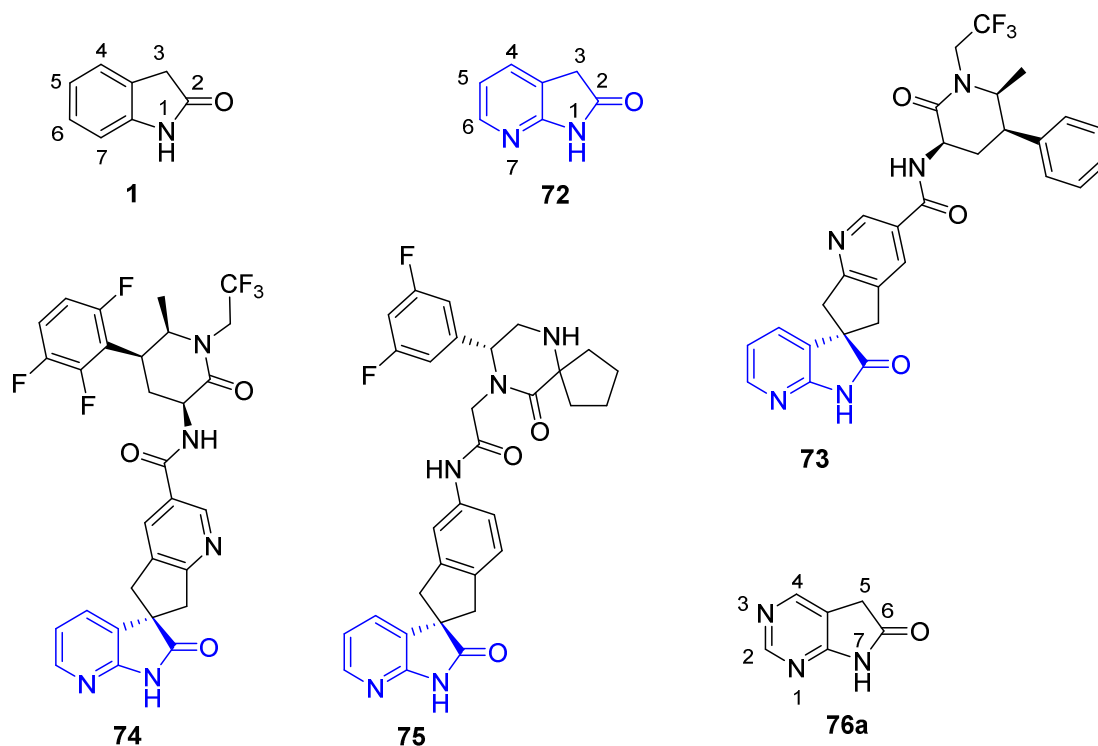


49. ábra. A dipropilaminnal végzett amidálási reakció váratlan menete, az 5-klóroxindol-1-karboxamid (**65a**) keletkezése

4. 1,3-Diazaoxindolok előállítása és alkilezési reakcióik vizsgálata

4.1. Az 1,3-diazaoxindolok előállítására irányuló kutatómunka célkitűzései

Az oxindolok biológiai aktivitását és gyógyszerkémiail jelentőségét korábban ismertettem (2.1. fejezet). Az oxindol (1) 7-aza analogonjai, az 1,3-dihidro-2*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-on (7-azaoxindol, 72, 50. ábra) származékok szintén rendelkeznek biológiai aktivitással: az ubrogepant (MK-1602, 73)¹²⁴ és az MK-8031 (74)¹²⁵ humán Fázis III klinikai vizsgálati szakaszban tartanak, míg az MK-3207 (75)¹²⁵ Fázis II-ig jutott, mindhárom migrénes rohamok akut kezelésére szolgál (50. ábra). A 7-azaoxindol (72) C(5) szénatomjának bioizoszter helyettesítése, vagyis a piridin gyűrű pirimidin gyűrűvel történő formális helyettesítése¹²⁶ 5,7-dihidro-6*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-on (76a, 1,3-diazaoxindol) származékokhoz vezet.



50. ábra. Az oxindol (1), a 7-azaoxindol (72), 7-azaoxindol vázas gyógyszerjelöltek (73–75), továbbá az 1,3-diazaoxindol (76a) szerkezeti képlete

Az 1,3-diazaoxindol vázra az alábbiak miatt esett a választás. A 2. fejezetben részletezett, antidepresszánsok és anxiolitikumok kutatását célzó originális kutatási program keretében számos oxindolváz vegyületet előállítottunk, melyek közül szerotonin 5-HT₇

receptorkötődés, szelektivitás, metabolikus stabilitás és egereken, patkányokon végzett *in vivo* viselkedésfarmakológiai tesztek alapján kiemelkedett a **30e** 5,7-diklórszármazék (EGIS-12233, 30. ábra).

Számos kedvező tulajdonsága mellett kedvezőtlen hatásai is jelentkeztek a vegyületnek, amelyek elméletünk szerint a CNS gyógyszerektől elvárthoz képest lényegesen magasabb lipofilicitásával (számított $\log P > 6,5$) függtek össze. Ezért olyan származékokat kívántunk előállítani, amelyek az oxindolváz aromás klór szubsztituensei helyén a gyűrűben szénatom helyett nitrogénatomokat tartalmaztak. Ezekből az 1,3-diaza-analagonoktól azt reméltük, hogy a $\log P$ számottevő csökkenése mellett a két nitrogénatom elektronszívó hatása miatt hasonlóan stabilisak lesznek a vegyületcsaládban legjellemzőbb metabolikus lépéssel, az aromás hidroxileződéssel szemben. Mivel az originális kutatás az Egis-ben időközben leállt, fenti gyógyszerkémiiai hipotéziseinket nem tudtuk mérésekkel alátámasztani.

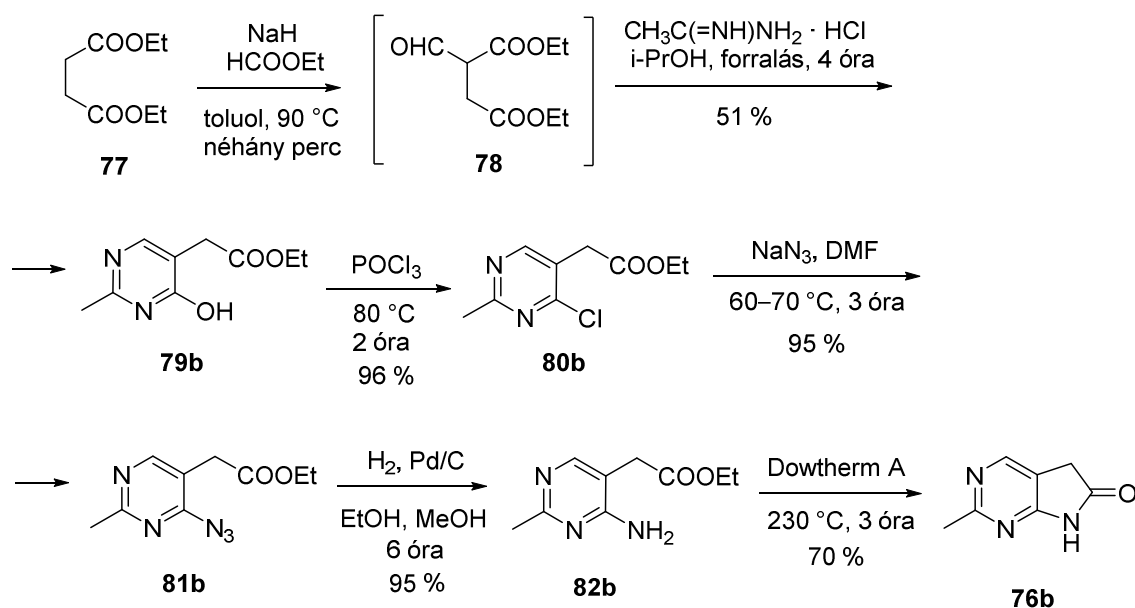
Szerencsére azonban az 1,3-diazaoxindolok előállítását és alkilezési reakcióit Kókai Eszter PhD munkája¹²⁷ során – amelyet témavezetőként irányítottam – volt alkalmunk részletesen tanulmányozni. Ennek keretében az *N*-szubsztituátlan oxindolok karbonilcsoport melletti, 3-as helyzetben történő regioszelektív mono- és dialkilezésére végzett kutatásaink folytatásaként célul tűztük ki annak vizsgálatát, miként vezethető be két különböző alkilcsoport a szerkezetileg rokon *N*-szubsztituátlan 1,3-diazaoxindolok karbonilcsoport melletti 5-ös szénatomjára (v.ö. **1** és **76a**, 50. ábra).

4.2. 1,3-Diazaoxindolok előállításának irodalomból ismert módszerei¹²⁸

Az 1,3-diazaoxindol váz pirimidin gyűrűje egy *N*-*C*-*N* szerkezeti egységet tartalmazó vegyületből, valamint egy 1,3-dikarbonil vegyületből építhető fel.¹²⁸ Számos módszer ismeretes az irodalomban különbözőképpen szubsztituált 1,3-diazaoxindolok előállítására, ezek azonban jellemzően nem általánosítható, gyenge hozamú és sok esetben kromatográfiás tisztítást igénylő eljárások.^{129–139} A reakciókban az *N*-*C*-*N* szerkezeti egység szerepét jellemzően valamilyen amidin^{130,131} vagy tiokarbamid^{129,139} tölti be. Más kutatócsoportok a megfelelő, több lépésben előállított diazaindol^{133,134} oxidációjával jutottak az 1,3-diazaoxindol származékhoz.^{135–137} Az alábbiakban csak az

általunk kidolgozott eljárás szempontjából releváns irodalmi eredményeket mutatom be részletesen.

Egy szabadalmi bejelentésben leírt egy-edényes eljárásban¹³⁰ a dietil-szukcinátot (**77**) etil-formiáttal toluolban formilezték, így kialakították a **78** köztiterméket, melyhez hozzáadták az acetamidin hidrokloridot, és forralást követően nyerték ki az etil-(4-hidroxi-2-metilpirimidin-5-il)acetátot (**79b**, 51. ábra). Ezt követően foszforil-kloriddal 80 °C-on a hidroxilcsoportot klórra cserélték (**80b** vegyület), majd nátrium-aziddal DMF-ban elvégezték a klór-azid cserét. A **81b** azidszármazékot alkoholban csontszenes palládium jelenlétében hidrogénezve kiváló termeléssel etil-(4-amino-2-metilpirimidin-5-il)acetáttá (**82b**) redukálták. Az utolsó lépésben megvalósították a második gyűrűzárását Dowtherm A-ban (bifenil és difenil-éter keveréke) 230 °C-on. Az ötlépéses szintézisben 31 %-os össztermeléssel kapták a 2-metil-1,3-diazaoxindolt (**76b**).¹³¹

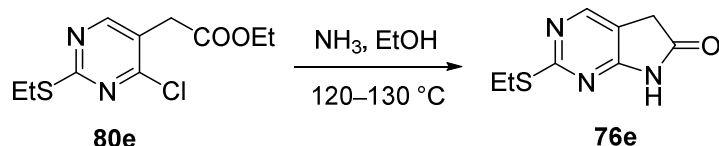


51. ábra. A 2-metil-1,3-diazaoxindol (**76b**) előállítása dietil-szukcinátból (**77**) kiindulva (azidos út)

Az 51. ábrán szereplő **82b** amino-észter gyűrűzárását egy másik szabadalmi bejelentésben kálium-*terc*-butilát (*t*-BuOK) bázissal THF oldószerben egy óra alatt

szobahőmérsékleten valósították meg, így a **76b** terméket 91 %-os hozammal kapták, oszlopkromatográfiás tisztítást követően.¹³²

Már egy 1911-es publikációban ismertettek egy egyszerű eljárást, melynek során **80e** klór-észter etanolos ammóniás gyűrűzárásával közvetlenül 2-etiltio-1,3-diazaoxindolt (**76e**) állítottak elő, de termelési értéket nem közöltek (52. ábra).¹⁴⁰



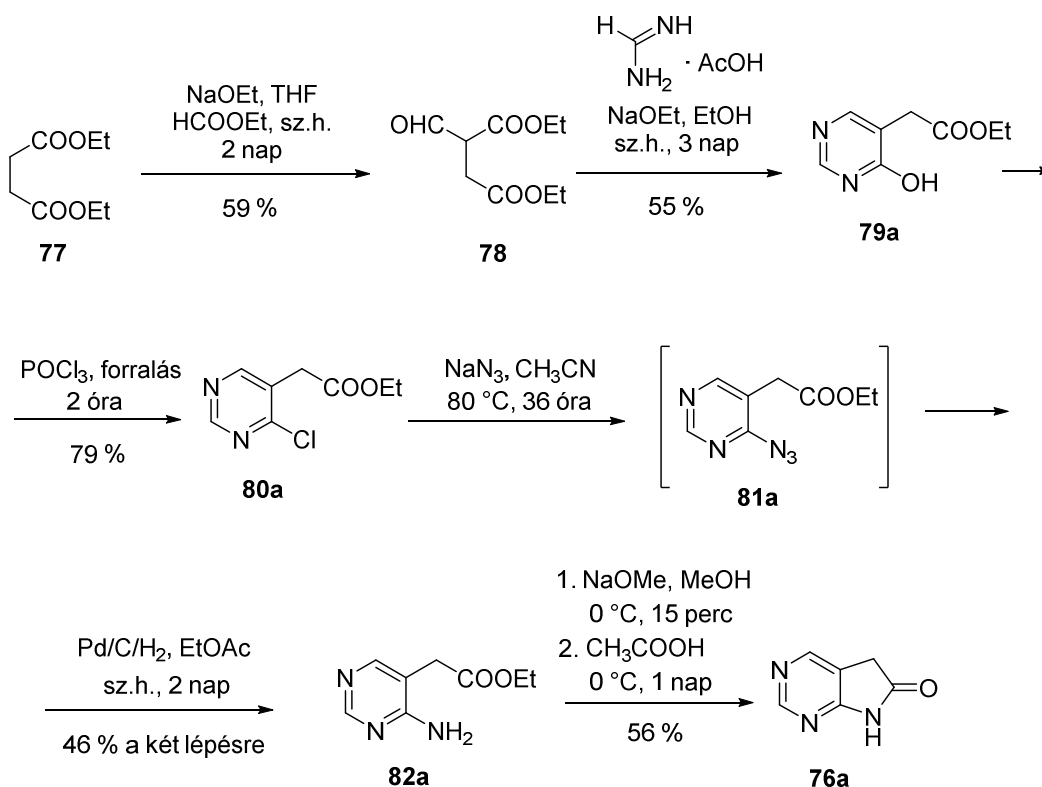
52. ábra. A 2-etiltio-1,3-diazaoxindol (**76e**) előállítása a **80e** klór-észter származékából ammóniával

Vaid és munkatársai behatóan vizsgálták a klór-észter származékok ammóniával végzett helyettesítési reakcióját és az azt követő gyűrűzárást, különböző körülmények között. A szerzők azt találták, hogy legnagyobb konverzióval 1 M izopropil-alkoholos ammónia jelenlétében 90 °C-on alakul ki a gyűrűzárt végtermék.^{138,141} Ilyen erélyes körülmények között azonban különböző nem gyűrűzárt melléktermékek keletkezését tapasztalták, melyek átésztereződéssel ($\text{COOEt} \rightarrow \text{COOi-Pr}$) vagy amidálással ($\text{COOEt} \rightarrow \text{CONH}_2$) keletkeztek. Ezek az eredmények rámutatnak az ammóniával történő közvetlen gyűrűzárási lépés nehézségeire.

4.3. Az 1,3-diazaoxindolok optimalizált szintézise^{127,142}

Az irodalomban található eredmények összegzése után célul tűztük ki egy új, lehetőleg rövid és várhatóan általánosítható eljárás kidolgozását **76** alapvázat tartalmazó 1,3-diazaoxindolok előállítására. Mindenekelőtt azt akartuk megvizsgálni, hogy az 51. ábrán látható azidos úton előállítható-e jó termeléssel a 2-es helyzetben szubsztituálatlan 1,3-diazaoxindol (**76a**) is. E célból dietil-szukcinátot (**77**) etil-formiáttal NaOEt bázis jelenlétében THF oldószerben szobahőmérsékleten formileztünk (53. ábra).¹⁴³ A kapott dietil-2-formilszukcinátot (**78**) formamidin-acetáttal etanolban NaOEt jelenlétében reagáltatva **79a** pirimidinhez jutottunk. Az irodalomból ismert módon a hidroxilcsoportot foszforil-kloriddal klóratomra cseréltük (**80a**), majd nátrium-

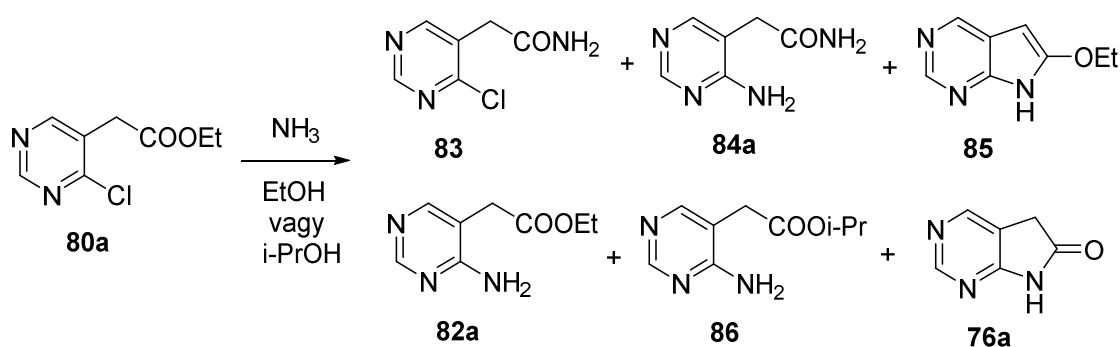
aziddal szubsztitúciós reakciót végeztünk ACN-ben 80 °C-on. A keletkezett **81a** terméket tisztítás nélkül továbbvittük, és katalitikus hidrogénezéssel EtOAc-ban alakítottuk ki a gyűrűzárásra alkalmas **82a** amin-észter származékot. A két lépés összetermelése 46 % volt. Az irodalmi példák alapján kipróbáltuk a bázikus körülmények között történő gyűrűzárási lépést és 56 %-ban sikerült a **76a** célvegyületet kinyerni. A kiindulási dietil-szukcinátra (**77**) számítva a reakciósor összetermelése csupán 7 % lett. A szintézis során a nyerstermékek tisztítását átkristályosítással oldottuk meg, kivéve a **78** formilezett termékét, melyet desztillációval tisztítottunk, és a **81a** azidszármazékát, melyet tisztítás nélkül alakítottunk tovább.



53. ábra. 1,3-Diazaoxindol (**76a**) előállítása **82a** amin-észter köztiterméken át (azidos út)

Annak ellenére, hogy a különféleképpen szubsztituált etil-2-(4-klórpirimidin-5-il) acetátok (**80**) és ammónia reakciójával előállított 1,3-diazaoxindolok irodalma világosan utal a módszer nehézségeire, az azidos út (53. ábra) utolsó lépéseinek alacsony hozama miatt úgy döntöttünk, hogy a **80a** klór-észter származékból megkíséreljük az 1,3-diazaoxindol (**76a**) közvetlen előállítását. A reakció oldószerének az etanolt választottuk, így kívántuk elkerülni az etilészter átésztereződését. A **80a** klór-észter etanolos oldatát autoklávba helyeztük, majd az összeszerelt készülékbe nagy feleslegű

ammóniagázt vezettünk és szobahőmérsékleten kevertettük a reakcióelegyet (54. ábra). Először 1,5 bar ammónia nyomáson végeztük a reakciót és 6 nap után vékonyréteg kromatográfiás reakciókövetés alapján a reakció teljes konverzióval lejártsódott. A reakcióelegy feldolgozását és a kapott keverék oszlopkromatográfiás tisztítását követően 19 %-ban a klór-amid (**83**), 28 %-ban az amino-amid (**84a**), és 3 %-ban az etoxi-helyettesített diazaindol származék (**85**) keletkezett (54. ábra). A reakció eredménye alapján azt a következtetést vontuk le, hogy az alkalmazott körülmények között a kiindulási **80a** vegyület észtercsoportja gyorsabban amidálódik, minthogy megtörténne a klór-amin csere. A várt **76a** termék képződését még nyomokban sem észleltük. A reakció további hátránya, hogy a kiindulási anyag teljes konverziójához hosszú reakcióidőre (6 nap) volt szükség, valamint a reakció hozama a három terméket együtt tekintve is csupán 50 % volt.

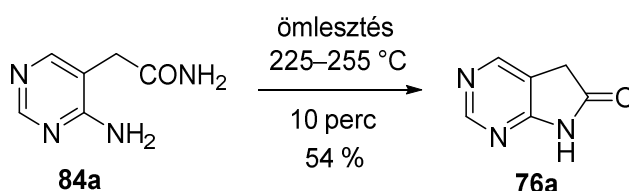


54. ábra. A klór-észter származék (**80a**) és ammónia alkoholokban végzett reakcióinak termékei

A reakciókörülményeket ezért az irodalomból ismert módon¹³⁸ változtattuk, izopropil-alkoholos ammóniát használva reagensként (54. ábra). Az autokláv szabad térfogatát nitrogénnel töltöttük fel, ezzel segítve az ammónia alkoholban maradását. A reakciót 90 °C-on végeztük 68 órán keresztül, és eredményként szintén keveréket kaptunk, melyet oszlopkromatográfiásan szétválasztottunk. A reakcióban keletkezett 23 % amino-etilészter (**82a**), 6 % amino-izopropilészter (**86**), 28 % amino-amid (**84a**), 3 % vinil-éter (**85**) származék és csupán 12 %-ban a **76a** célmolekula. Tehát ebből a kísérletből is az amino-amid származékot (**84a**) sikerült a legnagyobb hozammal kinyernünk.

Megkíséreltük a reakciót autokláv nélkül kivitelezni. A lombikos reakcióban az ammóniát a reakcióelegyen folyamatosan átbuborékolgatva a reakciót 14 óra után feldolgoztuk, annak ellenére, hogy a kiindulási anyag (**80a**) nem alakult át teljesen. A reakcióban 36 %-ban a klór-amid származékot (**83**) nyertük ki és 22 %-ban megmaradt a kiindulási vegyület (**80a**). Ez a kísérlet is azt mutatta, hogy az észtercsoport amidálódása gyorsabb a klór ammóniával történő szubsztitúciójánál. Így tehát elmondható, hogy bár az irodalom¹³¹ és saját kísérletek (54. ábra) alapján **82a** amino-észter gyűrűzárásával lenne esély a kívánt 1,3-diazaoxindol (**76a**) előállítására, ennek jó termeléssel történő kivitelezése ezen az úton nem bizonyult reálisnak.

A **84a** amino-amid molekula ömlesztéses gyűrűzárásának ötlete a vegyület kapillárisban történő olvadáspont meghatározása során megfigyelt gázfejlődés alapján vetődött fel. Feltételezésünk szerint a kapillárisban észlelhető gázfejlődés az amino-amid (**84a**) gyűrűzárására és ennek során ammónia keletkezésére utalt. E feltételezés alapján az amino-amidot (**84a**) egy buborékolgatóval ellátott kémcsőben 225–255 °C-ig hevítettük. A gázfejlődés csupán 10 percig tartott, ezután a lehűtött szilárd terméket vízből átkristályosítottuk, így 54 %-ban sikerült a **76a** gyűrűzárt vegyületet kinyerni (55. ábra).

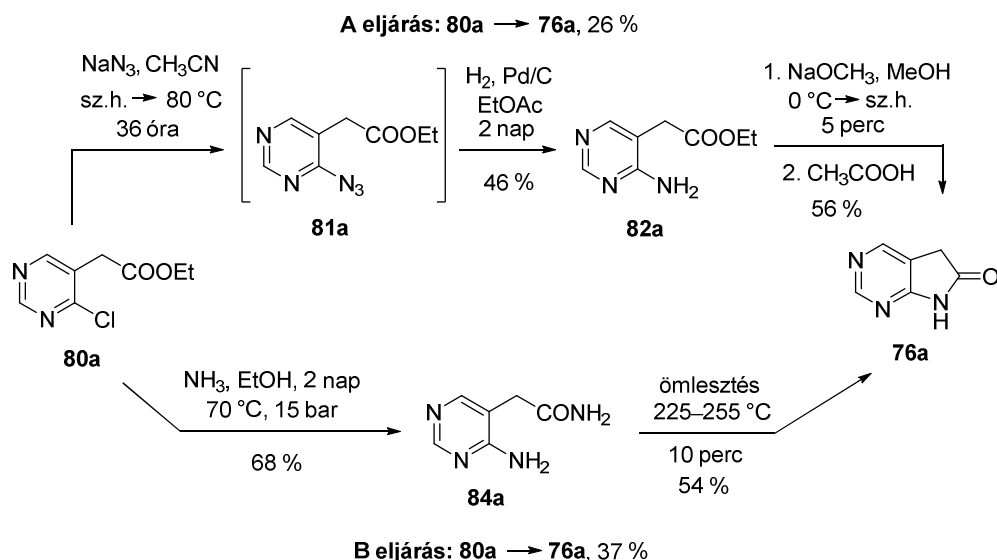


55. ábra. Az 1,3-diazaoxindol (**76a**) előállítása ömlesztéssel

Az autoklávós aminálás során (54. ábra) mindkét esetben az amino-amid (**84a**) származék keletkezett a legnagyobb hozammal, ezért olyan körülményeket szerettünk volna kialakítani az aminálási reakcióban, hogy a **80a** vegyületből kiindulva a **84a** amino-amid keletkezzen elfogadható hozamban, és ne legyen szükség kromatográfiás tisztításra. A legjobb eredményt etanolban nagy feleslegű ammóniával sikerült elérnünk két nap alatt 70 °C-on, így 68 %-ban kaptuk a kívánt **84a** vegyületet (56. ábra).

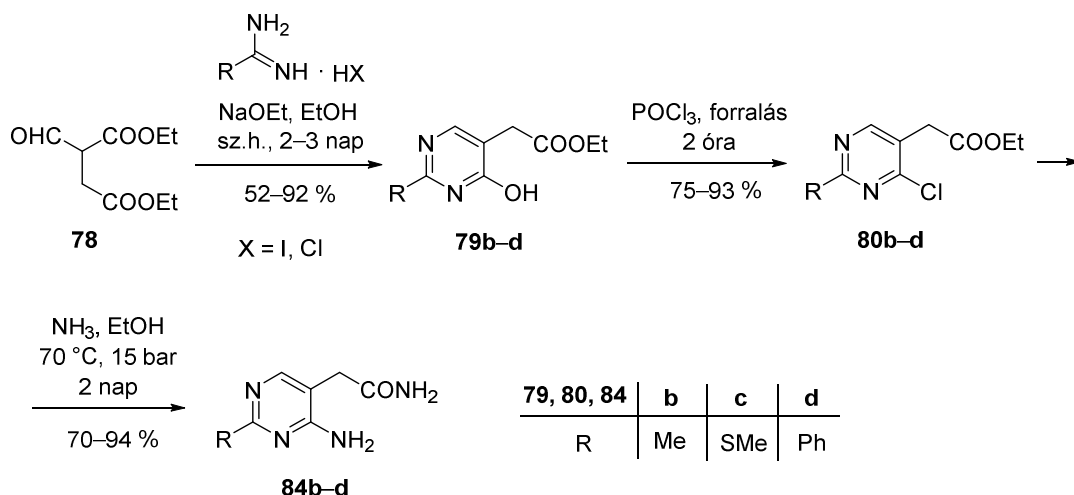
Összehasonlítva a **80a** vegyületből induló két lehetséges szintézisutat (56. ábra), látható, hogy a **81a** azidon keresztül haladó út (**A eljárás**) össztermelése (26 %) jelentősen

alacsonyabb, mint a **84a** amino-amid előállítását, majd ömlesztéses gyűrűzárást alkalmazó új úté (**B eljárás**, 37 %).



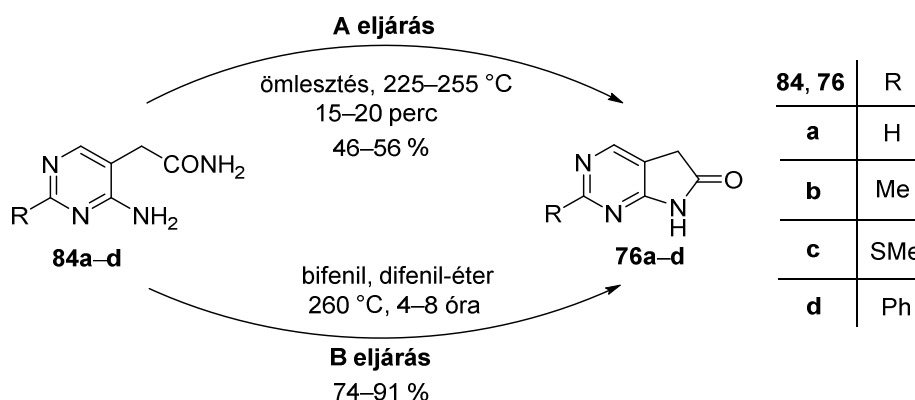
56. ábra. A **80a** vegyületből induló két lehetséges szintézisút **76a** előállítására

A továbbiakban a **76a** vegyület szintézisére a megfelelő amino-amidon (**84a**) keresztül kidolgozott eljárást ki kívántuk terjeszteni a 2-es helyzetben különböző szubsztituenseket tartalmazó 1,3-diazaoxindolok (**76b–d**) előállítására. A dietil-2-formilszukcinátot (**78**) acetamidin hidrokloriddal, benzamidin hidrokloriddal és amino(metilszulfanil)metánimínium-jodiddal bázikus körülmények között reagáltatva kaptuk **79b–d** pirimidin származékokat (57. ábra). Ezeket foszforil-kloriddal klórozva kaptuk a **80b–d** klór-észtereket. Ez utóbbiakat etanolos ammóniával, autoklávban, 70 °C-on két napig reagáltatva nyertük ki **84b–d** amino-amidokat.



57. ábra. A **84b–d** amino-amid köztitermékek előállítása

A **84a–d** amino-amidok gyűrűzárását először a korábban ismertetett módon, 225–255 °C-on végzett ömlesztéssel valósítottuk meg, így 46–56 % közötti hozammal tudtuk a **76a–d** célvegyületeket előállítani (58. ábra, **A eljárás**). A közepes termelést a reakció közben megfigyelhető kátrányosodás okozta, emiatt a nyers termék átkristályosítás nélkül nem volt megfelelő minőségű. Arra gondoltunk, hogy az ömledékes módszer helyett megfelelő oldószer alkalmazásával a kátrányosodást elkerülhetjük. Minthogy a gyűrűzáráshoz egyértelműen szükség volt magas hőmérsékletre, a reakcióhoz difenil-éter és bifenil 3:1 arányú keverékét használtuk, melyet 260 °C-ig melegítettünk. Ilyen körülmények között (58. ábra, **B eljárás**) a gyűrűzáráás 4–8 óra alatt teljes konverzióval lejártszódot. Mind a négy esetben átkristályosítás nélkül is megfelelően tiszta volt a **76a–d** gyűrűzárt termék. Sikertült tehát új, jó termelésű, könnyen kivitelezhető eljárást kidolgoznunk **76a–d** képletű 1,3-diazaoxindolok szintézisére.

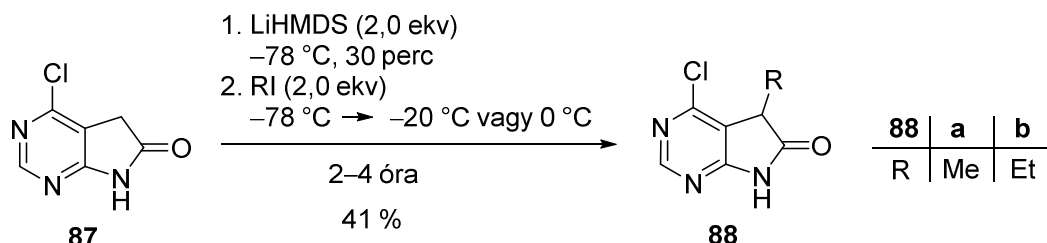


58. ábra. 1,3-Diazaoxindolok (**76a–d**) előállítása **84a–d** amino-amidokból

4.4. *N*(7)-Szubsztituálatlan 1,3-diazaoxindolok irodalomból ismert alkilezési reakciói¹²⁷

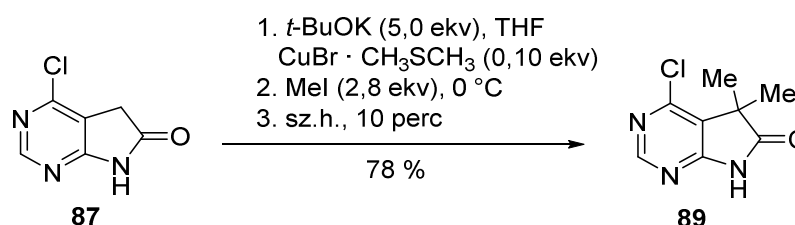
Az irodalom áttekintése azt mutatja, hogy 1,3-diazaoxindolok (**76**) C(5)-mono- és dialkilezését szisztematikusan nem tanulmányozták, mindössze néhány speciális példát ismertettek szabadalmi bejelentésekben aromás gyűrű 4-es helyzetében klóratommal szubsztituált 1,3-diazaoxindol (**87**, 59. ábra) alkilezésére. A **76a** alapváz alkilezését nem közlik irodalmi források.

Shepherd és munkatársai a 4-klór-1,3-diazaoxindolból (**87**) kiindulva lítium-bisz(trimetilszilil)amid (LiHMDS) bázissal (2 ekv) THF oldószerben metil- vagy etil-jodid alkilezőszereket (2 ekv) használva állították elő a 4-klór-5-metil- (**88a**) és a 4-klór-5-etil-1,3-diazaoxindolt (**88b**, 59. ábra).¹⁴⁴



59. ábra. A 4-klór-1,3-diazaoxindol (**87**) alkilezése LiHMDS bázissal és alkil-jodid alkilezőszerrel

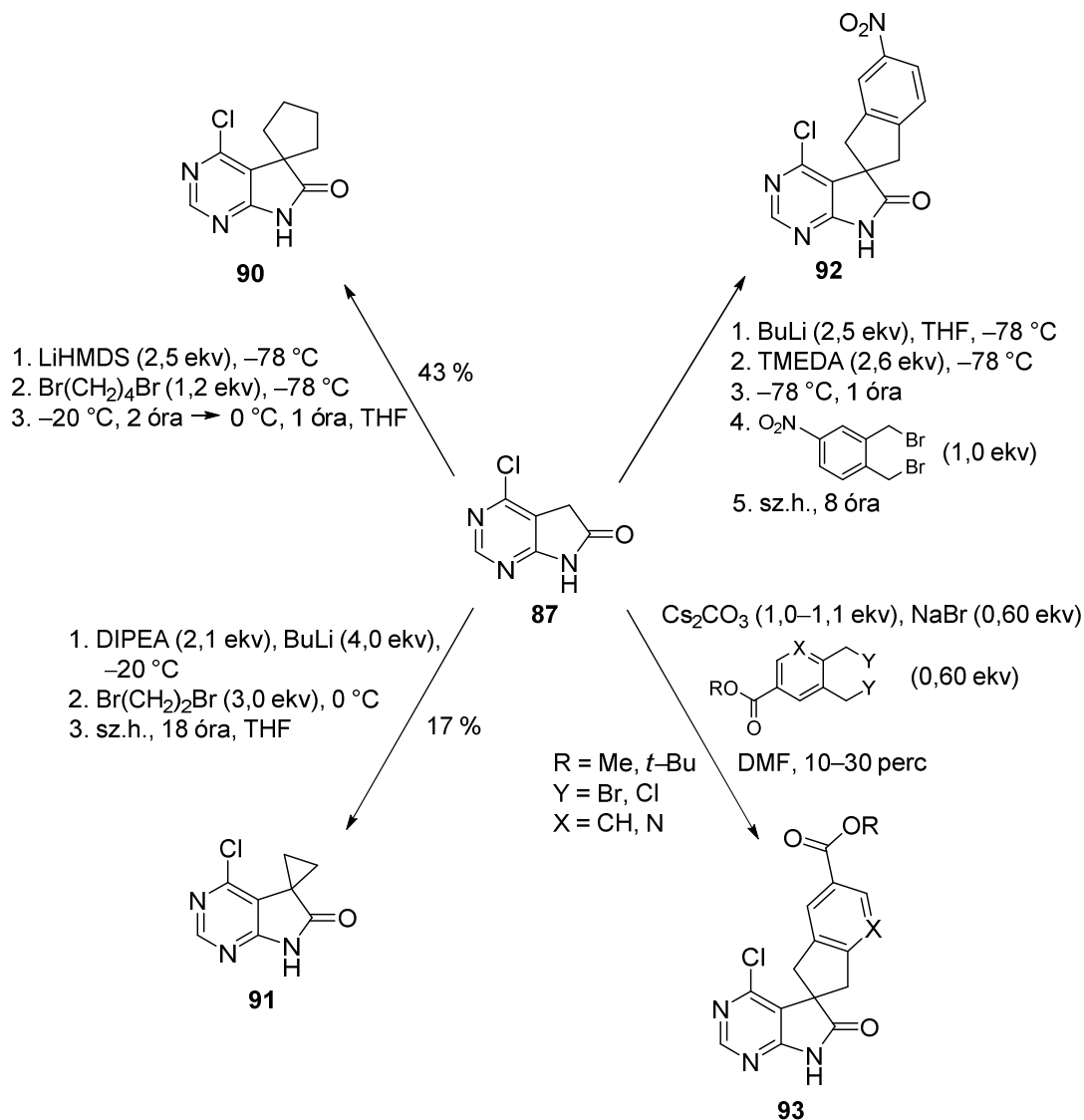
A bázis és az alkilezőszer mennyiségét megnövelve a C(5)-szubsztituátlan 4-klór-1,3-diazaoxindolból (**87**) kiindulva 5,5-dialkilezett származék előállítás is lehetséges. 5,0 ekv *t*-BuOK bázist és 2,8 ekv MeI-ot használva dimetil-szulfid és réz(I)-bromid jelenlétében állítható elő az 5,5-dimetilezett származék (**89**, 60. ábra).¹⁴⁴



60. ábra. A 4-klór-1,3-diazaoxindol (**87**) 5-ös helyzetű dialkilezése

Ugyancsak a 4-klór-1,3-diazaoxindolból (**87**) kiindulva olyan alkilezési reakciókkal is találkozhatunk az irodalomban, melyekben bisz(haloalkil) vegyületeket adtak a deprotonált kiindulási anyaghoz, és termékként spirovegyületeket kaptak. Ezekben a reakciókban a termelési értékek általában alacsonyak, vagy a hozamokat nem közlik. Ilyen típusú reakciókat mutat be a 61. ábra. Az egyik esetben THF oldószerben -78°C -on LiHMDS-dal végezték a deprotonálást, majd 1,4-dibrómbutánnal alkileztek, így jutottak a **90** spirociklopentán származékhoz.¹⁴⁴ A másik esetben kisebb tagszámú gyűrűt alakítottak ki az 5-ös pozícióban BuLi és DIPEA bázis jelenlétében 1,2-dibrómetánnal alkilezve, így állították elő a **91** spirociklopropán vegyületet.¹⁴⁵ További

spiroszarmazékokat is előállítottak, pl. **92** vegyületet 1,2-bisz(brómmetil)-4-nitrobenzollal¹⁴⁶ BuLi és TMEDA jelenlétében, illetve a **93** képletű szarmazékokat különböző aromás vagy heteroaromás dihalogenidekkel Cs₂CO₃ bázissal, NaBr jelenlétében.¹⁴⁷

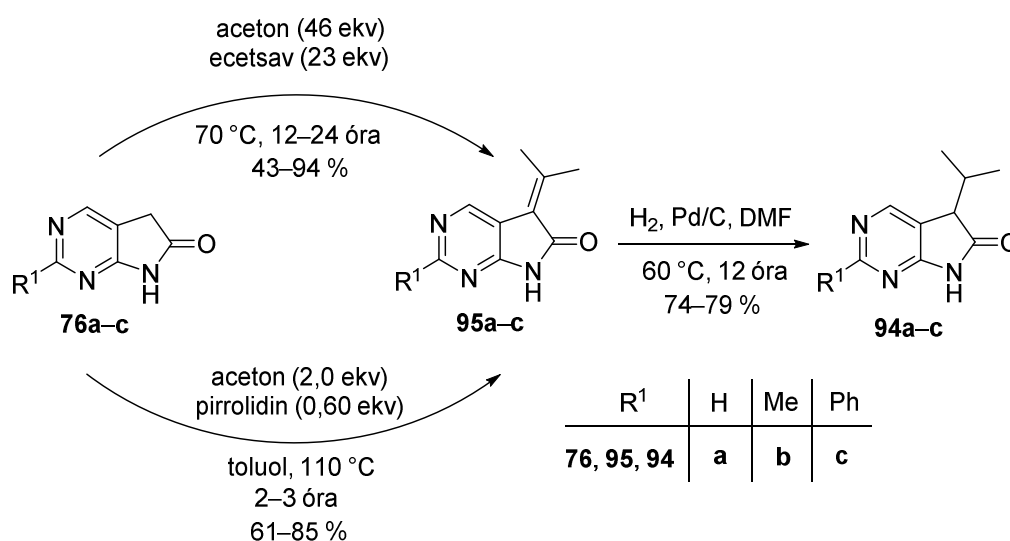


61. ábra. A 4-klór-1,3-diazaoxindol (**87**) C(5)-dialkilezése spiroszarmazékokká

Az *N*(7)-szubsztituátlan 4-klór-1,3-diazaoxindol (**87**) bemutatott C(5)-mono- vagy C(5),C(5)-dialkilezéseit alacsony, közepes vagy a szabadalmi bejelentések által nem közölt termelési értékekkel írták le. Ez arra utalhat, hogy az alkilezési reakciók nem szelektíven játszódnak le, bár az irodalmi források *N*(7)-alkilezett vagy egyéb termékek keletkezését nem említik.

4.5. *N*(7)-Szubsztituátatlan 1,3-diazaoxindolok alkilezési reakciói^{127,148}

Munkánk során a **94a–c** képletű 5-izopropil-1,3-diazaoxindolok (62. ábra) alkilezési reakcióit terveztük vizsgálni. A **94a–c** képletű vegyületek *N*(7)-szubsztituátatlan C(5)-monoalkilezett származékok, melyek alkalmasak arra, hogy az alkilezések regioszelektivitásáról információt kapjunk. Az 5-izopropilcsoportra azért esett a választásunk, hogy a második alkilcsoport belépését a C(5)-helyzetbe szterikusan kissé nehezítsük.

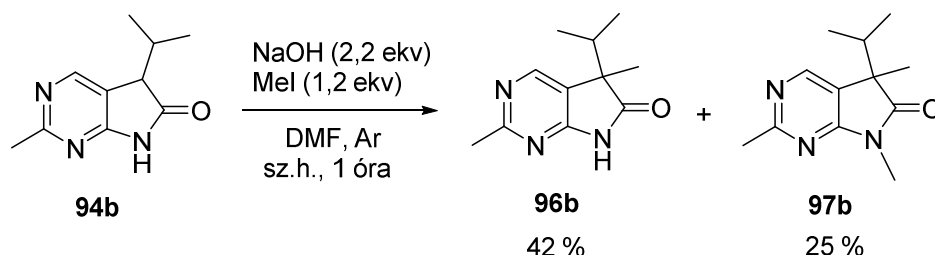


62. ábra. Az 5-izopropil-1,3-diazaoxindolok (**94a–c**) előállítása

Az 5-izopropil-1,3-diazaoxindolokat (**94a–c**) 1,3-diazaoxindolokból az oxindolok esetében gyakran alkalmazott (6. ábra),^{23–29} és az 1,3-diazaoxindolok körében is ismert¹³³ redukív alkilezéssel állítottuk elő (62. ábra). Az első lépésben a **76a–c** diazaoxindolokat nagy feleslegű acetonnal, szintén nagy mennyiségben alkalmazott ecetsav jelenlétében a megfelelő 3-izopropilidén-származékokká (**95a–c**) alakítottuk. A kondenzációs reakciókat bázikus körülmények között is kiviteleztek. Ebben az esetben toluolban, pirrolidin jelenlétében végeztük a szintézist és reagensként csupán 2 ekv acetont használtunk. A **95a–c** származékokat katalitikus hidrogénezéssel alakítottuk tovább atmoszférikus nyomáson, így sikerült a megfelelő 5-izopropil-1,3-diazaoxindolokat (**94a–c**) előállítani.

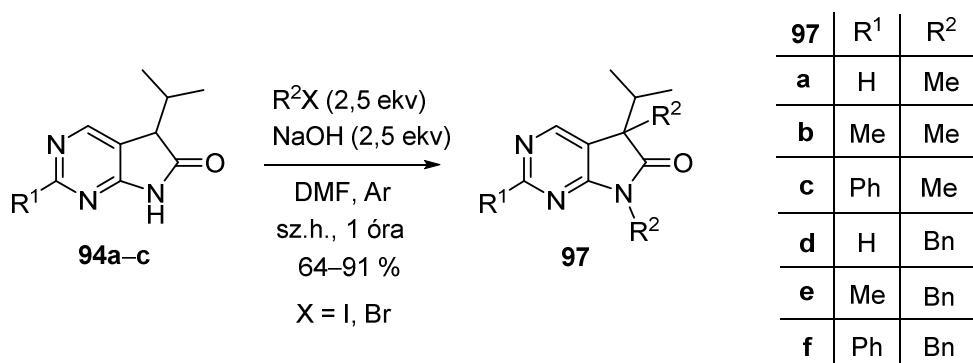
Ezek alkilezési reakcióit először NaOH bázis jelenlétében végeztük el argon atmoszférában. Modellvegyületként az 5-izopropil-2-metil-származékot (**94b**) választottuk. A reakcióban 2,2 ekv NaOH-ot és 1,2 ekv MeI-ot használtunk (63. ábra).

A reakció eredményeként két anyag keverékét kaptuk, melyeket oszlopkromatográfiával választottunk el. A termékek az 5-izopropil-1,3-diazoxindol 2,5-dimetil- és 2,5,7-trimetilszármazékának bizonyultak [**96b** (42 %) és **97b** (25 %)], tehát a C(5)-metilezés mellett N(7)-metilezés is történt. Ez az eredmény összhangban van azzal, ami már 3-alkiloxindolok alkilezési reakciói esetében ismert volt: nátrium bázisok jelenlétében nem lehetséges a regioszelektív alkilezési reakció kivitelezése a karbonilcsoport melletti szénatomon.^{42,149}



63. ábra. Az 5-izopropil-2-metil-1,3-diazoxindol (**94b**) metilezése NaOH jelenlétében

Amennyiben megemeljük a nátrium bázis és az alkilezőszer molarányát, várható, hogy egységesen előállíthatóak az 5,7-dialkilezett 5-izopropil-1,3-diazoxindol származékok (**97**, 64. ábra). Valóban, az 1,3-diazoxindolokat (**94a–c**) 2,5 ekv MeI-dal vagy BnBr-dal, 2,5 ekv NaOH jelenlétében reagáltatva jó termeléssel kaptuk a célvegyületeket (**97a–f**).

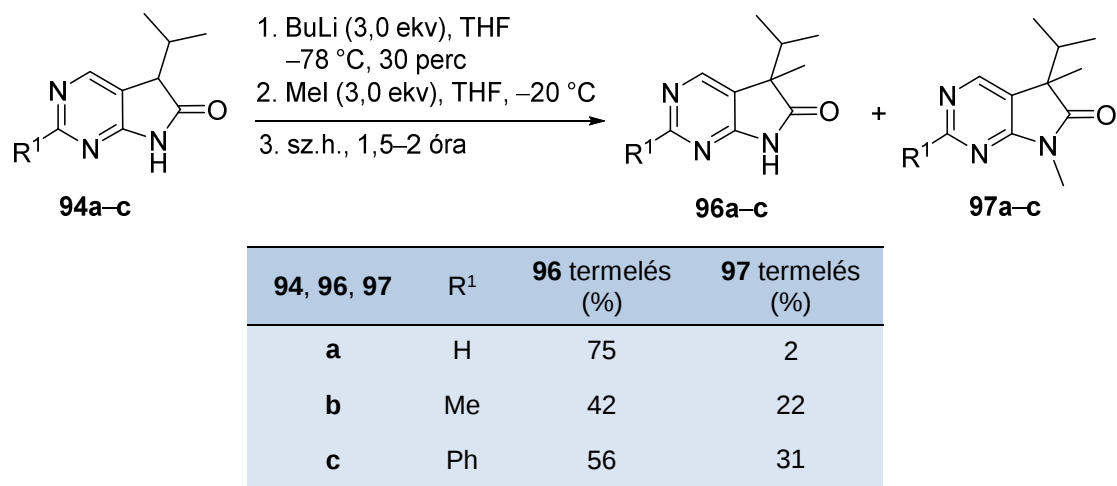


64. ábra. 5,7-Dialkilezett 1,3-diazoxindolok (**97**) előállítása NaOH jelenlétében

Az irodalmi előzmények és saját eddigi tapasztalataink alapján nem folytattunk további alkilezési kísérleteket más típusú nátrium, kálium, cézium, illetve magnézium bázisokkal. Korábban az N-szubsztituátlan C(3)-monoalkiloxindolok (7, 20. ábra) regioszelektív C(3)-alkilezését sikeresen valósítottuk meg 2,2 ekv BuLi és 1,2 ekv alkilezőszer jelenlétében.⁷⁴ A reakcióban a 3-alkiloxindol deprotonálását és az alkilezőszer adagolását –78 °C-on végeztük, majd a reakcióelegyet hagytuk szobahőmérsékletre melegedni.

E tapasztalataink alapján BuLi bázis alkalmazásával próbáltuk meg az 5-izopropil-1,3-diazaoxindolok (**94a–c**) alkilezési reakcióit is szelektívebbé tenni.

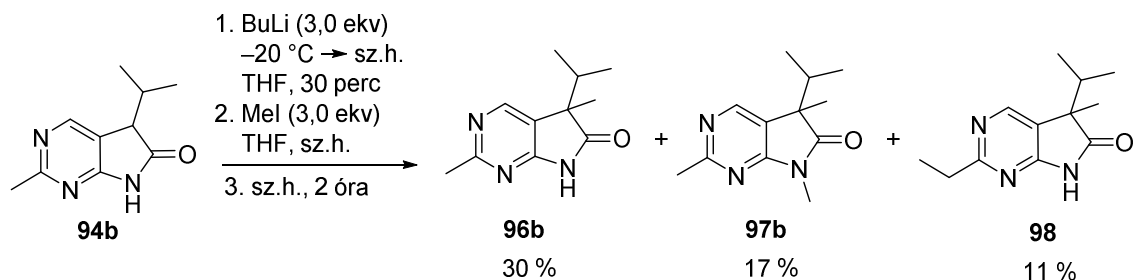
Feltételezhető volt, hogy az 5-izopropil-1,3-diazaoxindolok (**94a–c**) pirimidin gyűrűjében lévő két nitrogénatom is alkilezhető, tehát ez esetben a regiodiverzitás várhatóan nagyobb, mint az oxindolok esetében. A célból, hogy lássuk, milyen termékeket várhatunk, az alkilezést először 3,0 ekv BuLi és 3,0 ekv MeI alkalmazásával kiviteleztük. A Li-só kialakítását $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on, az alkilezőszer hozzáadását pedig $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on végeztük. A reakcióelegy feldolgozását követően a termékeket flash kromatográfiás módszerrel nyertük ki. A 65. ábrán feltüntetett, izolált termékekre vonatkozó hozamok alapján látható, hogy ilyen nagy feleslegű BuLi bázis és alkilezőszer jelenlétében a C(5)-alkilezés nem végezhető el szelektíven, **96a–c** monoalkilezett főtermékek mellett **97a–c** dialkilezett vegyületek is keletkeztek. Tehát az N(7) atom is alkileződik, BuLi bázis használata esetén is, szemben az oxindol vegyületcsaládban szerzett tapasztalatokkal.⁷⁴



65. ábra. 2-Szubsztituált-5-izopropil-1,3-diazaoxindolok (**94a–c**) reakciója nagy feleslegű BuLi-mal és MeI-dal

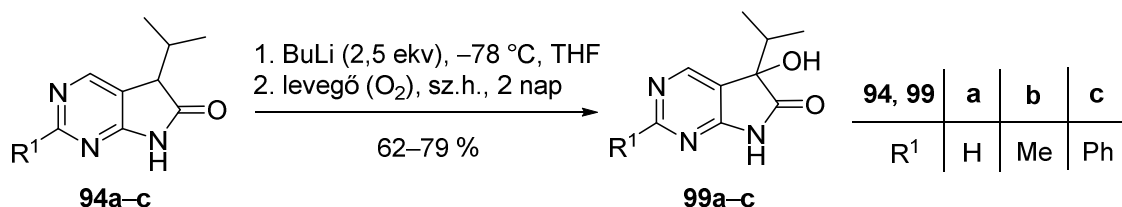
Ha a 2-metil-5-izopropil-1,3-diazaoxindolt (**94b**) 3 ekv BuLi-mal $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ helyett $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on deprotonáltuk, majd a 3,0 ekv MeI-ot $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ helyett szobahőmérsékleten adagoltuk, a fent említett két termék (**96b**, 30 % és **97b**, 17 %) mellett oszlopkromatográfiával, 11%-os termeléssel a 2-etilszármazékot (**98**) is kinyertük (66. ábra). Ez esetben tehát a C(5)-alkilezés mellett a 2-es helyzetű metilcsoport is

alkileződött. 2-Metilpirimidinek hasonló reakcióját más kutatócsoportok is megfigyelték.¹⁵⁰



66. ábra. A 2-metil-5-izopropil-1,3-diazaoxindol (**94b**) metilezése magasabb hőmérsékleten

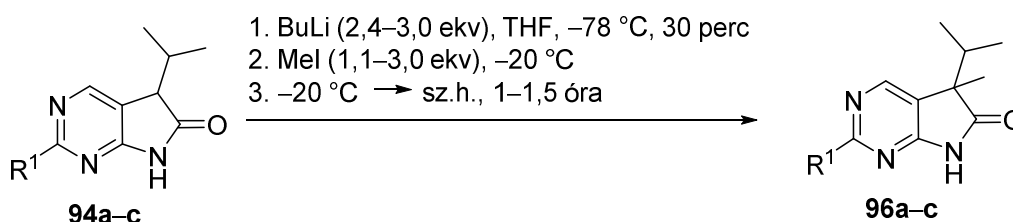
A 3-alkiloxindolokkal (7) végzett alkilezési reakciók során már megfigyeltük a deprotonált kiindulási anyag oxigénre való érzékenységét (21., 22. ábra). Ezen tapasztalataink alapján az 5-izopropil-1,3-diazaoxindoloknál az alkilezést ugyanúgy kivitelezтік, mint a 3-alkiloxindoloknál. A reakcióedényt egymás után háromszor vákuum-argon cserével inertizáltuk és a reakciókban használt abszolútizált THF oldószert fél órán át argonnal buborékolattuk át. Amennyiben az előzetes inertizálás nem sikerült tökéletesen, az alkilezési reakcióban 10–15 %-os termeléssel az 5-hidroxiszármazékokat (**99a–c**) is izoláltuk. A hidroxivegyületeket célzott szintézissel is előállítottuk alkilezőszer és védőatmoszféra nélküli reakciókban (67. ábra).



67. ábra. Az 5-hidroxilezett származékok (**99a–c**) előállítása

A továbbiakban olyan reakciókörülményeket szerettünk volna kialakítani csökkentett BuLi és MeI mennyiségek alkalmazásával, hogy a kiindulási anyag teljes elfogyása mellett a lehető legnagyobb hozammal állítsuk elő a C(5)-metilezett terméket (**96**), miközben az N(7),C(5)-dimetilezett termék (**97**) a lehető legkisebb mennyiségben képződik. A kísérletek eredményeként azt kaptuk, hogy az egyes 5-izopropil-1,3-diazaoxindolok (**94a–c**) nem metilezhetők szelektíven C(5)-helyzetben azonos körülmények között, az optimális reakciókörülményeket nagyban befolyásolta a 2-es helyzetű szubsztituens (68. ábra). A deprotonálást minden esetben -78 °C-on, a MeI

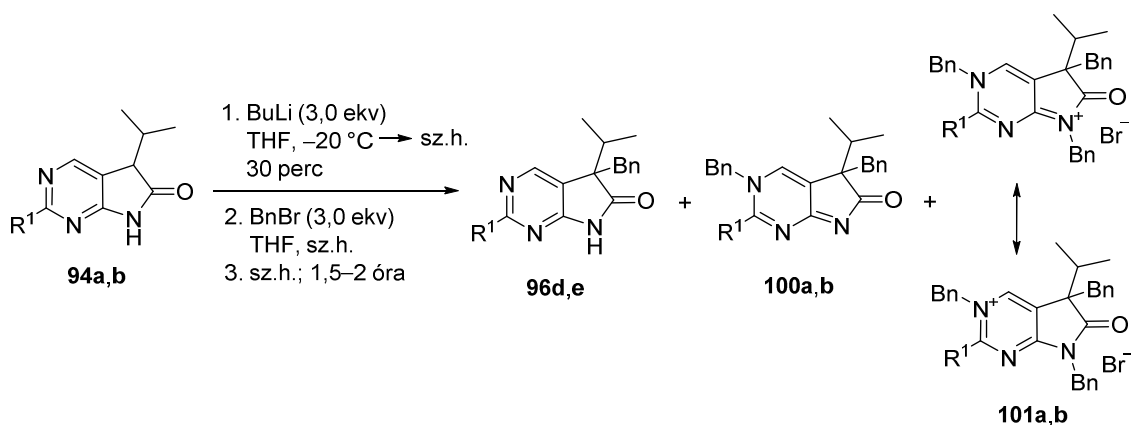
adagolását $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on végeztük, míg a reakciókban alkalmazott bázis és a reagens mennyiségét a 68. ábra táblázata mutatja. Megjegyzendő, hogy a nyerstermékek LC-MS vizsgálatakor mindig észleltük csekély mennyiségű dimetilezett termék jelenlétét. Ez azonban **96a** és **96b** esetén a feldolgozás során elfogyott, csak **96c** esetében volt szükség oszlopkromatográfiás tisztításra, de a termelés ebben az esetben is viszonylag magas volt.



R ¹	94, 96	BuLi (ekv)	MeI (ekv)	96 termelés (%)
H	a	3,0	3,0	73
Me	b	2,4	3,0	65
Ph	c	2,4	1,1	71

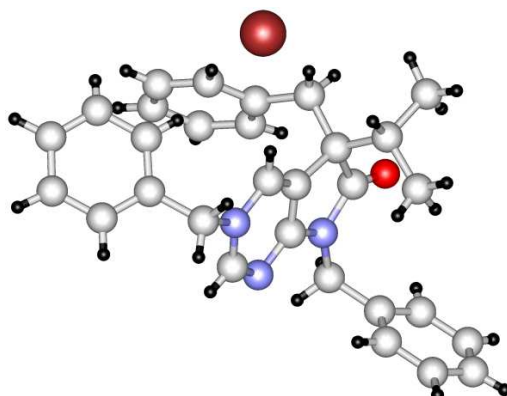
68. ábra. Szelektív C(5)-metilezés 5-izopropil-1,3-diazaoxindolokból (**94a–c**) kiindulva

A metilezési kísérletek után kíváncsiak voltunk, hogy MeI helyett BnBr-dal végezve a reakciót – először nagy mennyiségű bázis és alkilezőszer alkalmazásával – milyen eredményeket kapunk. A **94a,b** kiindulási vegyületeinkhez $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on 3,0 ekv BuLi-ot adtunk, majd szobahőmérsékleten történő 30 perces kevertetés után 3,0 ekv BnBr THF-os oldatát csepegtettük az elegyhez. A kapott termékelegy összetétele (69. ábra) meglepett bennünket. A C(5)-benzilezett termék (**96d,e**) mellett N(3),C(5)-dibenzilezett származékokat (**100a,b**) izoláltunk, szemben a MeI alkilezőszerrel kapott C(5),N(7)-dimetilezett vegyületekkel (**97a–c**, 65. ábra). Még meglepőbb volt, hogy N(3),C(5),N(7)-tribenzilezett kvaterner bromid sók (**101a,b**) is keletkeztek. A 69. ábra adataiból kitűnik, hogy a két kiindulási vegyületből (**94a,b**) kapott termékek eloszlása jelentősen különbözik. Érdekes továbbá megemlíteni, hogy szemben a **94b** vegyület metilezésénél észleltekkkel (66. ábra), nem kaptunk a 2-metilcsoporton benzilezett származékot. A **101a** tribenzilezett származék szerkezetét kétdimenziós NMR felvételeken túlmenően egykristály-röntgendiffrakciós méréssel is igazoltuk (70. ábra).



94	R ¹	96	96 termelés (%)	100	100 termelés (%)	101	101 termelés (%)
a	H	d	36	a	16	a	12
b	Me	e	5	b	56	b	19

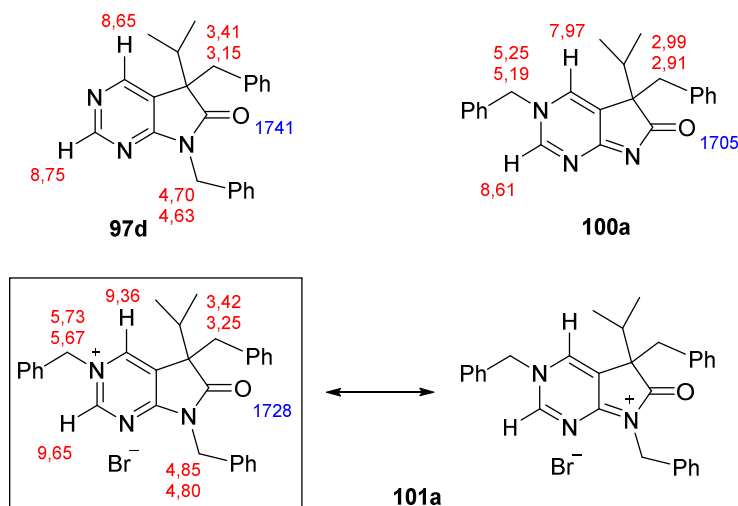
69. ábra. Az 5-izopropil-1,3-diazaoxindolok (**94a,b**) reakciója nagy feleslegű BuLi és BnBr jelenlétében, szobahőmérsékleten



70. ábra. A **101a** 3,5,7-tribenzilszármazék szerkezete

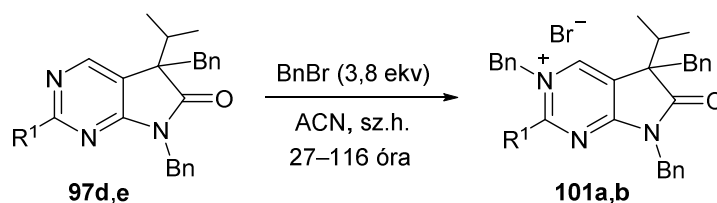
Annak megállapítására, hogy a pozitív töltés hol koncentrálódik a **101a** tribenzilszármazékban, vagyis a 69. ábrán feltüntetett határszerkezetek közül melyik áll közelebb a tényleges elektroneloszláshoz, összehasonlítottuk **101a** tribenzil vegyület ¹H-NMR és IR spektrumát *C*(5),*N*(7)-dibenzil (**97d**) és az *N*(3),*C*(5)-dibenzil (**100a**) származékok spektrumaival. A 71. ábra mutatja a szerkezet-meghatározás szempontjából érdekes ¹H-NMR (piros, ppm) és IR (kék, cm⁻¹) jeleket. A **101a** vegyület *C*(2)-H és *C*(4)-H hidrogénjeinek a **97d** és **100a** származékok megfelelő hidrogénjeihez viszonyított erős paramágneses eltolódása arra utal, hogy a pozitív töltés főleg a pirimidingyűrűben helyezkedik el. A **101a** vegyület *N*(3)-CH₂ jele mintegy 0,5 ppm-mel szintén eltolódott a **100a** megfelelő jeléhez képest, ami **101a** *N*(3) atomja pozitív töltésének tulajdonítható.

Ugyanakkor az $N(7)\text{-CH}_2$ jel eltolódása gyakorlatilag nem változik **97d** vegyülethez képest. Ha a pirrolgyűrűben pozitívan töltött nitrogénatom lenne (mint ahogy azt **101a** jobb oldali határszerkezeti képletében ábrázoltuk) azt várnánk, hogy a **101a** karbonilcsoportjának hullámszáma magasabb értéknél lenne, mint amit **97d** esetében mérünk (1741 cm^{-1}). A mért érték viszont alacsonyabb: 1728 cm^{-1} . Mindezek az eredmények arra utalnak, hogy **101a** elektroneloszlását a bal oldali (bekeretezett) határszerkezet mutatja pontosabban (71. ábra).



71. ábra. Az 5,7-dibenzil (**97d**), a 3,5-dibenzil (**100a**) és a 3,5,7-tribenzil (**101a**) molekulák lényeges $^1\text{H-NMR}$ (piros, ppm) és IR (kék, cm^{-1}) spektroszkópai adatai

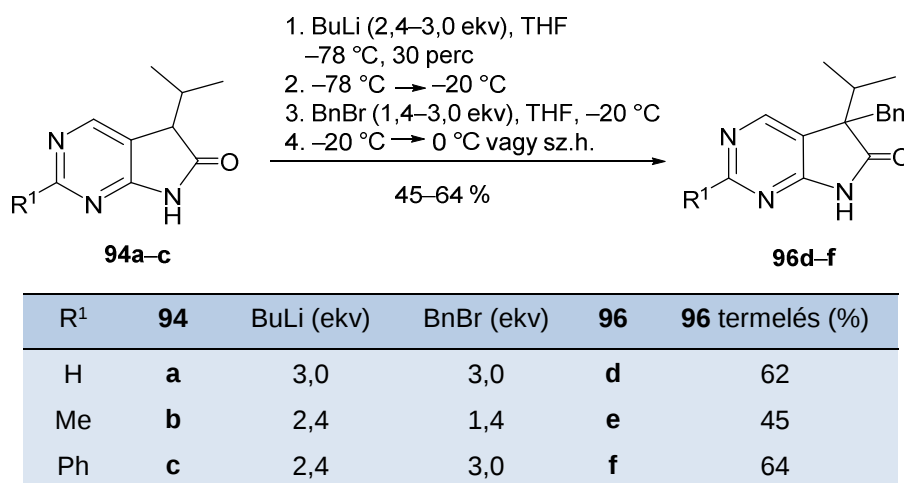
A 3,5,7-tribenzilezett kvaterner bromid sókat (**101a,b**) az 5,7-dibenzilszármazékokból (**97d,e**) kiindulva is előállítottuk (72. ábra). A reakciót ACN-ben 3,8 ekv BnBr-dal szobahőmérsékleten végeztük, így 86 %-os (**101a**), illetve 71 %-os (**101b**) termeléssel sikerült előállítanunk a kvaterner sókat.



97	R ¹	101	101 termelés (%)
d	H	a	86
e	Me	b	71

72. ábra. A 3,5,7-tribenzilvegyületek (**101a,b**) előállítása 5,7-dibenzilszármazékokból (**97d,e**) kiindulva

Hasonlóan ahhoz, ahogy a szelektív C(5)-metilezések optimális paramétereit megállapítottuk, meg kívántuk keresni a szelektív C(5)-benzilezések legkedvezőbb körülményeit is. Ahogy a metilezések esetén, a benzilezési reakciónál is azt tapasztaltuk, hogy a három kiindulási vegyület (**94a–c**) mindegyikénél más-más reakciókörülmények vezetnek a legjobb eredményhez. A BuLi-ot $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on, a benzil-bromidot $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on adagoltuk. Ez utóbbit két esetben (**94a,c**) nagy feleslegben (3,0 ekv) kellett alkalmaznunk, hogy a kiindulási vegyület elfogyjon a reakcióelegyből. Az optimalizált reakciókörülmények között a nyerstermékek LC-MS vizsgálatakor észleltük az *N*(3),C(5)-dibenzilezett vegyületek (**100**) és az *N*(3),C(5),*N*(7)-tribenzilezett kvaterner bromid sók (**101**) jelenlétét, ezek azonban a feldolgozást követően már nem voltak kimutathatóak, így a C(5)-benzilezett termékek (**96d–f**) 45–64 %-os termeléssel kinyerhetőek voltak kromatográfiás tisztítás nélkül (73. ábra).



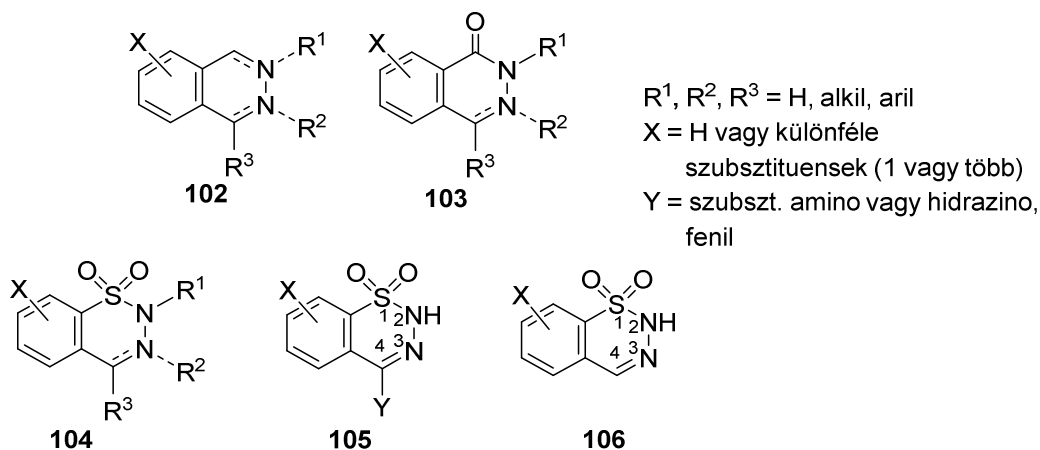
73. ábra. Az 5-izopropil-1,3-diazaoxindolok (**94a–c**) szelektív C(5)-benzilezése

Összefoglalva elmondható, hogy a 2-es helyzetben szubsztituátlan, illetve metil- vagy fenilcsoportot tartalmazó 5-izopropil-1,3-diazaoxindolok (**94a–c**) NaOH bázist alkalmazva 5,7-pozícióban jó termeléssel dialkilezhetők. MeI-dal és BnBr-dal alkilezve – miként a 3-alkiloxindolok C(3) alkilezési reakcióiban – jó C(5) regioszelektivitás ez esetben is BuLi bázis jelenlétében érhető el, azonban az alkalmazandó bázis és alkilezőszer optimális mennyiségét nagyban befolyásolja a 2-es helyzetű szubsztituens és az alkilezőszer.

5. Benzotiadiazin-dioxidok előállítása és reakcióik vizsgálata

5.1. A benzotiadiazin-dioxidok és származékaik előállítására irányuló kutatómunka célkitűzései

Számos publikáció és szabadalmi bejelentés foglalkozik a ftalazin (**102**) és ftalazinon (**103**) alapvázat tartalmazó vegyületek (74. ábra) biológiai hatásaival. A **102** általános képletű vegyületek között ismert parazitaellenes szerek,¹⁵¹ a 2-amino-3-(5-metil-3-oxo-1,2-oxazol-4-il)propánsav (AMPA)/kainát receptor allosztérikus modulátorai¹⁵² és foszfodiészteráz-4 (DPE-4) inhibitorok találhatók.¹⁵³ Potenciálisan alkalmazhatóak továbbá a protein-kinázok által közvetített betegségek¹⁵⁴ és a depresszió¹⁵⁵ kezelésében. A **103** általános képletű analogonjaik esetében is nagyszámú farmakológiai és terápiás hatást említenek meg az irodalomban, szívelégtelenség gyógyítására szánt poli(ADP-ribóz) polimeráz gátló vegyületektől^{156,157} a gyulladáscsökkentő hatásúakig.¹⁵⁸ A **103** vegyületcsalád más képviselői pedig sejtvédő tulajdonságukról,¹⁵⁹ illetve allergiaellenes hatásukról¹⁶⁰ ismertek. Az említett vegyületekhez hasonló szerkezetű 2*H*-1,2,3-benzotiadiazin-1,1-dioxid (benzotiadiazin-dioxid) család (**104**) néhány ismert tagja baktérium- és gombaölő hatású szer.¹⁶¹



74. ábra. Az irodalomból ismert ftalazin (**102**), ftalazinon (**103**) és benzotiadiazin-dioxid (**104–106**) vegyületcsaládok

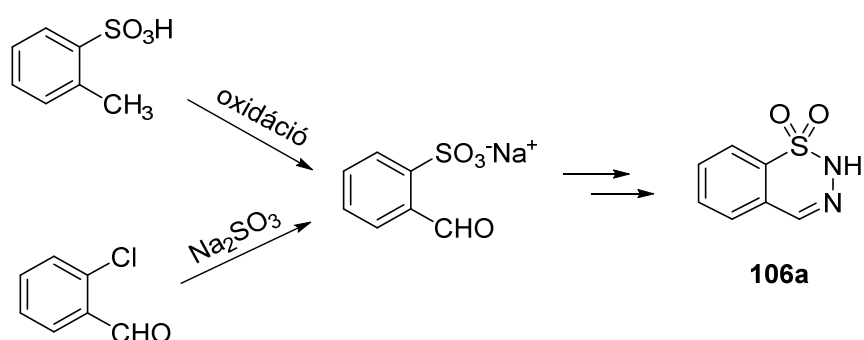
A **102** és **103** vegyületcsaládok képviselőinek szintézise jól dokumentált,¹⁶² ezzel szemben a **104** általános képletű vegyületek előállítására és kémijára vonatkozó szakirodalom meglehetősen szegényes. Az irodalomban csak néhány olyan **105** képletű

vegyületet (74. ábra) említenek, amelyek a 4-es helyzetben amino,¹⁶³ hidrazino¹⁶⁴ vagy fenil¹⁶⁵ szubsztituenset hordoznak. Ugyanakkor a **106** képletű vegyületek közül csak a **106a** (**106**, X=H) alapváz volt leírva,¹⁶⁶ az aromás gyűrűn különféleképpen helyettesített származékok ismeretlenek voltak az irodalomban.

A központi idegrendszerre ható anyagok kutatása során célul tűztük ki **106** képletű vegyületek és 3,4-telített származékaik, továbbá ezen vegyületek 4-es helyzetű szénatomon és a nitrogénatomokon szubsztituált megfelelőinek, vagyis a **104** általános képlettel összefoglalható vegyületcsalád egyes képviselőinek előállítását. A 2-es és 3-as helyzetű nitrogének metil-, illetve etil-jodiddal történő alkilezésével annak a lehetőségét akartuk vizsgálni, hogyan lehet ezekbe a helyzetekbe a jövőben bonyolultabb szerkezetű, potenciálisan CNS hatást hordozó funkciós csoportokat [pl. (ω-dialkilamino)alkil] beépíteni.

5.2. Benzotiadiazin-dioxidok előállításának irodalomból ismert módszerei

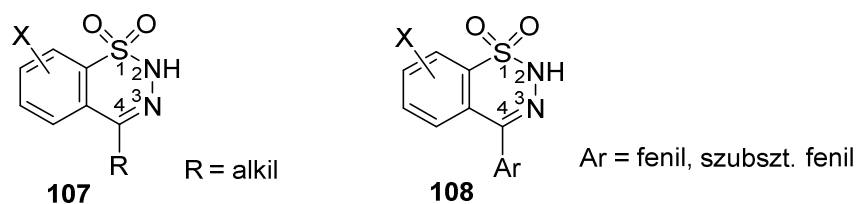
A **106** vegyületek egyetlen ismert képviselőjének (**106a**, 75. ábra)¹⁶⁶ kulcsintermedierje a nátrium 2-formil-benzolszulfonát, amely a 2-metil-benzolszulfonsav oxidációjával¹⁶⁷ vagy a 2-klór-benzaldehid nátrium-szulfittal történő nukleofil szubsztitúciójával¹⁶⁸ állítható elő.



75. ábra. A 4-szubsztituátlan 2H-1,2,3-benzotiadiazin-1,1-dioxid (**106a**) irodalmi előállítása

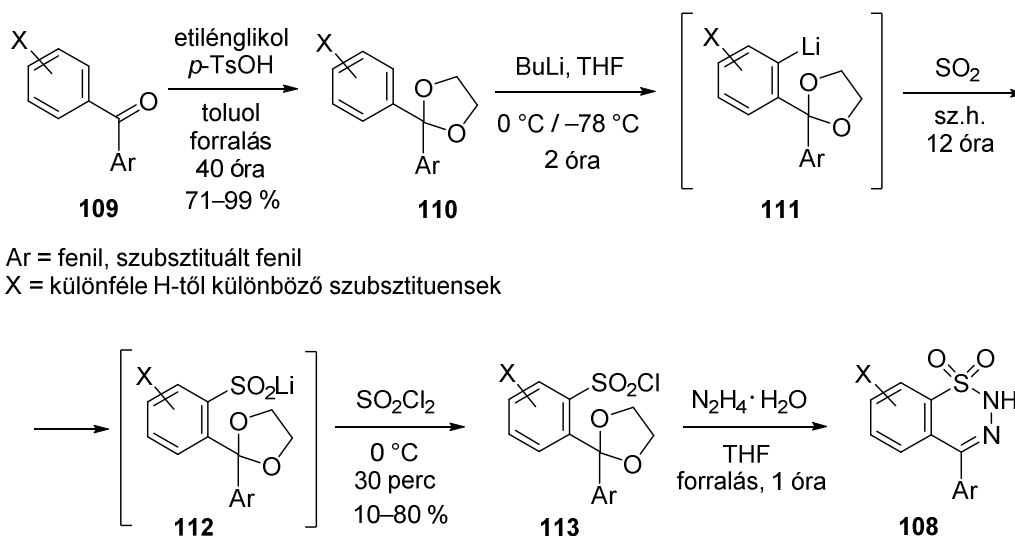
Egis-es kollégák korábbi kutatásaik során már foglalkoztak olyan, potenciálisan anxiolitikus hatású benzotiadiazin-dioxid származékokkal, amelyekben a 4-es helyzetben

alkil (**107**, R=alkil),¹⁶⁹ illetve aril (**108**, Ar=Ph vagy szubsztituált fenil)¹⁷⁰ csoport található (76. ábra).



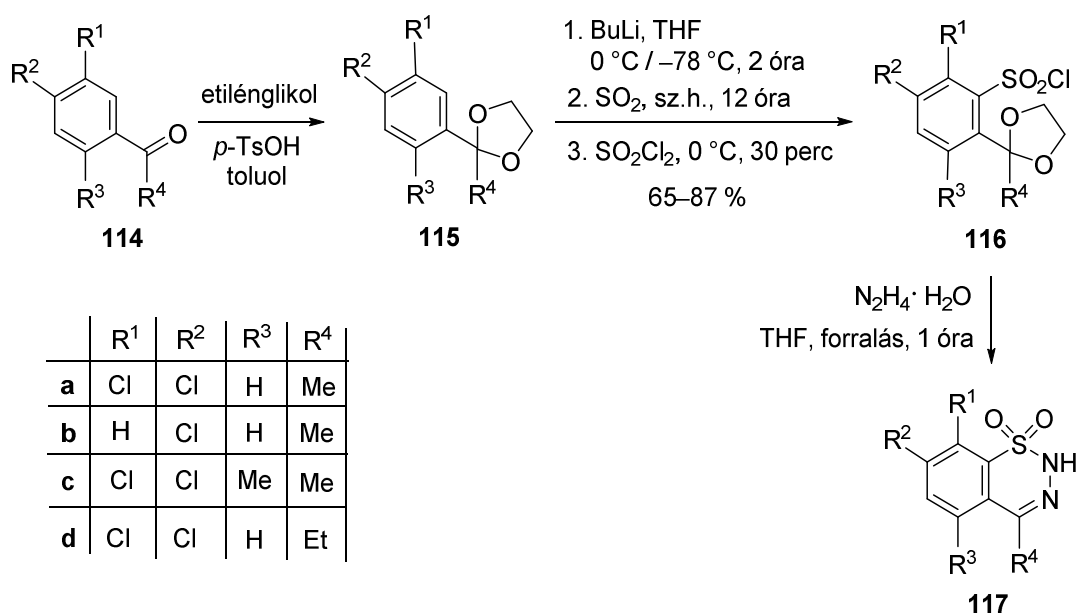
76. ábra. Az Egis kutatói által korábban előállított benzotiadiazin-dioxidok

Eljárást dolgoztak ki a 4-es helyzetben arilcsoportot tartalmazó benzotiadiazin-dioxidok (**108**) előállítására (77. ábra). Ennek során a benzofenonokból (**109**) nyert 1,3-dioxolánok (**110**) *orto*-lítált származékainak (**111**) kén-dioxiddal történő reagáltatásával, majd a kapott lítium-szulfínát (**112**) szulfuril-kloridos oxidációjával kapták **113** *orto*-klórszulfonil-ketálokat,¹⁷¹ amelyekből a ketálcsoport *in situ* hidrolízisével és hidrazinos gyűrűzárással jutottak a **108** vegyületekhez (77. ábra).¹⁷⁰



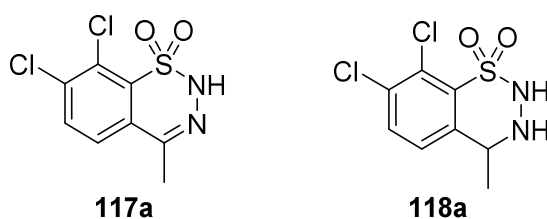
77. ábra. 4-Aril-2H-1,2,3-benzotiadiazin-1,1-dioxidok (**108**) előállítása

Ennek analógiájára vizsgálták néhány, klór-szubsztituált acetofenonból vagy propiofenonból (**114**) kapott ketál (**115**) lítialási reakcióját is (78. ábra). A 77. ábrán leírt reakciósorhoz hasonlóan a ketálokat BuLi-mal reagáltatva, a kapott lítiumsót kén-dioxidra öntve, majd a terméket szulfuril-kloriddal reagáltatva kapták **116** klórszulfonil-származékokat. Ezeket hidrazin-hidráttal reagáltatva a 4-metil- vagy 4-etil-benzotiadiazin-dioxidokat (**117**) nyerték.^{169,172}



78. ábra. 4-Alkilbenzotiadiazin-dioxidok (**117**) előállítása

A 4-metil-2*H*-1,2,3-benzotiadiazin-1,1-dioxidok és 3,4-dihidro analogonjaik, különösképpen **117a** és **118a** 7,8-diklórszármazékok (79. ábra) ígéretes farmakológiai hatást mutattak patkányokon végzett emelt keresztlabirintus anxiolitikus teszten.^{169,170}



79. ábra. Farmakológiailag aktív 7,8-diklórszármazékok (**117a**, **118a**)

5.3. 4-Szubsztituátlan benzotiadiazin-dioxidok előállítása^{173,174}

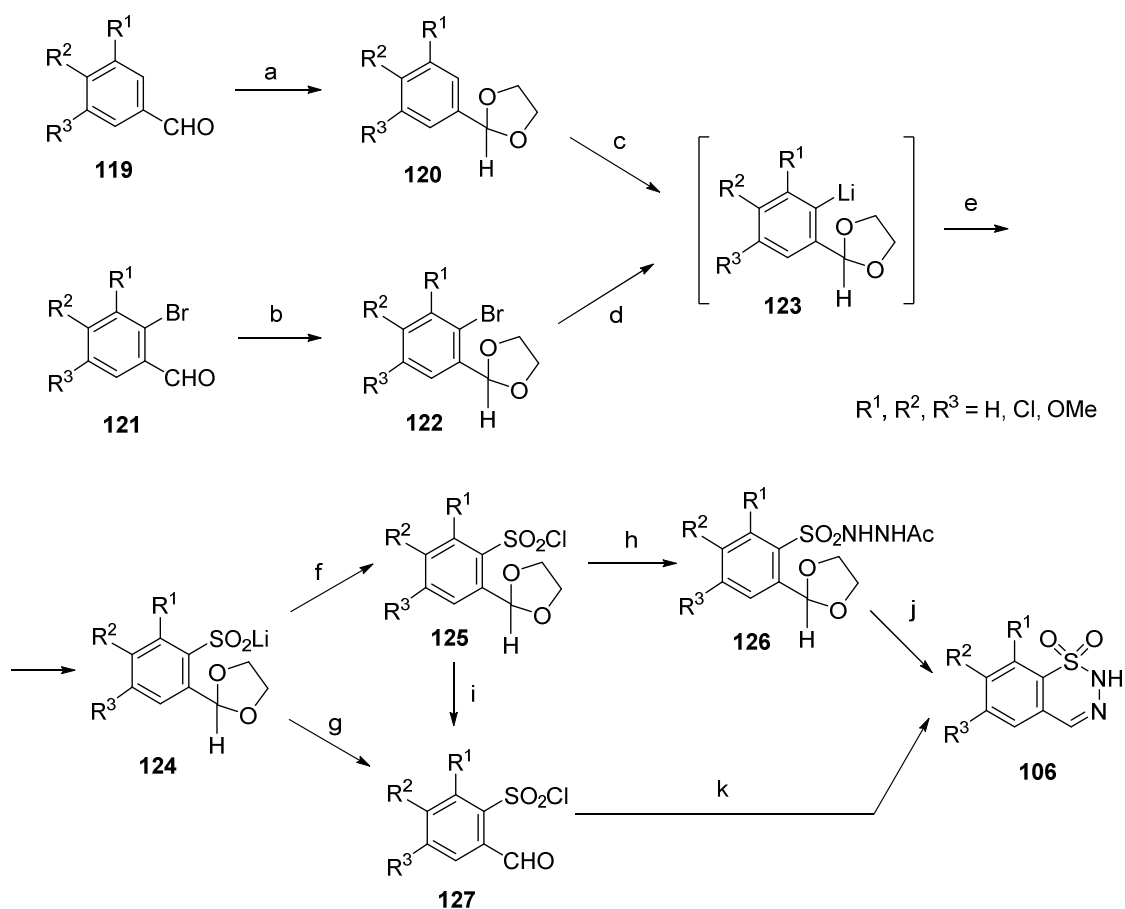
Elsődleges célunk a 4-es helyzetben szubsztituátlan benzotiadiazin-dioxidok (**106**) szintézisének kidolgozása volt. Mivel a **106a** vegyület előállítására leírt módszerek (75. ábra) nem általánosíthatóak más aromás szubsztitúciós mintázatok esetén, illetve az azokhoz tartozó kiindulási anyagok sem vásárolhatóak, alternatív utat kellett keresnünk.

A legígéretesebbnek az egis-es kollégák által korábban acetofenon és benzofenon kiindulási anyagokra kidolgozott eljárás (77., 78. ábra) kiterjesztése tűnt benzaldehid származékokra. A kidolgozott eljárásunk során különféle szubsztituenseket hordozó benzaldehidekből kiindulva, a formil funkciót egy utólag könnyen eltávolítható védőcsoporttal olyan szubsztituenssé alakítottuk, amely lítiálási reakcióban *orto* irányító csoportként működik, és így az *orto*-lítiált származék klórszulfonálásával juthattunk a kulcsintermedierekhez. Amennyiben a kiindulási benzaldehid szubsztituensmintázata nem tett lehetővé hatékony irányított *orto*-lítiálást, a megfelelően védett *orto*-brómbenzaldehiden végeztünk bróm-lítium cserét. Így tehát a **119** benzaldehideket etilénlikollal forralva toluolban *para*-toluolszulfonsav jelenlétében a megfelelő 1,3-dioxolánokká (**120**) alakítottuk át (80. ábra). Hasonlóan jártunk el, amikor *orto*-brómbenzaldehidekből (**121**) indultunk ki: adott esetben mikrohullámú reaktorban dolgozva¹⁷⁵ **122** acetálokat állítottuk elő. A **121a** (**121**, $R^1=R^2=R^3=H$) brómszármazék alkalmazását az indokolta, hogy irodalmi példák a 2-fenil-1,3-dioxolán¹⁷⁶ (**120**, $R^1=R^2=R^3=H$) sikertelen lítiálásáról számoltak be,¹⁷⁷ amit saját kísérleteink is igazoltak. Más esetben **121** brómvegyületre azért volt szükségünk, mert csak bróm-lítium cserével juthattunk a kívánt **123** termékhez, ugyanis pl. a 2-(3-metoxi-fenil)-1,3-dioxolán (**120**, $R^1=R^2=H$, $R^3=OMe$) lítiálása várhatóan a két aromás szubsztituens között, a kétszeresen aktivált pozícióban játszódott volna le.¹⁷⁷

A **120** és **122** acetálok THF-ban BuLi-mal végrehajtott lítiálása, majd az aril-lítium kéndioxiddal történő reakciója a **123** intermediereken keresztül a **124** lítium-szulfínát sókat eredményezte, amelyeket szulfuril-kloriddal reagáltatva a megfelelő benzolszulfonil-klorid származékokká alakítottunk (80. ábra). Ezt az oxidatív klórozást és azt követően a reakcióelegy feldolgozását az esetek egy részében a védőcsoport megtartásával tudtuk végrehajtani, így **125** vegyületeket nyertük ki. A 2,3-diklór- és a 4-metoxiszubsztituált **125** köztitermékeket acetohidraziddal reagáltattuk izopropil-alkoholban (IPA), így a **126** szulfonil-acetohidrazonokat kaptuk. Végezetül savas forralással egy-edényes reakcióban játszódott le az acetál védőcsoport eltávolítása, a dezacetilezés, valamint a gyűrűzárás, **106** célvegyületeket eredményezve.

Alternatív eljárást is sikeresen alkalmaztunk: **125** vegyületekből a dioxolán védőcsoport lehasítása tömény kénsavval, kloroformban, szilikagél jelenlétében kevertetve történt.

A kapott 2-formil-benzolszulfonil-kloridokat (**127**) hidrazin-monohidrátal reagáltatva is **106** célvegyületekhez jutottunk (80. ábra).

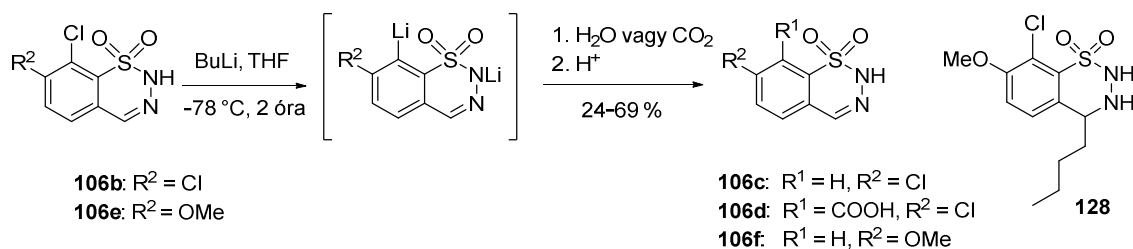


Reagensek és körülmények: (a) HO-(CH₂)₂-OH, toluol, forralás, 6–12 óra, 84–100 %; (b) HO-(CH₂)₂-OH, toluol, forralás, 5 óra, 90 %; vagy HO-(CH₂)₂-OH, MW, 2 óra, 77 %; (c, d) BuLi, THF, –78 °C; (e) SO₂, THF, –78 °C → sz.h., 69–100 % (**120**, ill. **122** vegyületekre számolva); (f) SO₂Cl₂, hexán, –5 és 0 °C között, 1 óra, 74–98 %; (g) 1. lépés: SO₂Cl₂, hexán, –5 és 0 °C között, 1,5 óra; 2. lépés: cc. H₂SO₄, CHCl₃, szilikagél, sz.h., 3 óra, 32–78 % (**124** vegyületre számolva); (h) H₂N-NHAc, IPA, 0 °C → sz.h., 2–12 óra, 76–96 %; (i) cc. H₂SO₄, CHCl₃, sz.h., 20–30 óra, 54–88 %; (j) 10 %-os vizes HCl, forralás; 2,5–3 óra; 56–87 %; (k) N₂H₄·H₂O, THF, sz.h. vagy forralás, 1–2 óra, 20–89 %.

80. ábra. 4-Szubsztituátlan benzotriadin-dioxidok (**106**) szintézise

A 2-(4-klór-fenil)-2-fenil- (77. ábra, **110**, X=4-Cl, Ar=Ph)¹⁷¹ és a 2-(4-klór-fenil)-2-metil-1,3-dioxolán (78. ábra, **115**, R¹=R³=H, R²=Cl)¹⁷² lítiálása során szerzett tapasztalatainkkal ellentétben a 2-(4-klór-fenil)-1,3-dioxolán (**120**, R¹=R³=H, R²=Cl) lítiálása BuLi-mal sikertelennek bizonyult, még akkor is, amikor erélyesebb reakciókörülményeket alkalmaztunk, THF-ban –78 °C-ról +50 °C-ra emelve a lítiálás hőmérsékletét. Következésképpen itt alternatív utat kellett keresnünk. Arra alapozva,

hogy a szulfonamid csoport erős *orto* irányító hatással rendelkezik,^{178,179} megkíséreltük a 8-as helyzetű klóratom lítiumra történő cseréjét a 7,8-diklór-benzotiadiazin-dioxid (**106b**, 81. ábra) molekulában. Valóban, **106b** vegyület BuLi-mal reagáltatva, majd az aril-lítium sót vízzel bontva 69 %-os termeléssel eredményezte a várt **106c** vegyületet. A lítiumsót víz helyett szárazjéggel reagáltatva a 8-karboxi-7-klór származékhoz jutottunk (**106d**), amely alkalmas lehet további funkcionálisálásra.



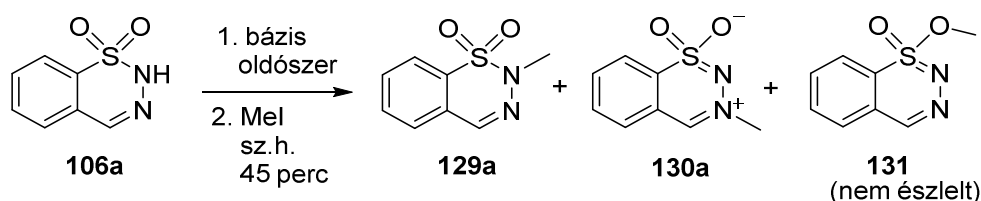
81. ábra. Alternatív eljárás a 2H-1,2,3-benzotiadiazin-1,1-dioxidok (**106**) előállítására

Hasonlóképpen, ha a 8-klór-7-metoxibenzotiadiazin-dioxidot (**106e**) lítiáltuk, majd vízzel reagáltattuk, a 7-metoxi származékhoz (**106f**) jutottunk, amely a 4-metoxi-benzaldehidacetál (80. ábra, **120**, R¹=R³=H, R²=OMe) közvetlen lítiálásával nem állítható elő. Megjegyzendő ugyanakkor, hogy ezt a lítiálást csak alacsony hozammal tudtuk megvalósítani (**106f** hozama: 24 %). Ugyanis ha alacsony hőmérsékleten (–78 °C) dolgoztunk, a kiindulási anyag jelentős hányadát visszanyertük, míg 0 °C-on, a BuLi C=N kettőskötésre történő addíciója következtében a **128** képletű 4-butilszármazék lett a főtermék (81. ábra). Megjegyzendő, hogy analóg (7-MeO csoport helyett 7-Cl atomot tartalmazó) butiladduktum jelenléte ¹H-NMR alapján kis mennyiségben megfigyelhető volt **106b** vegyület lítiálási reakcióját követően, mind víz, mind szárazjég elektrofil alkalmazása esetén, vagyis **106c** és **106d** nyers termékében is.

5.4. 4-Szubsztituátatlan benzotiadiazin-dioxidok redukciós és alkilezési reakciói^{180,181}

Az így előállított 4-szubsztituátatlan benzotiadiazin-dioxidok alkilezését először az aromás gyűrűn szubsztituátatlan alapvegyület (**106a**) metilezésével kíséreltük meg, MeI-dal, DMF oldószerben, *t*-BuOK jelenlétében. A várt, 2-es helyzetben szelektíven lejátszódó metilezés helyett kétkomponensű keveréket kaptunk, amelyben az ismeretlen összetevők 1,7:1 mólarányban voltak jelen (82. ábra). Amennyiben a metilezést THF-ban

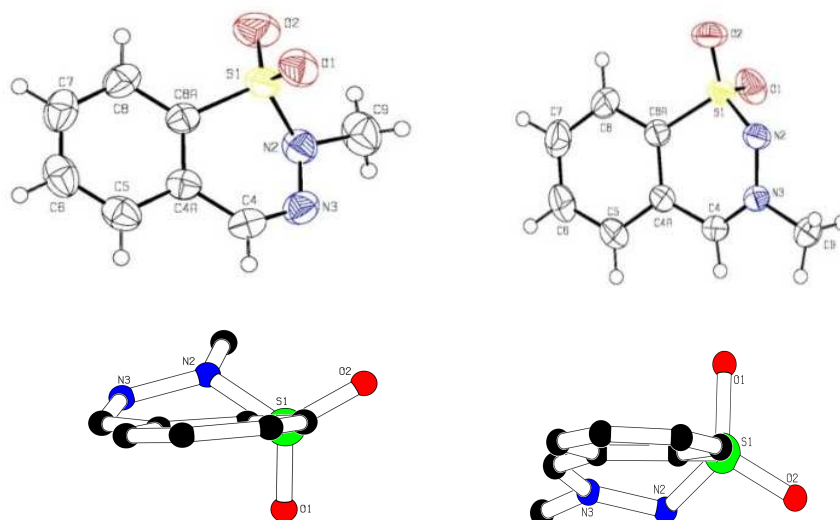
hajtottuk végre, NaH-et használva bázisként, a nyers reakcióelegy ugyanezt a két komponenst tartalmazta, de az előzőtől eltérően, 1:1,5 molarányban. A reakcióelegy feldolgozása során világossá vált, hogy a két komponens egymástól könnyen elválasztható anélkül, hogy kromatográfiás módszert kellene alkalmaznunk, ugyanis jelentősen eltért az oldékonyságuk vízben, valamint szerves oldószerekben. A két kristályos vegyületnek azonos volt a móltömege. Az egyik termék metilcsoportja 3,61 ppm-nél (^1H -NMR) és 35,5 ppm-nél (^{13}C -NMR) adott jelet, ami megfelelt a várt 2-metil szerkezetnek (**129a**, 82. ábra).



bázis	oldószér	mólarány a nyers reakcióelegyben (129a : 130a : 131)	izolált termelés (%)	
			129a	130a
<i>t</i> -BuOK	DMF	1,7 : 1 : 0	39	29
NaH	THF	1 : 1,5 : 0	22	34

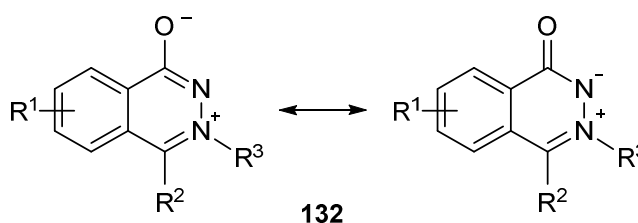
82. ábra. A 4-szubsztituátlan 2H-1,2,3-benzotriadin-1,1-dioxid (**106a**) alkilezésének termékei

Ezzel szemben a másik termék metil jele szignifikánsan eltolódott ($\delta=4,08$ és $52,5$ ppm a ^1H -NMR, illetve ^{13}C -NMR spektrumokban), ami arra utalt, hogy egy erősebb elektronvonzó atomhoz, feltehetőleg egy pozitív töltésű nitrogénhez (**130a**) vagy oxigénhez (**131**) kapcsolódik. A szerkezet igazolásához további NMR vizsgálatokra volt szükség. A metilcsoport és a 4-es helyzetű szénatom között mért többkötéses heteronukleáris korrelációs (^1H - ^{13}C HMBC, heteronuclear multiple bond correlation) NMR, valamint a metilcsoport és a 4-es helyzetű hidrogénatom közötti NOE (nukleáris Overhauser-effektus) mérés a mezoionos **130a** szerkezetet valószínűsítették. A vegyületeknek az MTA Természettudományi Kutatóintézetében¹⁸⁰ felvett egykristály-röntgendiffrakciós felvételei egyértelműen igazolták a **129a** és **130a** szerkezeteket (83. ábra). Megjegyzendő, hogy a **106a** vegyület alkilezési reakcióját gyengébb bázisokkal is elvégeztük (K_2CO_3 /aceton, illetve Et_3N /THF), ezekben az esetekben a *t*-BuOK/DMF rendszerben tapasztaltakhoz hasonló hozamot és termékeloszlást tapasztaltunk.



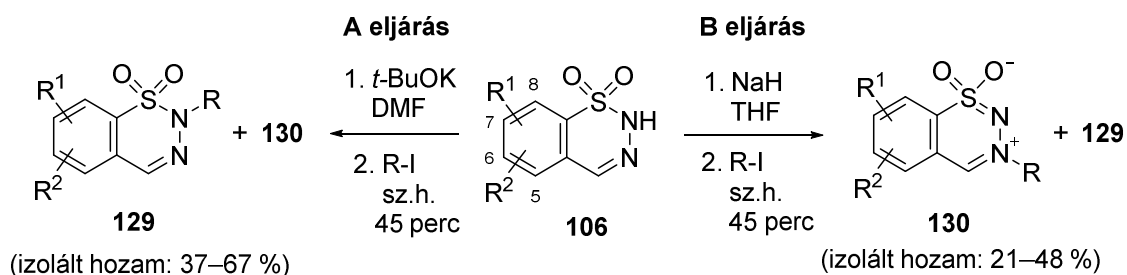
83. ábra. A 129a (balra) és 130a (jobbra) vegyületek szerkezete

A benzotriadiazin-dioxidok körében mezoionos szerkezetről nem tesz említést az irodalom. A legközelebbi analógiát a 2-alkilftalazin-2-ium-4-olát (132, 84. ábra) vegyületcsalád mutatja, mely családban több kutatócsoport leírta ezt a jelenséget, változatos R^1 , R^2 , R^3 szubsztituensekre.¹⁸²



84. ábra. Ftalazonok (132) mezoionos szerkezetei

A 2*H*-1,2,3-benzotriadiazin-1,1-dioxid (106a) alkilezésekor megfigyelt reakciót sikeresen kiterjesztettük az aromás gyűrűn különféleképpen szubsztituált 106b,e,g,h származékokra. Ezekben az esetekben is a *t*-BuOK alkalmazása DMF-ban (A eljárás) a 2-alkil- (129), míg a NaH THF-ban (B eljárás) a 3-alkilszármazékok (130) képződését segítette elő (85. ábra). A két alkilszármazékot minden esetben egyszerű módszerekkel szét tudtuk választani, anélkül, hogy kromatográfiás elválasztást alkalmaztunk volna. Az aromás gyűrűn szubsztituálatlan benzotriadiazin-dioxid (106a) alkilezése MeI helyett EtI-dal a várt 129f és 130f vegyületeket eredményezte.

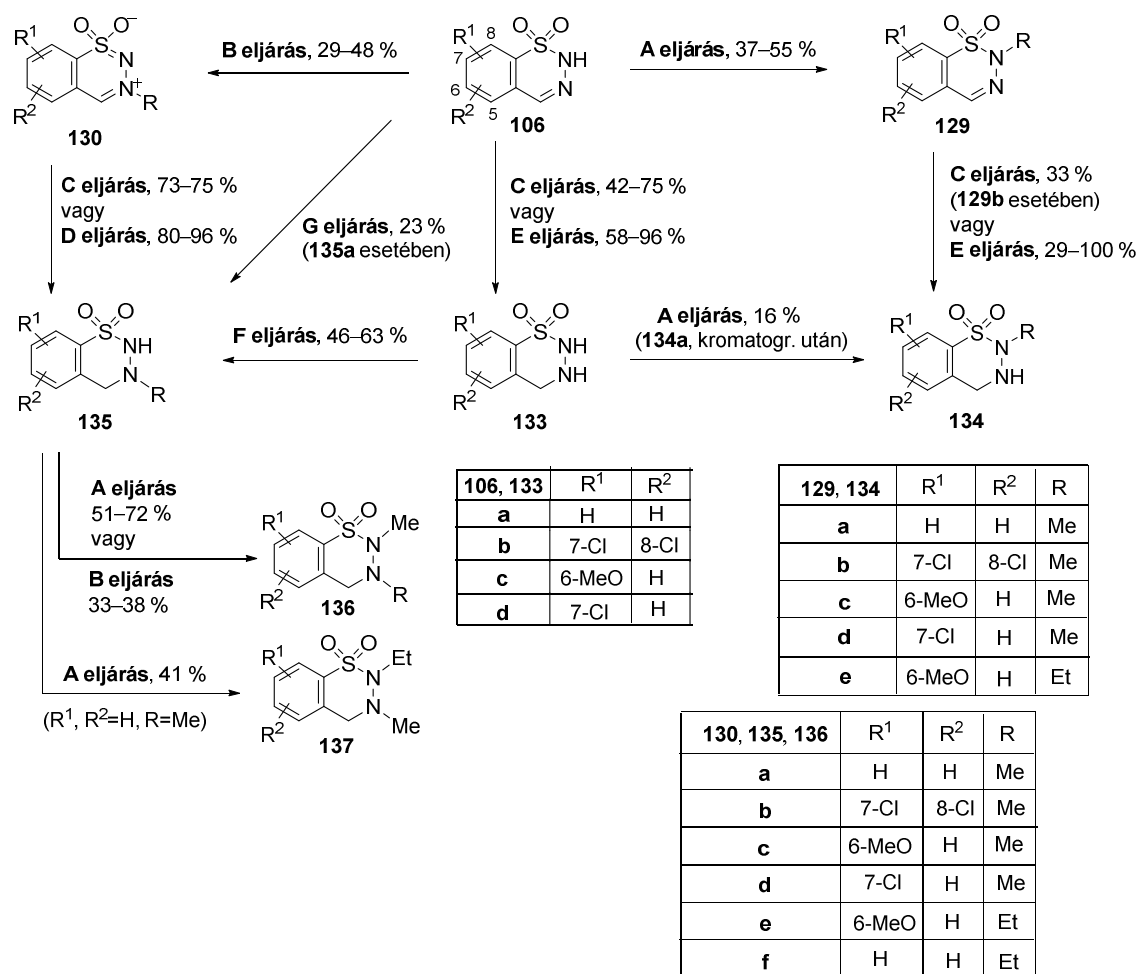


106	129, 130	R	R ¹	R ²
a	a	Me	H	H
b	b	Me	7-Cl	8-Cl
e	c	Me	7-MeO	8-Cl
g	d	Me	6-MeO	H
h	e	Me	7-Cl	H
a	f	Et	H	H

85. ábra. 4-Szubsztituátlan benzotriadin-dioxidok (**106**) alkilezési reakciói

A továbbiakban a **129** és **130** képletű vegyületek telítésével és a 2-es, illetve 3-as helyzetben vagy mindkettőben alkilezett telített vegyületek előállításával foglalkoztunk. Célunk annak megállapítása volt, milyen sorrendben és milyen módszerrel érdemes a telítést és alkilezést elvégeznünk (86. ábra).¹⁸¹ A **106a** vegyületet sikertelenül próbáltuk 10 bar nyomáson Pd/C katalizátor jelenlétében katalitikusan hidrogéneezni **133a** vegyületté. Ugyanakkor **106a** és az *N*(3)-alkil vegyületek (**130**) PtO₂ katalizátorral (**C eljárás**) a legtöbb esetben elfogadható termeléssel eredményezték a megfelelő telített származékokat (**133**, ill. **135**). Meglepő módon a **129a** 2-metilszármazékot egyáltalán nem, a **129b** vegyületet pedig csak nagyon alacsony termeléssel (33 %) sikerült redukálni hasonló körülmények között.

Tapasztalataink alapján a hidrides redukció hatékony eljárásnak bizonyult a C=N kettőskötés telítésére a **106**, a **129** és a **130** vegyületcsaládoknál, 3,4-dihidroszármazékokat (**133**, **134** és **135**) eredményezve. Ha a mezoionos szerkezetű **130** vegyületeket nátrium-tetrahidridoboráttal (NaBH₄) redukáltuk metanolban (**D eljárás**), jó termeléssel nyertük ki a várt **135** telített termékeket. Ezzel szemben **106**, illetve **129** vegyületek átalakítása a megfelelő **133**, illetve **134** vegyületekké sokkal erélyesebb reakciókörülményeket igényelt: a NaBH₄ reagenssel trifluorecetsav (TFA) és CH₂Cl₂ elegyében végzett redukció (**E eljárás**) a 2-es helyzetben szubsztituátlan (**133**) és a 2-alkilezett (**134**) származékok teljes sorozatát szolgáltatta.



Reagensek és körülmények: **A eljárás:** *t*-BuOK, MeI vagy EtI, DMF, sz.h., 45–75 perc. **B eljárás:** NaH, MeI vagy EtI, THF, sz.h., 45 perc–3 óra. **C eljárás:** H₂/PtO₂, AcOH (**129b** esetén) vagy THF+AcOH, 10 bar, sz.h. **D eljárás:** NaBH₄, MeOH, sz.h., 1–5 óra. **E eljárás:** NaBH₄/TFA, CH₂Cl₂, 0–5 °C, 1 óra. **F eljárás:** CH₂O, H₂/Pd/C, AcOH, 10 bar, sz.h. **G eljárás:** CH₂O, H₂/PtO₂, AcOH, 10 bar, sz.h.

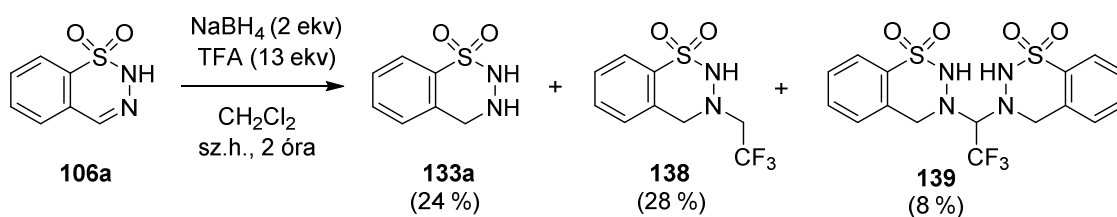
86. ábra. Benzotiadiazin-dioxid származékok redukciós és alkilezési reakciói

A továbbiakban a 3,4-telített **133** vegyületek alkilezési reakcióit vizsgáltuk (86. ábra). Célunk 2-alkil- (**134**), 3-alkil- (**135**) és 2,3-dialkilszármazékok (**136**, **137**) szintézise volt. Valamennyi próbálkozásunk, hogy **133a** vegyületet a 2-es helyzetben, DMF-ban MeI-dal *t*-BuOK jelenlétében különféle reakciókörülmények között szelektíven monoalkilezzük, sikertelennek bizonyult. Végül a **133** vegyületeket a 3-as helyzetben redukzív alkilezéssel sikerült metileznünk. Amikor az említett vegyületeket hidrogén atmoszférában Pd/C katalizátor jelenlétében paraformaldehiddel reagáltattuk (**F eljárás**), közepes termeléssel ugyan, de a várt 3-metilszármazékokat (**135**) kaptuk. A **135a** vegyületet redukatív alkilezéssel közvetlenül **106a** származékból is sikerült egy-edényes reakcióban

(**G eljárás**) előállítanunk. Ez utóbbi esetben viszont PtO_2 katalizátort kellett alkalmaznunk, és csak alacsony termelést (23 %) értünk el.

A 2,3-dialkilszármazékok közül a **136a** vegyületet először **134a** 3-as helyzetben való metilezésével akartuk előállítani (86. ábra). A **133** vegyületek **135** származékokká történő átalakításánál sikeresen alkalmazott redukzív alkilezési módszerrel (**F eljárás**) azonban nem jártunk sikerrel. Ugyanakkor **135** vegyületeket elfogadható termeléssel tudtuk **136** dialkilszármazékokká alakítani, MeI-dal DMF-ban *t*-BuOK jelenlétében (**A eljárás**). Az átalakítás a **B eljárással** is kivitelezhető volt, de lényegesen alacsonyabb hozammal. Összességében elmondható, hogy a **136** és **137** dialkilszármazékok előállításánál az alkilcsoportot először a **133** kiindulási anyag 3-as helyzetébe kell beépíteni.

Tettünk néhány további érdekes megfigyelést **106a** vegyület NaBH_4 reagenssel TFA és CH_2Cl_2 elegyében végzett redukciójával kapcsolatban. Ha **106a** vegyületet 2 ekv NaBH_4 -tal nagy feleslegben (13 ekv) használt TFA jelenlétében szobahőmérsékleten reagáltattuk, többkomponensű termékelegy képződött, amely a várt **133a** mellett az *N*(3)-(2,2,2-trifluoretil) származékot (**138**) és a **139** aminált is tartalmazta (87. ábra), 1,9 : 2,4 : 1 molarányban (^1H -NMR alapján). A három komponenst tisztán 24, 28, illetve 8 %-os termeléssel, kromatográfiás módszerrel sikerült kinyerni. 2,2,2-Trifluoretilcsoport bevitele különböző típusú aminok nitrogénatomjára TFA reagenssel, NaBH_4 vagy LiAlH_4 jelenlétében (**138** vegyület képződésének analógiájára) az irodalomban ismert folyamat.¹⁸³ Ismereteink szerint azonban **139** vegyülethez hasonló aminál képződését redukzív körülmények között TFA és amin reakciójában még nem írták le. A **133a** vegyületre nézve a legnagyobb szelektivitást akkor sikerült elérnünk, amikor csak 1 ekv redukálószerrel használtunk és a redukciót 0–5 °C-on (86. ábra, **E eljárás**) végeztük. Ilyen körülmények között a reakcióelegyben a **139** melléktermék nem volt kimutatható, és **133a** telített származékot 58 %-os termeléssel nyertük ki a nyerstermék átkristályosításával. A **138** és **139** termékek keletkezésének lehetséges mechanizmusára publikációnkban javaslatot tettünk.¹⁸¹



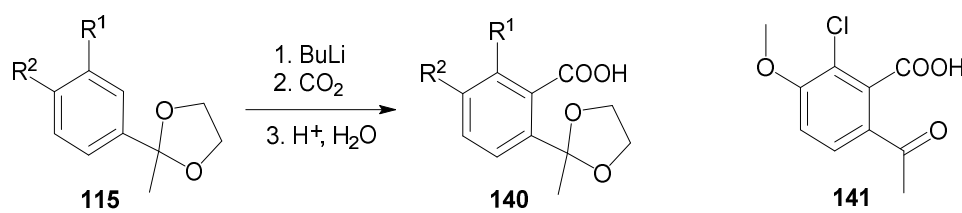
87. ábra. A NaBH_4/TFA reagenssel végzett redukció termékei

5.5. 4-Metil-benzotiadiazin-dioxidok előállítási lehetőségeinek további vizsgálata: 2-aryl-2-metil-1,3-dioxolánok lítiálási reakcióinak tanulmányozása¹⁸⁴

A 4-szubsztituátlan benzotiadiazin-dioxidok fent részletezett reakcióinak kidolgozását követően kutatómunkánkat a 4-metil analogonok előállításának, illetve acilezési és átrendeződési reakcióinak vizsgálatával folytattuk.

A 4-metilszármazékokhoz vezető úton két, a benzolgyűrűn egyszeresen (**115a**) vagy kétszeresen (**115b**) klóratommal szubsztituált acetofenon-ketál BuLi-mal történő lítiálását és a kapott lítium só kén-dioxiddal reagáltatását az Egis kutatói korábban elvégezték (78. ábra).¹⁷² Ugyanezek a vegyületek lítiálás után szén-dioxiddal reagáltatva is jó hozammal adták a ketálcsoporthoz képest *orto* helyzetben karboxilett terméket (88. ábra táblázata, 1–2. sor).¹⁷² Elhatároztuk, hogy a lítiálási lépést alaposabban is tanulmányozzuk, egyrészt az aromás gyűrűn változatosan helyettesített származékokra kiterjesztve, másfelől BuLi mellett *N,N,N',N'',N''*-pentametildietiléntriámmal (PMDTA) komplexált BuLi-ot (BuLi/PMDTA) is alkalmazva lítiálószerként. Modellreakcióinkhoz nem a benzotiadiazin váz kialakításához szükséges kén-dioxidot, hanem gyakorlati megfontolásokból szárazjeget használtunk elektrofilként. Kutatásunkhoz kiindulási anyagként az aromás gyűrűn klóratomot és/vagy metoxicsoportot tartalmazó acetofenon-ketálokat (**115**, 88. ábra) használtunk.

A dioxolán funkcióhoz képest *meta* helyzetben metoxicsoportot tartalmazó **115d,g,i** vegyületek lítiálása BuLi-mal dietil-éterben 0 °C-on a metoxi- és a ketálcsoportok közös *orto* helyzetébe történt, amint azt a szárazjeges kezelés után kapott **140** karbonsav típusú termékek bizonyítják. A **115f** *para*-metoxiketál nem reagált BuLi-mal ilyen körülmények között.



115, 140	R ¹	R ²	Reakciókörülmények	140 hozam (%)
a	Cl	Cl	THF; 1,6 ekv BuLi; -78 °C; 2 óra	91 ¹⁷²
b	H	Cl	THF; 1,6 ekv BuLi; 0 °C; 2 óra	91 ¹⁷²
d	MeO	H	dietil-éter; 1,6 ekv BuLi; 0 °C; 4 óra	77
e	Cl	H	THF; 1,6 ekv BuLi; -78 °C; 2 óra	74
f	H	MeO	dietil-éter; 1,3 ekv BuLi; 0 °C; 2 óra	nincs reakció
g	MeO	Cl	dietil-éter; 1,6 ekv BuLi; 0 °C; 2 óra	85
h	Cl	MeO	THF; 1,6 ekv BuLi; -78 °C; 2 óra	59 ^a
i	MeO	MeO	dietil-éter; 1,5 ekv BuLi; 0 °C; 1 óra	53 ^b

^a Ketonként (**141**) kinyerve.

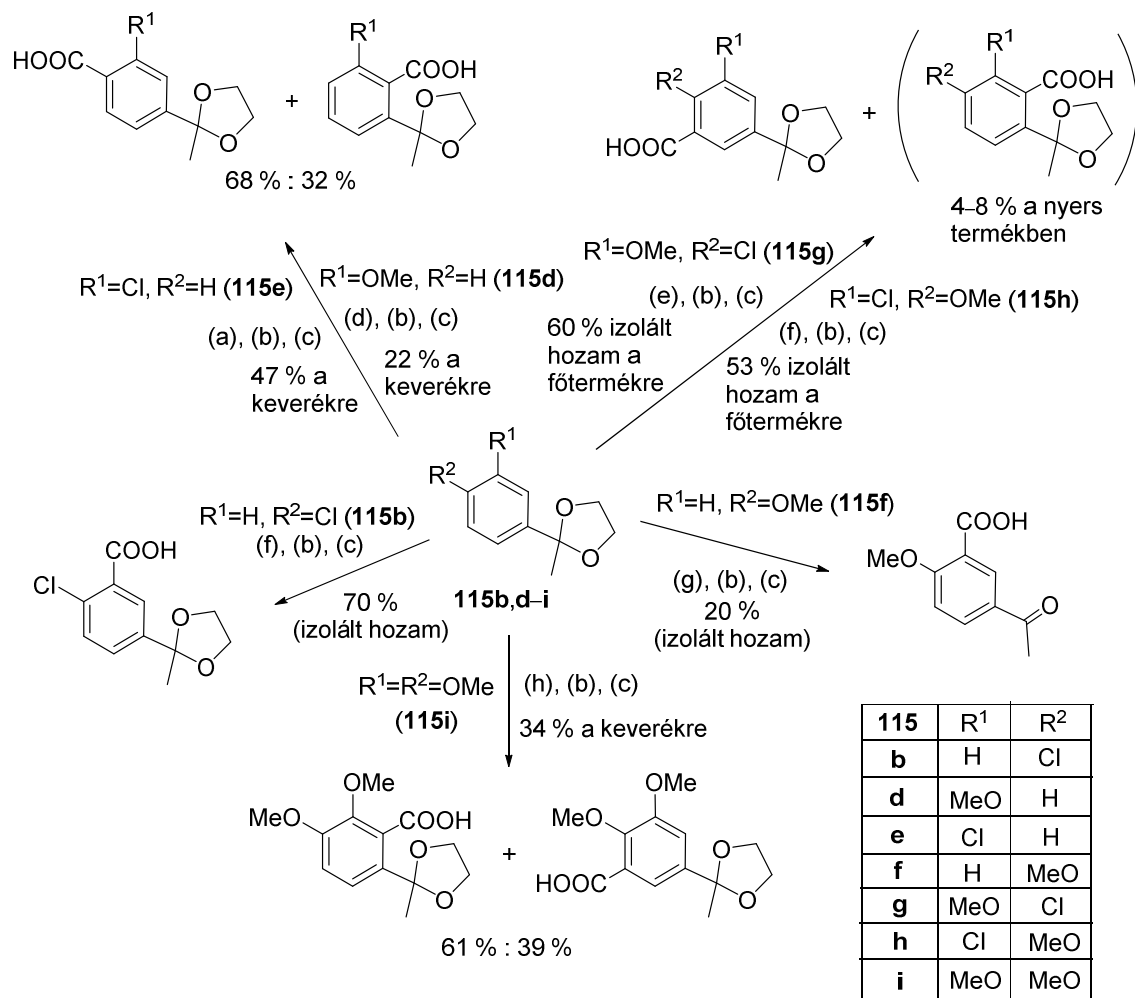
^b Sósavas helyett citromsavas feldolgozás.

88. ábra. Acetofenon-ketálok (**115**) lítiálása BuLi-mal a ketálcsoport *orto* helyzetébe

A *meta*-klórketálok (**115e,h**) BuLi-mal történő lítiálását -78 °C-on végeztük, hogy az arin típusú melléktermék képződését elkerüljük. A **115e** *meta*-klór- és a **115h** *meta*-klór-*para*-metoxi származék esetén a lítiálás a ketálcsoport és a klóratom közötti szénatomon történt, amint azt **140e** és **141** karbonsavak képződése igazolta. A **115h** származék reakcióelegyének szokásos, vizes-sósavas feldolgozása során a ketálcsoport részben hidrolizált, ezért a ketál hidrolízisét teljessé téve nyertük ki **141** acetilszármazékot.

Ezt követően elvégeztük a **115b,d-i** vegyületek lítiálását BuLi helyett BuLi/PMDTA reagenssel is, különböző körülmények között. A szárazjeges kezelés után kapott eredményeket a 89. ábra foglalja össze. Az egyes reakciókat publikációnkban részletesen elemeztük.¹⁸⁴ Általánosságban elmondható, hogy PMDTA komplexálószer jelenlétében nem a funkciós csoportoknak a BuLi koordinációján alapuló *orto*-irányító hatása érvényesül elsősorban, hanem az aromás protonok savassága és a szterikus hatások válnak döntő tényezővé a lítiálás helyének meghatározásában. A ketálcsoport *meta* helyzetében metoxi vagy klór szubsztituenst tartalmazó **115d,e,g,h** származékok esetében főtermékként a ketálcsoporttal nem közös *orto* helyzetben helyettesített termékek

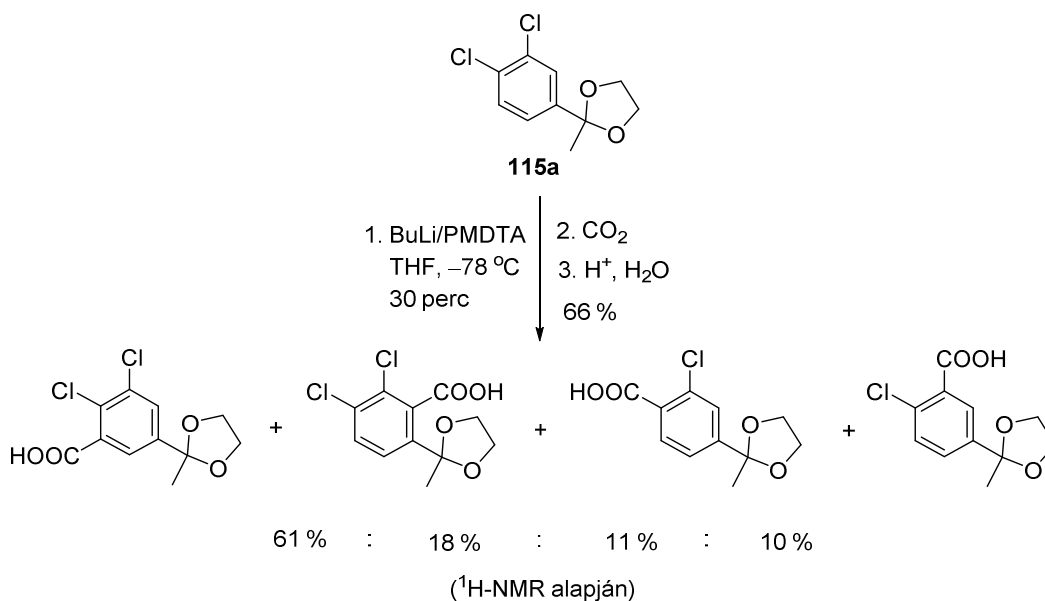
keletkeztek, a közös *orto* helyzetben szubsztituált melléktermékek mellett. A **115i** 3,4-dimetoxiszármazék esetében a közös *orto* helyzetben helyettesített termékből keletkezett több. A **115b** *para*-klór- és a **115f** *para*-metoxi-ketál esetében csak a klóratom, illetve a metoxicsoport *orto* helyzetében szubsztituált származékokat kaptunk.



Reagensek és körülmények: (a) THF; 1,6 ekv BuLi/PMDTA; -78 °C, 30 perc; (b) szárazjég; (c) H⁺/H₂O; (d) dietil-éter; 1,6 ekv BuLi/PMDTA; 0 °C, 25 perc; (e) THF; 1,6 ekv BuLi/PMDTA; -78 °C, 20 perc; (f) THF; 1,6 ekv BuLi/PMDTA; -78 °C, 60 perc; (g) dietil-éter; 1,6 ekv BuLi/PMDTA; 0 °C, 40 perc; (h) dietil-éter; 1,6 ekv BuLi/PMDTA; 0 °C, 30 perc.

89. ábra. Acetofenon-ketálok (**115b,d-i**) lítiálása BuLi/PMDTA reagenssel

A benzolgyűrűn 3,4-diklór helyettesített dioxolán (**115a**) esetén a kép még összetettebb volt, a 66 %-os hozammal kinyert termékkeverékben négy fő komponens volt azonosítható. Itt ugyanis a két regioizomer termék keletkezésén túlmenően az egyik, illetve másik klóratom karboxilcsoportra történő lecserélődését is tapasztaltuk (90. ábra).



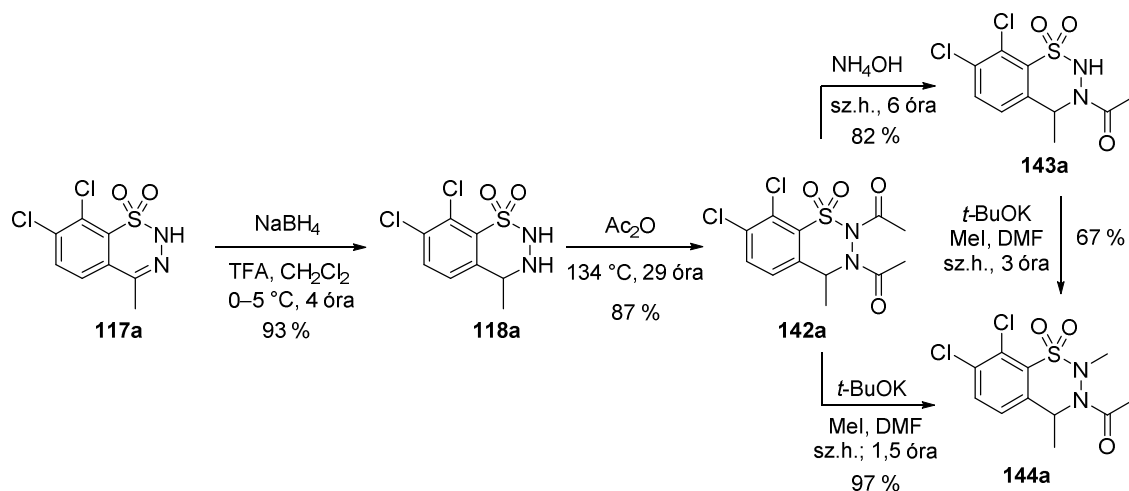
90. ábra. A 3,4-diklórszármazék (**115a**) lítiálása BuLi/PMDTA reagenssel

Összefoglalva elmondható, hogy a 4-metil-benzotiadiazin-dioxidok közvetlen prekursorait, az *orto*-klórszulfonilezett acetofenon-ketálokat célszerűen a megfelelő ketálokból BuLi-mal történő *orto*-lítiálást követő klórszulfonálással állíthatjuk elő.¹⁸⁴ A BuLi/PMDTA reagens azokban az esetekben, ahol regioszelektív lítiálás történik (pl. **115b**), alkalmas lehet új szubsztitúciós mintázatú acetofenon-ketálok előállítására, de nem alkalmazható hatékonyan benzotiadiazin-dioxid prekursorok előállítására.

5.6. 4-Szubsztituálatlan és 4-szubsztituált benzotiadiazin-dioxidok acilezési és átrendeződési reakciói¹⁸⁵

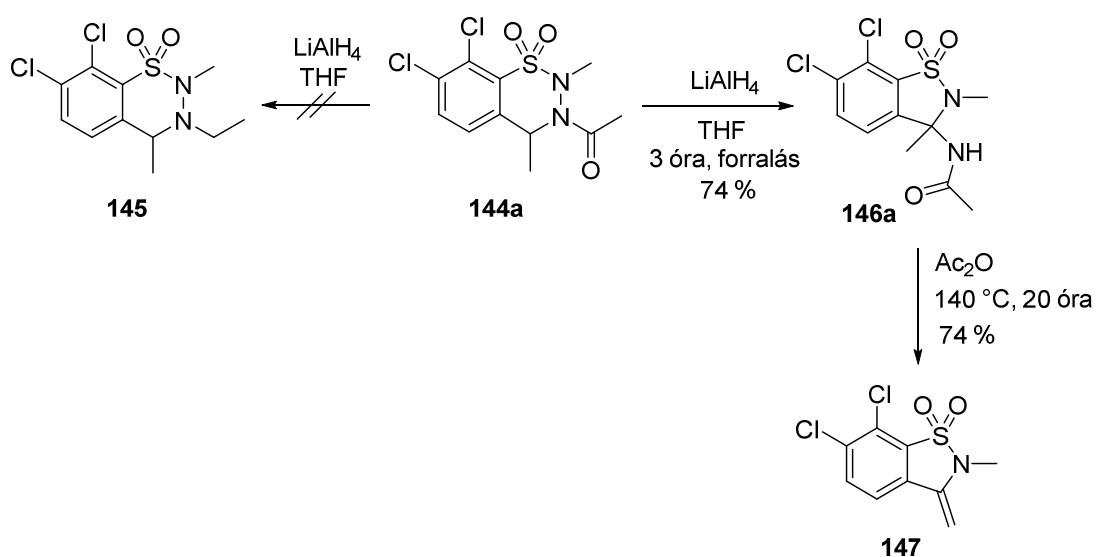
Visszatérve a 78. ábrán vázolt irodalmi szintézisúthoz, előállítottuk a kedvező farmakológiai eredményeket mutató 7,8-diklór-4-metil származékot (**117a**). Ennek redukciója (NaBH₄/TFA) a 3,4-telített származékhoz (**118a**) vezetett (91. ábra). A **118a** vegyületet ecetsav-anhidridben jó termeléssel alakítottuk át **142a** 2,3-diacetil-származékká. A 2-acetilcsoport szelektíven eltávolíthatónak bizonyult vizes NH₃ oldattal, a 3-acetilszármazékot (**143a**) eredményezve, melynek metil-jodidos alkilezése a 3-acetil-2-metil vegyületet (**144a**) adta. Meglepő módon azonban **144a** vegyületet jobb hozammal lehetett közvetlenül a diacetil-származékból (**142a**) megkapni, *t*-BuOK és MeI alkalmazásával. Úgy tűnik, hogy a reakcióhoz a DMF-ban található nyomnyi mennyiségű

víz is elegendő, hogy *in situ* hidroxidionok keletkezzenek, amelyek a 2-es helyzetű dezacetilezést katalizálják.

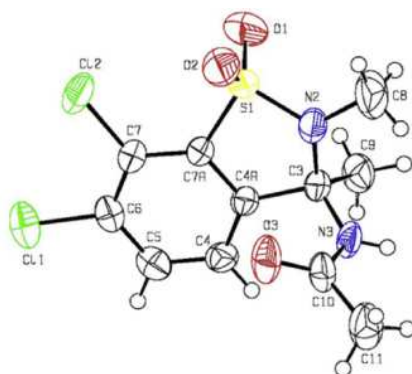


91. ábra. A 3-acetil-7,8-diklór-2,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-1,2,3-benzotiadiazin-1,1-dioxid (**144a**) előállítása

Megkíséreltük a **144a** vegyület 3-as helyzetű acetilcsoportját lítium-tetrahidrido-alumináttal (LiAlH₄) THF-ban etilcsoporttá redukálni, de a reakcióban meglepő módon nem **145** vegyület keletkezett, hanem gyűrűszűkülés történt, amelynek során **146a** 1,2-benzizotiazol-dioxidhoz jutottunk (92. ábra). Szerkezetét egykristály-röntgendiffrakciós felvétellel is igazoltuk (93. ábra), melegítése ecetsav-anhidriddel az exo kettőskötéses **147** vegyületet eredményezte.

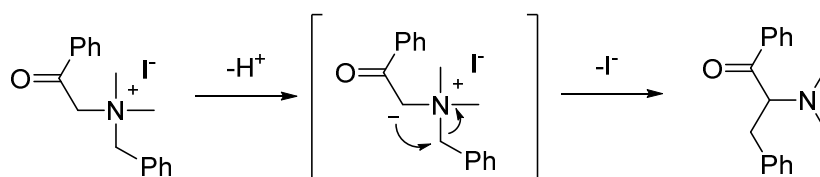


92. ábra. A 3-acetil-2-metil származék (**144a**) gyűrűszűkülési reakciója



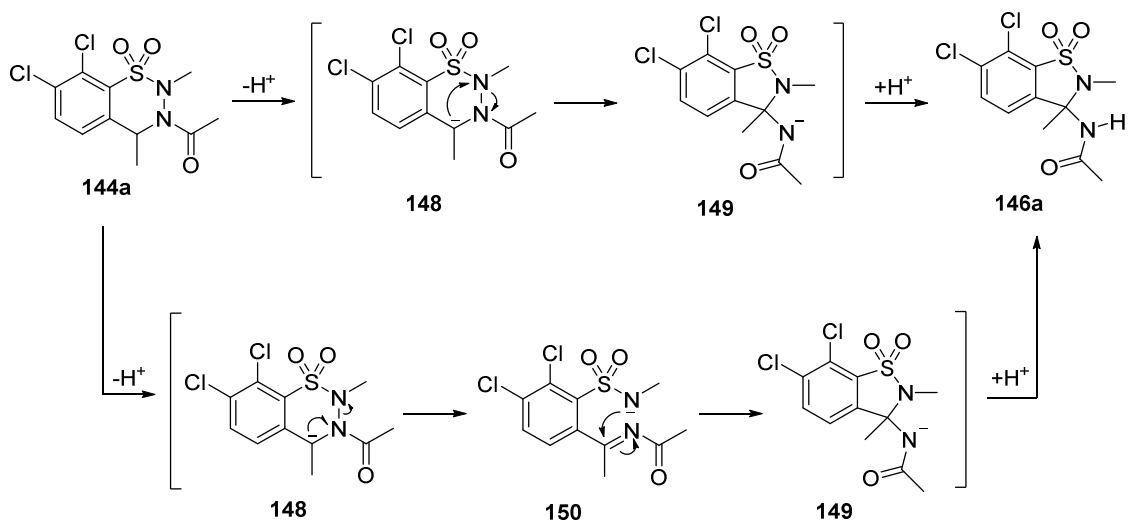
93. ábra. A **146a** gyűrűszűkült vegyület szerkezete

A tapasztalt gyűrűszűkülési reakció (**144a** → **146a**) a Stevens-átrendeződéssel mutat analógiát, amelyben a nirogénatomhoz képest α -pozícióban lévő szénatomon deprotonálódás történik, és az így létrejövő köztitermék [1,2]-alkilvándorlást szenved (94. ábra).¹⁸⁶



94. ábra. A klasszikus Stevens-átrendeződés

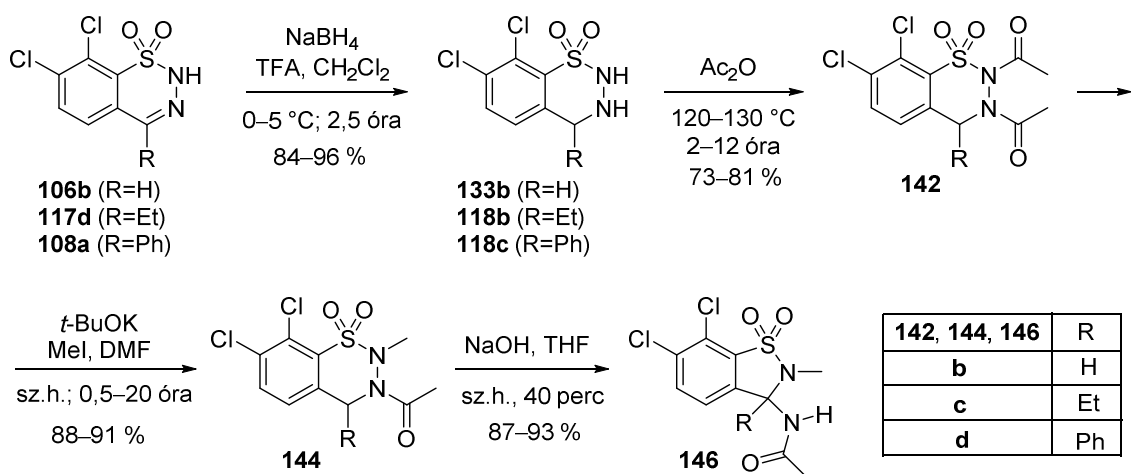
Tudomásunk szerint az 1,2,3-benzotiadiazinok 1,2-benzizotiazolokká történő átrendeződése nem volt ismert az irodalomban. A klasszikus Stevens-átrendeződéssel ellentétben a mi esetünkben nem szén-szén, hanem szén-nitrogén kötés alakul ki. A benzotiadiazin gyűrűszűkülés mechanizmusára két javaslatunk van (95. ábra). A Stevens-átrendeződéssel analóg módon mindkét esetben első lépésben bázis hatására **144a** vegyületből a benzotiadiazin benzil helyzetében történő deprotonálódással képződik egy karbanion (**148**). Az egyik lehetőség szerint koncertikusan, az *N*(2)-re történő nukleofil támadás és az egyidejű N–N kötéshasadás során alakul ki **146a** gyűrűszűkült termék deprotonált formája (**149**), majd ebből protonfelvétellel a **146a** termék. A másik eshetőség, hogy először az *N*(2)–*N*(3) kötés hasad, kialakul az acilimin-intermedier (**150**), amely intramolekuláris Michael-addícióval záródik gyűrűbe, **149** aniont, majd protonfelvétellel **146a** gyűrűszűkült terméket eredményezve. A lehetséges mechanizmusok reakcióenergetikai számításai folyamatban vannak, 7,8-diklór helyett más szubsztitúciós mintázatú kiindulási anyagokra is.



Bázis	Oldószer	Reakciókörülmények	146a hozam (%)
LiAlH ₄ (6 ekv)	THF	3 óra, forralás	74
NaOH oldat (36,5 %)	MeOH	5 perc, 70 °C	85
<i>t</i> -BuOK (2 ekv)	THF	45 perc, sz.h.	90
szilárd NaOH (2 ekv)	THF	40 perc, sz.h.	90

95. ábra. A 3-acetil-2,4-dimetil származék (**144a**) aza-Stevens típusú gyűrűszűkülésének javasolt mechanizmusai és hozamai

A **144a** → **146a** gyűrűszűkülés során az első elemi lépés a deprotonálódás a benzil helyzetű szénatomon. Mivel a fent leírtak szerint a LiAlH₄ nem redukálószerként, hanem bázisként viselkedett, a reakciót elvégeztük más bázisok jelenlétében is: NaOH-dal metanolos-vizes oldatban, *t*-BuOK-tal THF-ban és szilárd NaOH-dal THF-ban. Minden esetben jó (74–90 %) termeléssel izoláltuk a terméket (95. ábra). Ezt követően az átrendeződést kiterjesztettük a 4-es helyzetben Me helyett más szubsztituenseket (H, Et, Ph) hordozó vegyületekre is, így szilárd NaOH jelenlétében kiváló termeléssel jutottunk **146b–d** vegyületekhez (96. ábra).

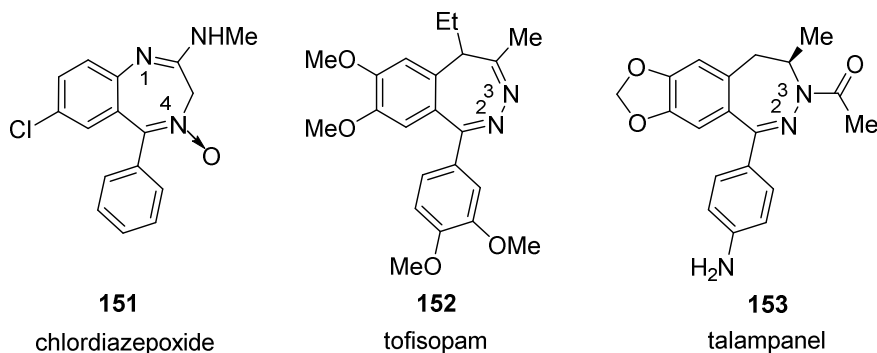


96. ábra. A 4-es helyzetben szubsztituátlan (**144b**), illetve 4-etil (**144c**) és 4-fenil (**144d**) helyettesített 3-acetilszármazékok előállítása és gyűrűszűkülési reakciója

6. Benzotiadiazepin-dioxidok előállítása és reakcióik vizsgálata

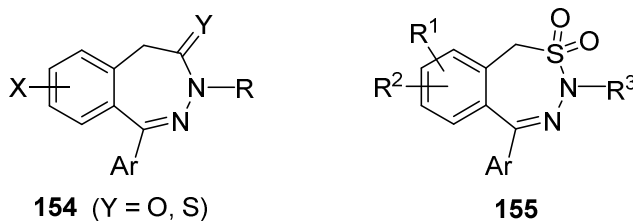
6.1. A benzotiadiazepin-dioxidok előállítására irányuló kutatómunka célkitűzései

A benzodiazepin vázas vegyületek a központi idegrendszerre ható gyógyszerek kiemelkedően fontos csoportját alkotják. Első képviselőjük, a chlórdiazepoxide (**151**, 97. ábra) az 1,4-benzodiazepinek köréből került ki, a Hoffmann-La Roche cég 1960-ban hozta forgalomba. Nem sokkal később magyar kutatóknak köszönhetően¹⁸⁷ megszületett az újonnan felfedezett 2,3-benzodiazepinek közül az első gyógyszer, a tofisopam (**152**), amelyet az Egis Gyógyszergyár (akkori nevén EGYT) 1975-ben hozott piacra. A 2,3-benzodiazepinek további vizsgálata során a budapesti Gyógyszerkutató Intézetben felfedezték, hogy a vegyületcsalád egyes tagjai (kiemelkedő képviselőjük a talampanel, **153**) alkalmasak lehetnek agyi érelzáródás vagy baleseti sérülés következményeként kialakuló oxigénhiányos állapot által okozott agyi károsodás kivédésére.¹⁸⁸



97. ábra. Gyógyszerek (**151**, ill. **152**) és gyógyszerjelölt (**153**) 1,4-, illetve 2,3-benzodiazepin vázzal

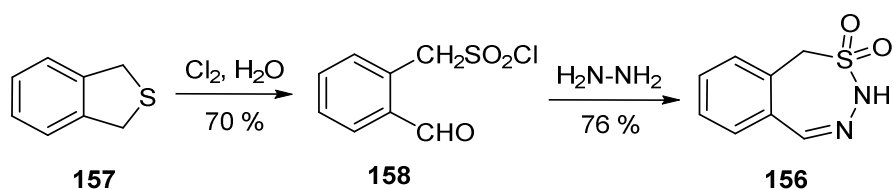
Olasz kutatók a magyar sikereken felbuzdulva jelentős gyógyszerkémiai kutatómunkát végeztek a 2,3-benzodiazepin-4-onok és -tionok (**154**, 98. ábra) területén.¹⁸⁹ Fontosnak láttuk, hogy tovább folytassuk a 2,3-benzodiazepin-ekkel szerkezeti rokonságban álló vegyületek kutatását. Gyógyszerkémiai megfontolások alapján elhatároztuk, hogy szintézist dolgozunk ki a várhatóan központi idegrendszerre ható, rokon szerkezetű 5-aril-1,3-dihidro-2,3,4-benzotiadiazepin-2,2-dioxidok (**155**) előállítására.



98. ábra. A kutatásunk számára analógiaként szolgáló 2,3-benzodiazepin-4-onok és -tionok (**154**), illetve a célvegyületeink (**155**)

6.2. Az 1,3-dihidro-2,3,4-benzotiadiazepin-2,2-dioxid irodalomból ismert előállítási módszere

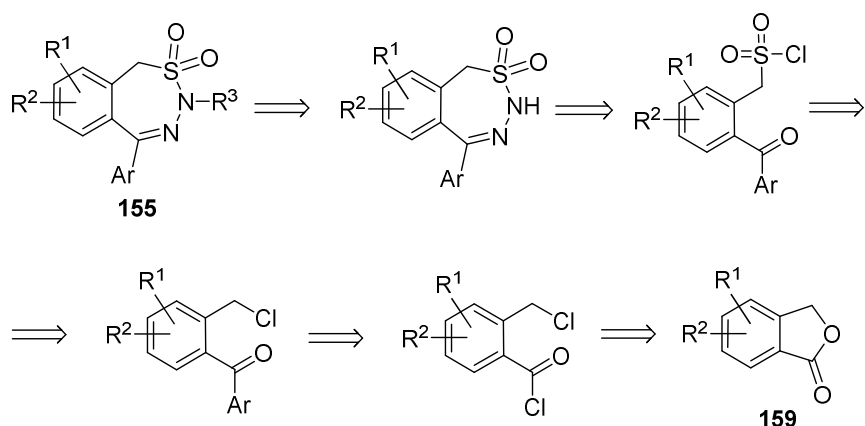
Az 1,3-dihidro-2,3,4-benzotiadiazepin-2,2-dioxid (benzotiadiazepin-dioxid) vegyületcsaládnak (**155**) egyetlen képviselője, maga az 5-ös helyzetben is szubsztituátlan alapváz (**156**) ismert az irodalomban, ezt a vegyületet „heterociklusos szulfonhidrazonok” reakcióinak tanulmányozására állították elő 1971-ben (99. ábra).^{166c} 1,3-Dihidrobenczo[*c*]tiofén (**157**) elemi klórral történő reakciójával (2-formilfenil)metánszulfonil-kloridot (**158**) nyertek, amely hidrazinnal reagáltatva adta **156** vegyületet. A reakciósor azonban **157** vegyület aromás gyűrűn szubsztituált származékainak hiányában és az elemi klór nehézkes alkalmazhatósága miatt nem terjeszthető ki rokon származékok előállítására.



99. ábra. A benzotiadiazepin-dioxid alapváz (**156**) irodalmi előállítása

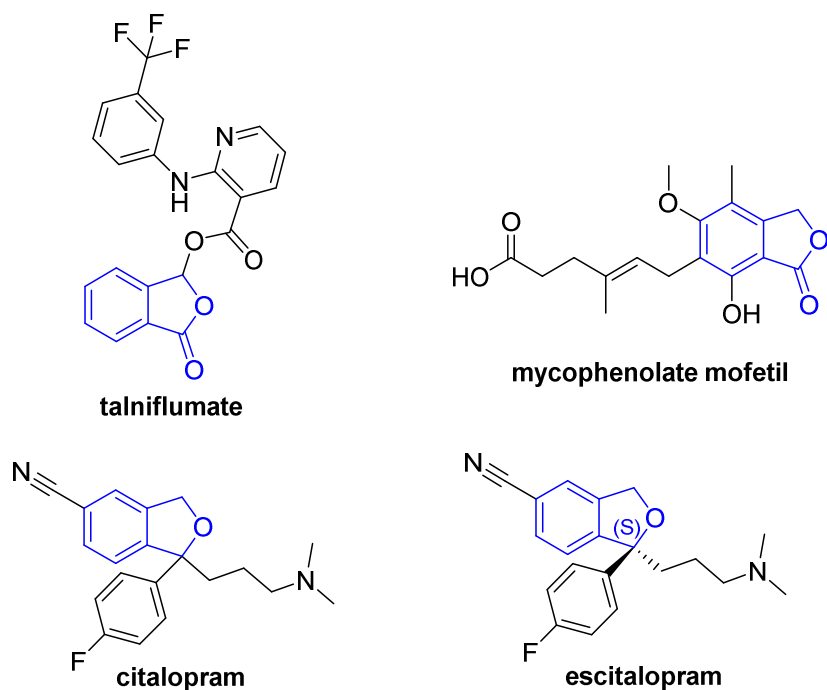
6.3. A ftalid kulcsintermedierek irodalomból ismert előállítási módszerei

A célvegyületek (**155**) retroszintetikus elemzése (100. ábra) alapján a megfelelő 2-benzofurán-1(3*H*)-onok (ftalidok, **159**) tűntek alkalmas kiindulási anyagoknak.



100. ábra. A célvegyületek (155) retroszintetikus elemzése

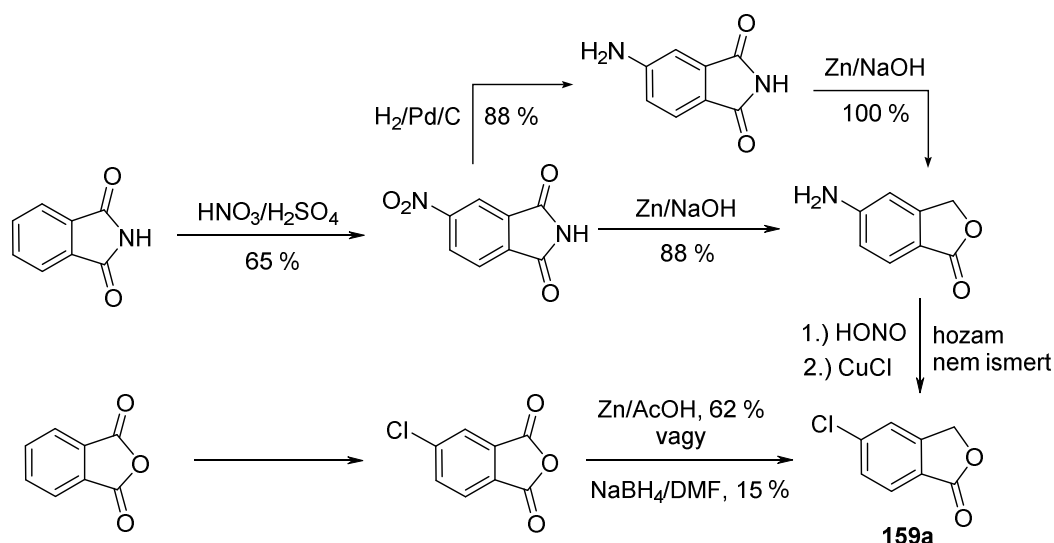
A ftalidváz gyakran előfordul gyógyszerjelöltek és gyógyszerek szerkezeti elemeként. Ezt alátámasztja a számos ftalid származék, amely világszerte preklinikai fejlesztési fázisban van, valamint két jelenleg is forgalomban lévő gyógyszer: az artritisz ellenes talniflumate^{190,191} és az immunszuppresszív hatású mycophenolate mofetil (101. ábra).^{192,193} Ezen túlmenően az 5-szubsztituált ftalidokat köztiterméként a „blockbuster” antidepresszáns citalopram^{194,195} és optikailag aktív formája, az escitalopram¹⁹⁶ gyártása során is felhasználják.



101. ábra. Ftalidváz, illetve ftalid köztiterméken keresztül előállítható gyógyszerek

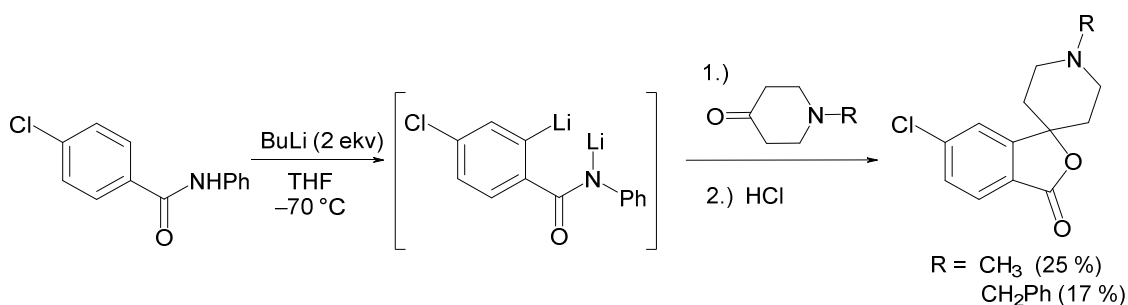
Az egyik képviselő, az 5-klórftalid (**159a**) előállítására ismert klasszikus, de kis összhozamú módszerek ftálimidet vagy ftálsavanhidridet alkalmaznak kiindulási

anyagként. Ezekből az aromás gyűrű szubsztitúciójával, az elsődlegesen bevezetett szubsztituens átalakításával, és a két karbonilcsoport egyikének szelektív redukciójával kapják **159a** célvegyületet (102. ábra).¹⁹⁷

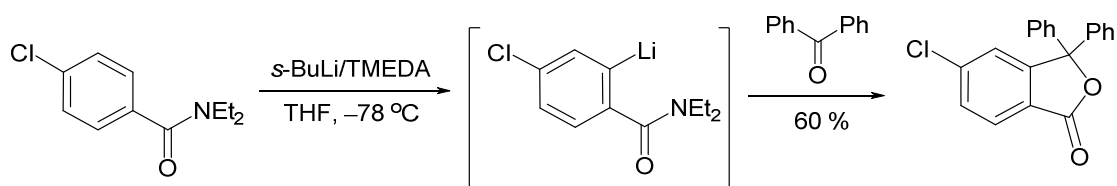


102. ábra. 5-Klórftalid (**159a**) előállítása ftálimidből vagy ftálsavanhidridből

Alternatív megoldást jelenthet a megfelelő *para*-klórbenzoesav-származékok irányított *orto*-lítálásán alapuló szintézis. Az irodalomban ismertetett módszerek közül az *N*-fenilbenzamidok (103. ábra) esetén a leírt alacsony hozamok,¹⁹⁸ míg az *N,N*-dietilbenzamidok esetén (104. ábra) az iparban kerülendő *s*-BuLi reagens alkalmazása¹⁹⁹ tántorított minket el attól, hogy ezeket a módszereket válasszuk.



103. ábra. 4-Klór-*N*-fenilbenzamid lítálása

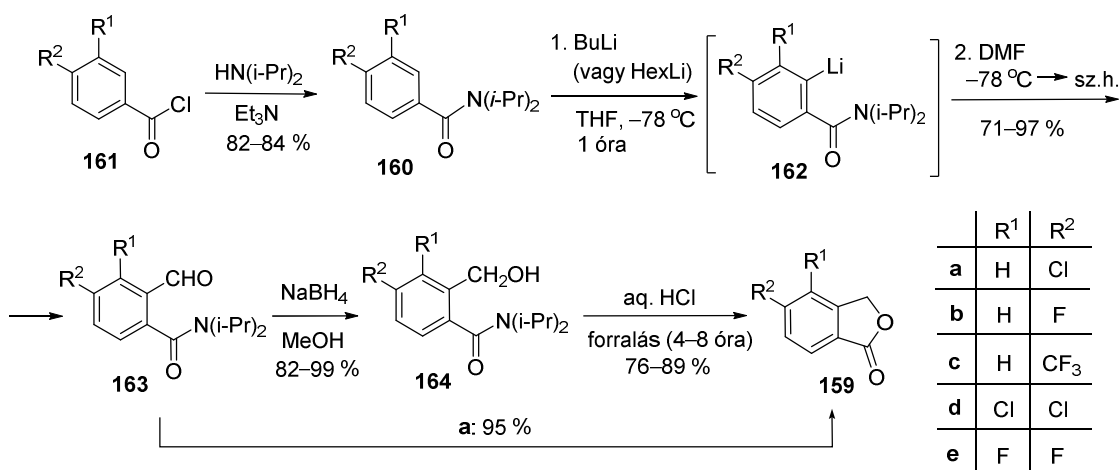


104. ábra. 4-Klór-*N,N*-dietilbenzamid lítálása

6.4. A ftalid kulcsintermedierek előállítása^{200–203}

Munkánk során elsőként célul tűztük ki az 5-klórftalid (**159a**) fentieknél biztonságosabb és robusztusabb gyártási eljárásának kidolgozását, a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem kutatóival együttműködve.²⁰⁰ Ebből kifolyólag egy megfelelő tercier benzamid típusú kiindulási anyagot kellett találnunk, amelynek BuLi-mal végzett *orto*-lítálásával jó termeléssel tudjuk megvalósítani a ftalid előállítását.

Beak és munkatársai részletesen tanulmányozták a tercier savamidok irányított *orto*-lítálását. Kimutatták, hogy bizonyos *N,N*-diizopropilbenzamidok esetében BuLi/TMEDA reagenssel $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on végrehajtható az *orto* helyzetű lítálás,¹⁹⁹ ugyanakkor a mi potenciális kiindulási anyagunk, a 4-klór-*N,N*-diizopropilbenzamid (**160a**, 105. ábra) lítálását csak a különösen veszélyes *t*-BuLi reagenssel írták le az irodalomban ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, THF).²⁰⁴



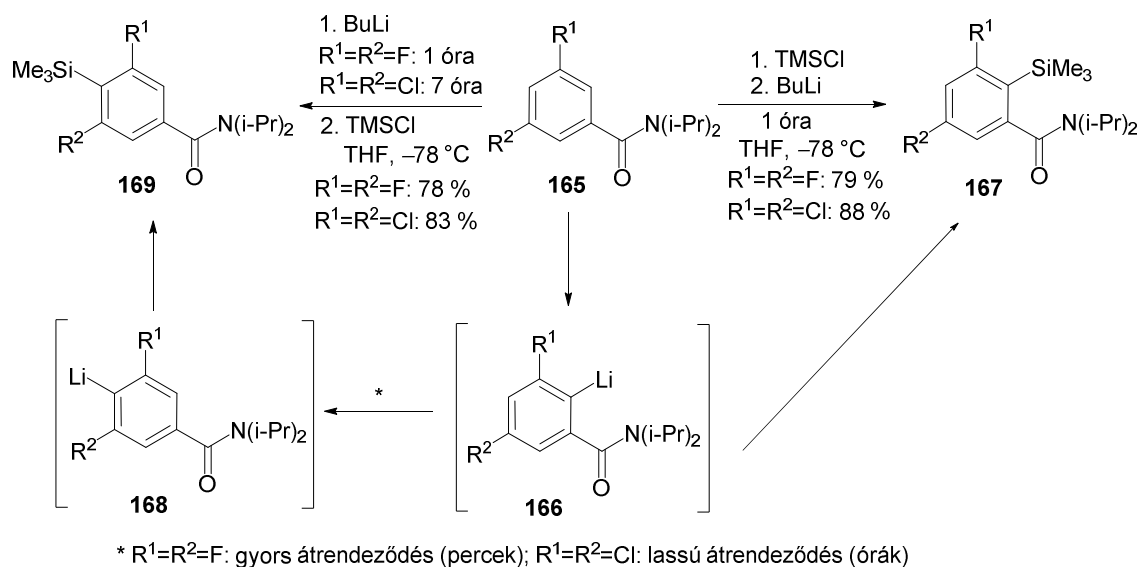
105. ábra. Aromás gyűrűn változatosan helyettesített ftalidok (**159a–e**) előállítása

Ezek után kellemes meglepetésként ért minket, hogy **160a** vegyület könnyen lítálhatóan bizonyult az amid funkció *orto* helyzetébe. A szintézist a 105. ábrán látható úton hajtottuk végre. A **161a** savklorid és diizopropilamin reakciójával Et₃N jelenlétében először előállítottuk a 4-klór-*N,N*-diizopropilbenzamidot (**160a**). A dietil analogonnal ellentétben a **160a** szilárd, könnyen kezelhető vegyület, és az amidcsoport melletti helyzetben könnyen lítálható, csupán BuLi alkalmazásával (v.ö. 104. ábra). A lítiumvegyületet (**162a**) DMF-dal reagáltattuk, és így jó termeléssel kaptuk a **163a** formil származékot. Ezt követően NaBH₄-os redukció során jutottunk a **164a** hidroximetil származékhoz, amelyet savas körülmények között **159a** ftaliddá alakítottunk. Hasonló körülmények között az

5-fluor- (**159b**) és 5-trifluormetilftalid (**159c**),²⁰⁰ illetve a 4,5-diklór- (**159d**) és 4,5-difluorftalid (**159e**)²⁰³ előállítását is elvégeztük (105. ábra).

A fent említett ipari megfontolásokból további módosításokat eszközöltünk az 5-klórftalid (**159a**) szintézisében. A lítiálást azonos körülmények között végeztük, azzal a különbséggel, hogy BuLi helyett hexa biztonságosabb illítiumot (HexLi) használtuk, ez a formilezési reakciót nem befolyásolta. A formilcsoport NaBH₄-os redukcióját és az ezt követő savas gyűrűzárást a **164a** hidroximetil-származék kinyerése nélkül is elvégeztük, így 95 %-os termeléssel jutottunk **159a** vegyülethez (105. ábra).

A fenti származékokhoz képest bonyolultabbnak ígérkezett a 3,5-diklór- és 3,5-difluorbenzoesavamidok (**165**) lítiálása (106. ábra).²⁰¹ Számos publikáció született ugyanis olyan benzolszármazékok lítiálásának körében, amelyek valamilyen *orto* irányítócsoporthoz (DMG), valamint két fluor- vagy két klóratomot tartalmaznak a két *meta* helyzetben. Ezekben a halogénatomok is funkcionálhatnak *orto* irányító csoportként, következésképpen a lítiálási reakciók eredményei nem mutatnak egységes képet.²⁰⁵ A közleményekben nem tanulmányozták a kinetikus és termodinamikussal kontroll termékarányra gyakorolt hatását, így az sem egyértelmű, hogy a kinyert termékek az elektrofillal történő reakció időpontjában jelenlévő intermedierek arányát vagy az egyensúlyi termékarányt reprezentálják.

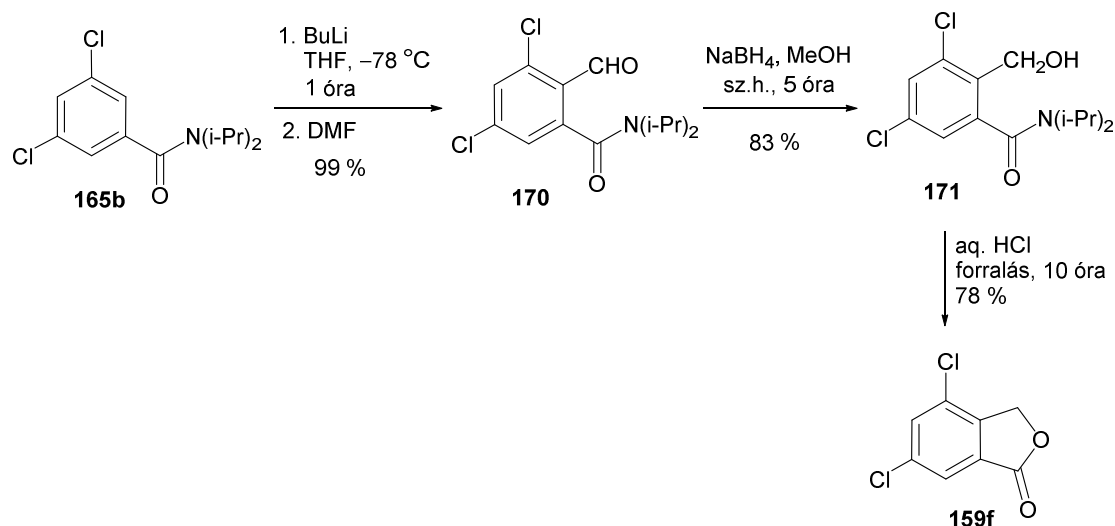


106. ábra. A lítiálási reakciókban tapasztalt átizomerizálódás

Mi a keletkező lítiumvegyületek (**166**, 106. ábra) trimetilszilil-kloriddal (TMSCl) történő *in situ* elfogásával (a TMSCl reagenst már a BuLi adagolása előtt a reakcióelegyhez adva) igazoltuk, hogy a lítiálás elsődlegesen a savamidcsoport és a halogén közötti szénatomon történik, majd a jelenlévő TMSCl-dal történő reakció **167** trimetilszilil-származékot eredményezi. Amennyiben azonban a TMSCl a BuLi adagolásakor még nincs jelen a reakcióelegyben, a kinetikusan keletkező **166** lítiumvegyület fluor szubsztituensek esetén néhány perc, a megfelelő diklórszármazék esetében pedig néhány óra alatt a termodinamikailag stabilisabb **168** lítiumvegyületté rendeződik át, amint azt a hosszabb reakciókban kapott **169** származékok keletkezése igazolja.

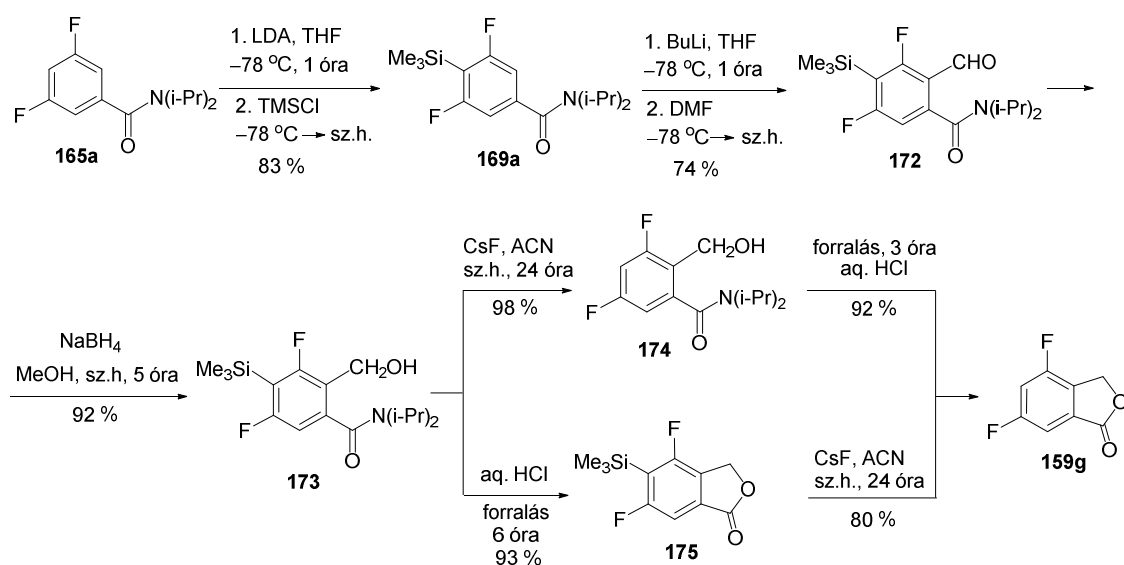
Az előzetes várakozásnak megfelelően BuLi helyett lítium-diizopropilamid (LDA) reagenst alkalmazva (THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) a proton a **165** vegyületek legsavasabb pozíciójából hasad le, így a TMSCl adagolását követően már rövid reakcióidő után a termodinamikailag stabilisabb **169** termékek keletkeznek ($\text{R}^1=\text{R}^2=\text{F}$: 1 óra, 83 %; $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{Cl}$: 30 perc, 93 %).

A fenti tapasztalatokat figyelembe véve a 4,6-diklórfthalidot (**159f**) a megfelelő **165b** savamidból a korábban ismertetett úton, **170** aldehyden és **171** hidroximetil-származékon keresztül állítottuk elő (107. ábra). A kulcslépésben (**165b** $\rightarrow$ **170**) a lítiált köztitermék keletkezését követően gyorsan adagoltuk a DMF elektrofilt, mielőtt a lítiumvegyület átrendeződése bekövetkezhetett volna.



107. ábra. A 4,6-diklórfthalid (**159f**) szintézise

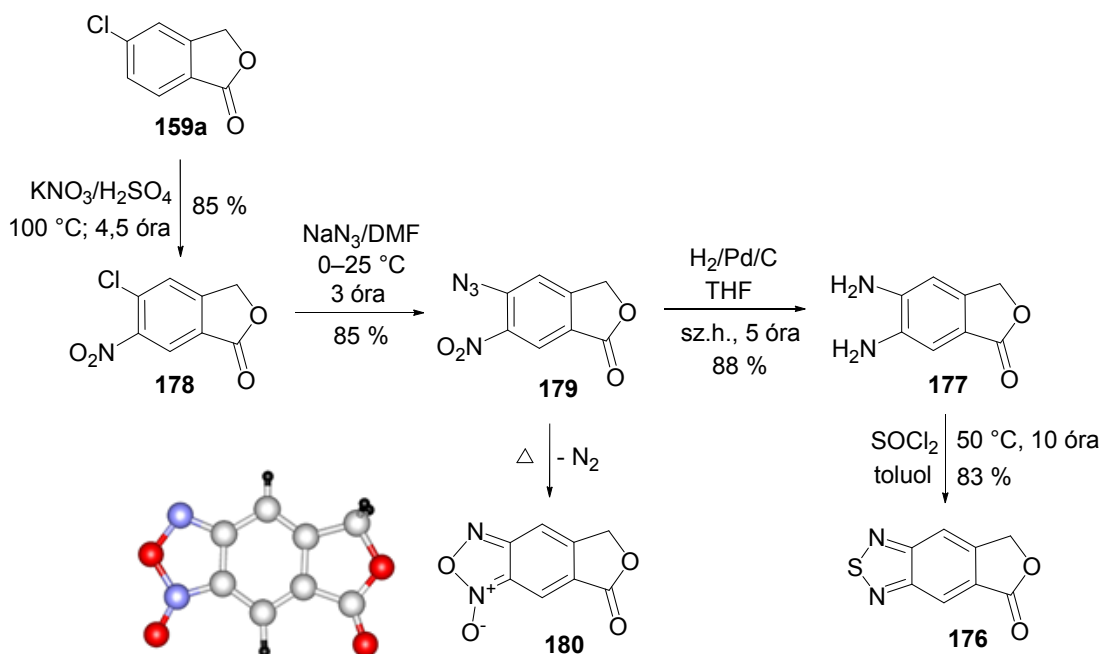
A 4,6-difluorftalid (**159g**, 108. ábra) esetén a fentiekben részletezett nagyon gyors átrendeződés miatt nem volt mód a formilcsoport közvetlen bevezetésére a megfelelő pozícióba. A célvegyülethez ezért úgy jutottunk el, hogy **165a** savamidot LDA-val deprotonáltuk, majd a TMSCl adagolása és szobahőmérsékletre felengedés után jó hozammal nyertük ki a két fluoratom között trimetilszililezett származékot (**169a**). Ezután BuLi és DMF alkalmazásával bevezettük a kívánt helyzetbe a formilcsoportot, **172** aldehidet kapva. Ennek borohidrides redukciója vezetett a megfelelő hidroximetil vegyülethez (**173**). A trimetilszilil védőcsoport eltávolítását a gyűrűzárás előtt (**174**), illetve után (**175**) is elvégeztük, mindkét úton eljutva végül a 4,6-difluorftalidhoz (**159g**).²⁰¹



108. ábra. A 4,6-difluorftalid (**159g**) szintézise

A halogén-, trifluormetil- és dihalogén-szubsztituált ftalidok előállítása után módszert dolgoztunk ki egy új tiadiazoloftalid, az 5*H*,7*H*-furo[3,4-*f*][2,1,3]benzotiadiazol-5-on (**176**) előállítására is, 5,6-diaminoftalid (**177**) intermediéren keresztül (109. ábra).²⁰² A célkitűzésünk ezzel a vegyületcsaláddal az volt, hogy a természetes vegyületekben és gyógyszermolekulákban gyakori motívumot, a metiléndioxifenil csoportot – mely gátolja a citokróm P450 enzim működését – bioizoszter módon²⁰⁶ helyettesítsük a [2,1,3]benzotiadiazol szerkezeti elemmel. A szintézis kiindulási anyagaként a fentiek szerint előállított 5-klórftalid (**159a**) szolgált, melynek nitrálásával 5-klór-6-nitroftalidot (**178**) kaptunk. Az aromás klór szubsztituenst azid anionnal cserélve az azido-nitro származékhoz (**179**) jutottunk, melynek katalitikus redukciója a diaminoftalidot (**177**) eredményezte. Végül a gyűrűzárást tionil-kloriddal elvégezve kaptuk **176**

tiadiazoloftalidot. Említést érdemel, hogy **179** vegyület etanolban vagy THF-ban forralva nitrogénvesztést követően a megfelelő oxadiazol-*N*-oxiddá (**180**) rendeződik át, melynek szerkezetét egykristály-röntgendiffrakciós felvétellel is igazoltuk (109. ábra).

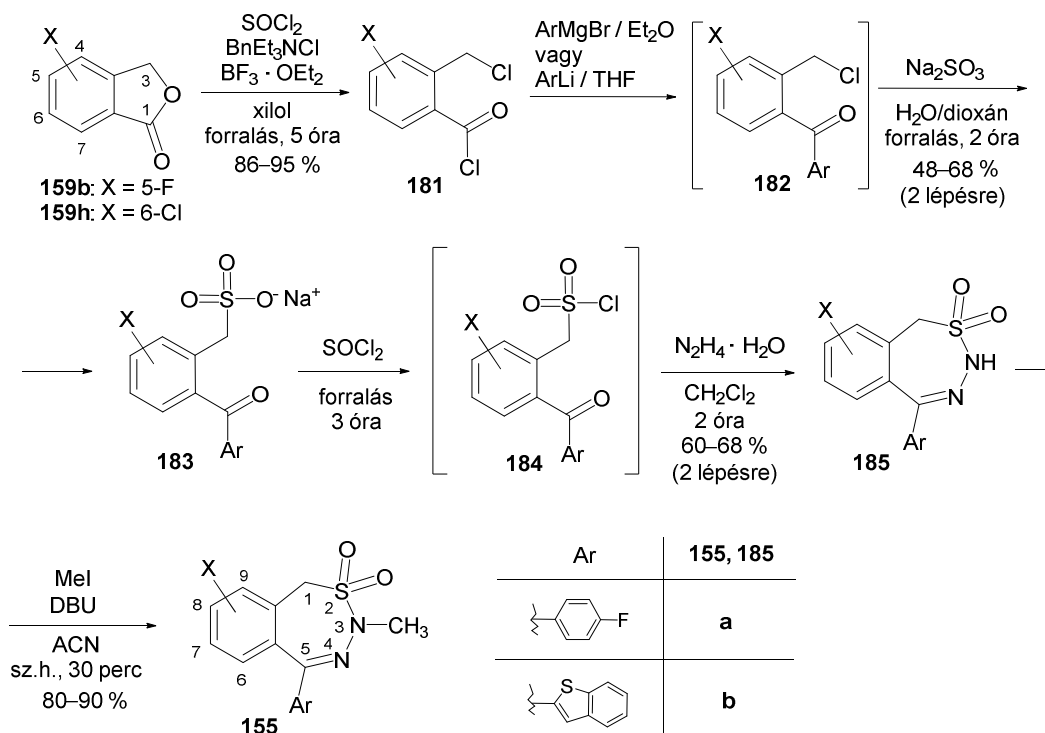


109. ábra. A **177** tiadiazoloftalid szintézise és a kapott oxadiazol *N*-oxid (**180**) szerkezete

6.5. A benzotiadiazepin-dioxid célvegyületek előállítása^{203,207,208}

Az aromás gyűrűn különféleképpen szubsztituált ftalidok előállítását tehát sikeresen megoldottuk. A Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem kutatóival együttműködve két modellvegyületet használtunk a továbbiakban kiindulási anyagként a 2,3,4-benzotiadiazepin-2,2-dioxid célvegyületek (**155**) előállítására (110. ábra): az 5-fluorftalidot (**159b**) és a kereskedelmi forgalomban kapható 6-klórftalidot (**159h**). Ezeket egy szabadalmi irodalomból ismert módszerrel¹⁹⁴ bórtrifluorid-éterát és benzil-trietilammónium-klorid jelenlétében tionil-kloriddal kezelve **181** bifunkcionális származékokat kaptunk, amelyeket Grignard vagy aril-lítium vegyületekkel reagáltatva az *orto*-(klórmetil)benzofenon kulcsintermedierekhez (**182**) jutottunk. Ez utóbbiakból előállítottuk **183** szulfonsavsókat, amelyekből a megfelelő szulfonsav-kloridok (**184**) hidrazinos gyűrűzárásával kaptuk a kívánt 2,3,4-benzotiadiazepin-2,2-dioxidokat (**185**).

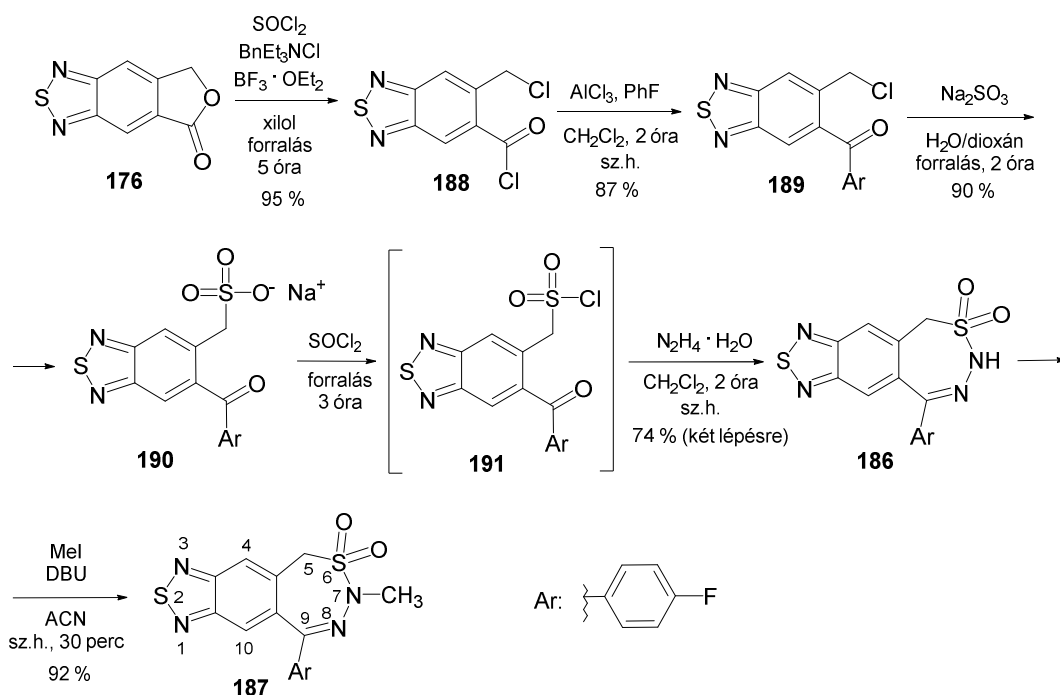
Ezek DBU bázis jelenlétében metil-jodiddal végzett metilezése vezetett az *N*(3)-metilszármazékokhoz (**155**).²⁰⁷



110. ábra. Az *N*(3)-metilezett 5-arilbenzotriazepin-dioxid célvegyületek (**155**) szintézisútja

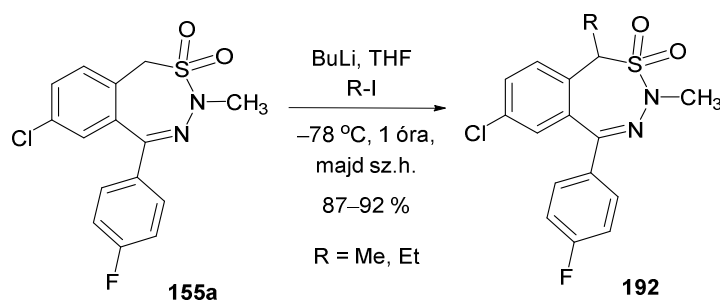
Szabadalmi bejelentésünkben számos további **155** és **185** származék előállítását írtuk le, amelyek más szubsztitúciós mintázatot (7-fluor, 8-ciano, 7,8-diklór), illetve az *N*(3)-nitrogénatomon metil helyett egyéb helyettesítőket (etil, butil, hexil, benzil) tartalmaztak.²⁰⁸

Hasonló szintézisút vezetett **176** tiadiazoloftalidból a **186** és **187** célvegyületekhez, a **188–191** intermediereken keresztül, azzal a különbséggel, hogy a benzofenon struktúra kialakítása itt nem Grignard-reakcióval vagy lítiálással, hanem fluorbenzollal végzett Friedel–Crafts-acilezéssel történt (111. ábra).



111. ábra. Az *N*(3)-metilezett 9-(4-fluorfenil)-7-metil-5*H*,7*H*-[1,2,5]tiadiazolo [3,4-*h*][2,3,4]benzotiadiazepin-6,6-dioxidok (**187**) szintézisútja

DBU-nál erősebb bázissal a **155** vegyületek benzil helyzetű metilénecsoportja is alkilezhetőnek bizonyult. **155a** vegyületet BuLi-mal deprotonálva és metil-, illetve etiljoddal alkilezve jó hozammal kaptuk a **192** képletű 1,3-dialkilszármazékokat (112. ábra).²⁰⁸



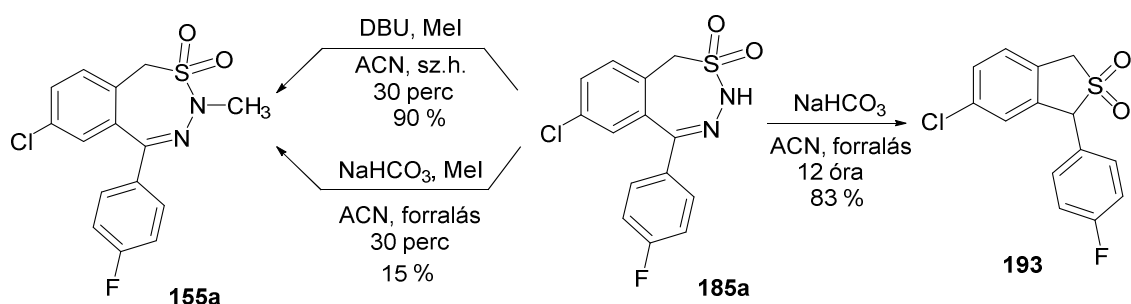
112. ábra. A 7-klór-5-(4-fluorfenil)-3-metil-1,3-dihidro-2,3,4-benzotiadiazepin-2,2-dioxid (**155a**) C(1)-alkilezése

Az eredményeinket összefoglalva, az általunk kidolgozott szintézisstratégiával jó hozammal jutottunk két új vegyületsalád képviselőihez, az 5-aryl-7-klór-benzotiadiazepin-2,2-dioxidokhoz (**155**, **185**) és a 9-aryl-tiadiazolobenzotiadiazepin-6,6-dioxidokhoz (**186**, **187**). Az új bifunkciós köztitermékek (**181–184** és **188–191**) hasznos építőelemként szolgálhatnak más vegyülettípusok előállítása során is, így jelentőségük

túlmutat a fenti konkrét szintézisutakon (110., 111. ábra). A célvegyületek közül egyes származékok *in vivo* állatkísérletekben CNS aktivitást is mutattak, ezeket szabadalmi bejelentésben védjük.²⁰⁸ Kiemelkedett közülük az EGIS-13208 (**155a**, 112. ábra), amely erős kötődést mutatott az 5-HT_{2A} ($K_i = 7$ nM) és 5-HT_{2C} ($K_i = 9$ nM) receptorokon, jelentős anxiolitikus hatást mutatott *in vivo* patkánymodelleken (Vogel teszt: 5 mg/tkg, emelt keresztlabirintus teszt: 0,01 mg/tkg), és metabolikusan stabilisnak bizonyult (patkány *in vitro*: 70 %), így ígéretes jelölt lehet további kutatásokhoz.

6.6. A benzotiadiazepin-dioxidok átrendeződési reakciói²⁰⁹

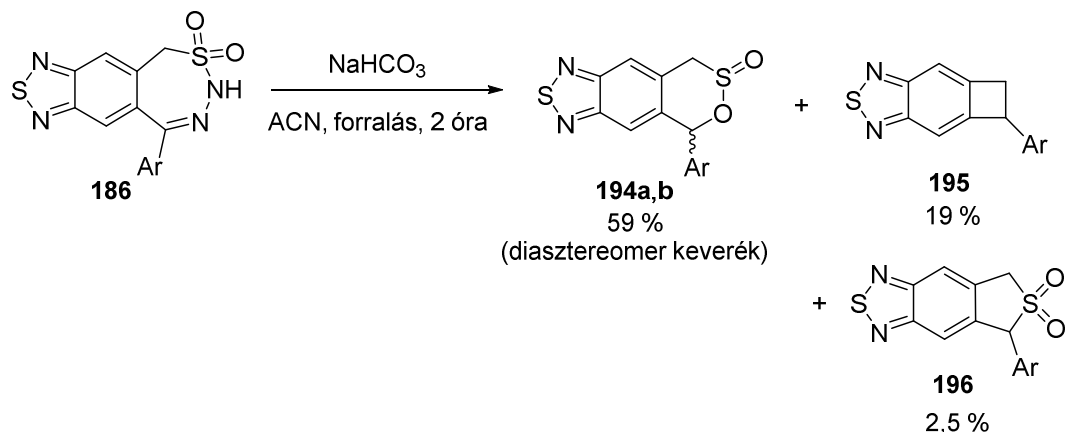
A fentiekben leírtaknak megfelelően a **185a** vegyület az N(3)-atomon jó hozammal metilezhető volt ACN-ben, DBU jelenlétében, metil-jodiddal, szobahőmérsékleten. Hasonlóképpen ACN-ben, de annak forráspontján és bázisként NaHCO₃-ot alkalmazva a várt **155a** terméket csak alacsony termeléssel (15 %) tudtuk kinyerni (113. ábra), ami arra utal, hogy mellékreakciók történtek. Később bebizonyosodott, hogy **185a** vegyület metilezőszer hozzáadása nélkül NaHCO₃-tal forralva benzo[c]tiofén-2,2-dioxiddá (**193**) alakul, amelyet ilyen módon 83 %-os termeléssel nyertünk ki (113. ábra), és szerkezetét egykristály röntgendiffrakcióval is bizonyítottuk.²⁰⁷ Fontos megjegyezni, hogy a **155a** N(3)-metilezett származék saját kísérleti tapasztalataink alapján nem bomlott, NaHCO₃ jelenlétében ACN-ben 15 órán keresztül forralva sem.



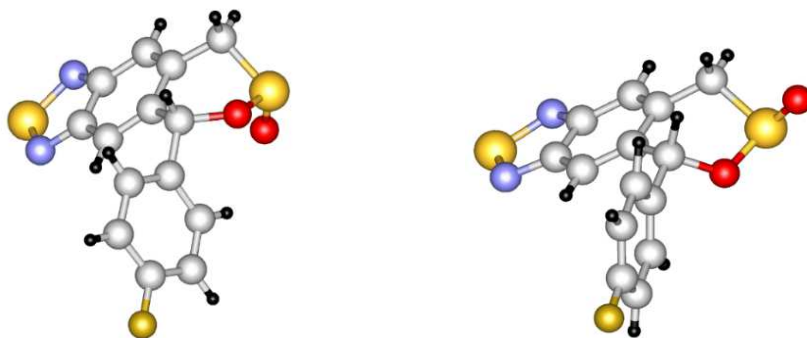
113. ábra. A **185a** vegyület alkilezési és gyűrűszűkülési reakciói

A tiazolo-benzotiadiazepin (**186**) a 7-klór származéktól (**185a**) lényegesen eltérő módon viselkedett a NaHCO₃ jelenlétében ACN-ben végzett forralás során (114. ábra). Ez esetben főtermékként **194** szultinokat kaptunk 59 %-os hozammal, diasztereomerek keverékeként (59:41 arányban).²⁰⁹ A két diasztereomert preparatív HPLC-vel

elválasztottuk és szerkezetüket NMR vizsgálatokkal, valamint egykristály-röntgendiffrakcióval (115. ábra) bizonyítottuk. A szultinokon (**194**) kívül tiadiazolo-benzociklobutén (**195**) is képződött (19 %), a szulfon (**196**) viszont csak igen kis (2,5 %) mennyiségben keletkezett (114. ábra).



114. ábra. A tiadiazolo-benzotriadiazepin-dioxid (**186**) termikus gyűrűszűkülési reakciója



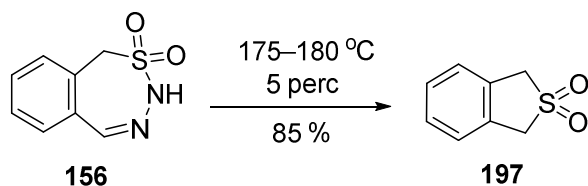
115. ábra. A szultin diasztereomerek (**194a,b**) szerkezete

6.7. Az 1,3-dihidro-2,3,4-benzotriadiazepin-2,2-dioxid és rokon szerkezetű vegyületek irodalomból ismert gyűrűtranszformációs reakciói

A meglepő kísérleti tapasztalatok ismeretében áttekintettük, milyen információkkal szolgál a szakirodalom a benzotriadiazepin-dioxidok, illetve rokon szerkezetű vegyületek gyűrűtranszformációs reakcióival kapcsolatban.

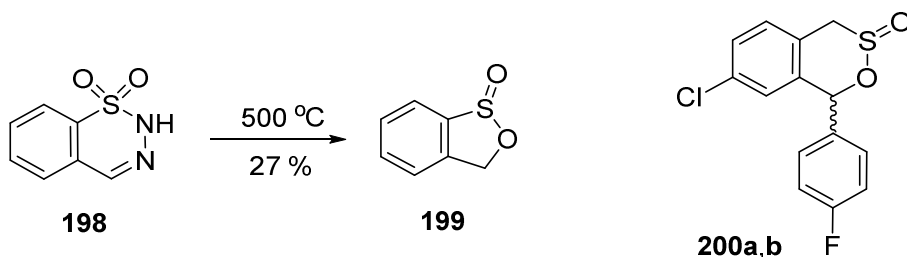
A **156** vegyület ömledékben 175–180 °C-ra melegítve nitrogénvesztéssel, gyűrűszűküléses reakcióban 5 perc alatt jó hozammal az 1,3-dihidro-2-benzotiofén-2,2-

dioxidot (**197**, „szulfon”, 116. ábra) eredményezte.^{166c} A **156** vegyület egyéb reakciói nem ismertek az irodalomban.



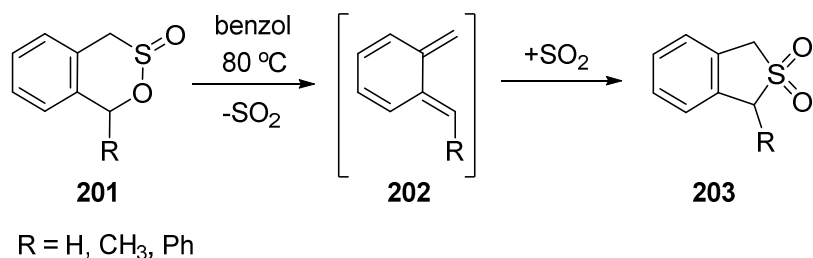
116. ábra. A **156** vegyület nitrogénvesztéssel járó gyűrűszűkülési reakciója

A **156** vegyülettel rokon 2*H*-1,2,3-benzotiadiazin (**198**) hevítésekor szintén nitrogén kilépéssel járó gyűrűszűkülés ment végbe, 3*H*-2,1-benzoxatol-1-oxid („szultin”, **199**) képződése közben (117. ábra).^{166b} Ez alapján saját reakciónkban, a **185a** benzotiadiazepin-dioxid hasonló átalakulásakor is szultin diasztereomerek (**200a,b**) keletkezése lenne várható.



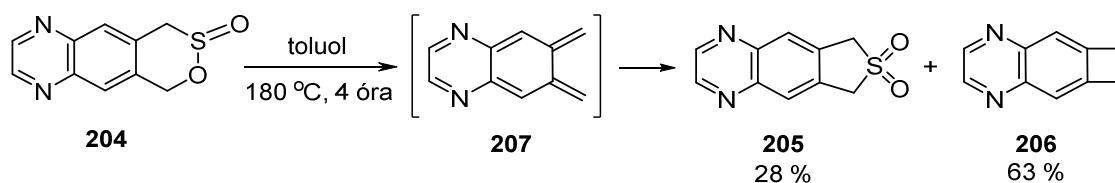
117. ábra. A 2*H*-1,2,3-benzotiadiazin-1,1-dioxid (**198**) hőbomlása

Durst és munkatársai kimutatták, hogy **201** szultin benzolban forralva **202** *orto*-kinodimetán típusú intermediereken keresztül **203** szulfonná alakul (118. ábra).²¹⁰



118. ábra. A **201** szultin termikus átrendeződése **202** *orto*-kinodimetánon keresztül

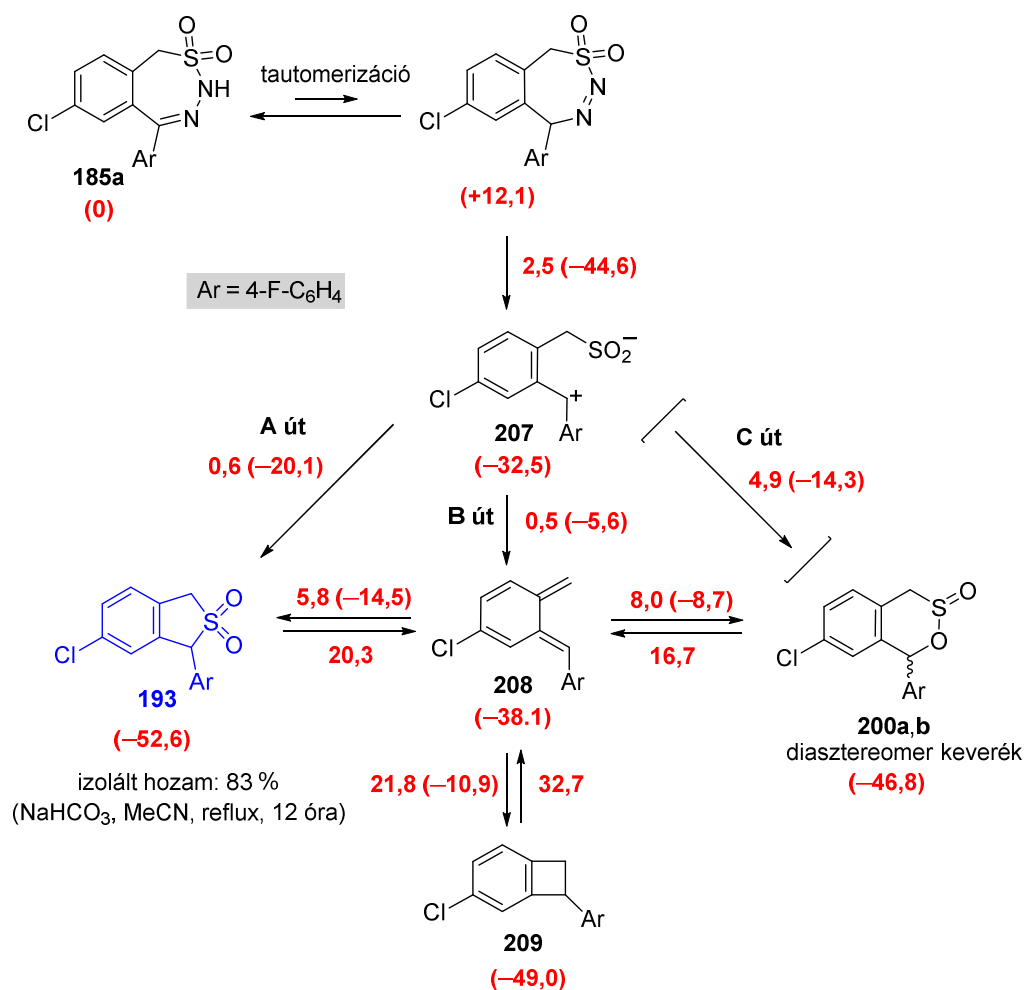
A **204** triciklusos szultint toluolban, leforrasztott üvegedényben forralva Chung és munkatársai a kisebb mennyiségben képződő **205** szulfon mellett főtermékként **206** benzociklobutén származékot kapták, mely egyértelműen a megfelelő **207** *orto*-kinodimetán intermedierekből képződhet (119. ábra).²¹¹



119. ábra. A **204** szultin termikus átrendeződése **207** *orto*-kinodimetánon keresztül

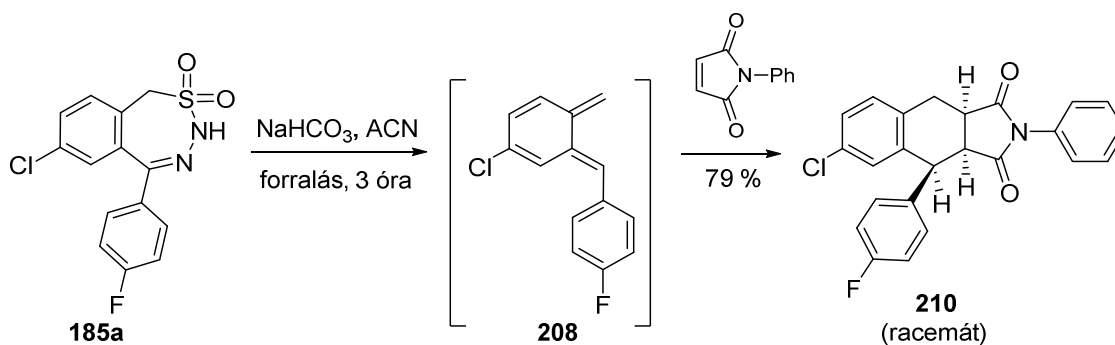
6.8. A benzotriadiazepin-dioxidok gyűrűszűkülési reakcióinak elméleti vizsgálata²⁰⁹

A következőkben azt tűztük ki célul, hogy felderítjük a két vizsgált benzotriadiazepin-dioxid (**185a**, **186**) lényegesen eltérő eredményt adó termikus bomlásának reakciómechanizmusát. A mechanizmus felderítése céljából és a két modellvegyület esetében észlelt eltérések értelmezésére elméleti kémiai (density functional theory, DFT) számításokat végeztünk, a Pécsi Tudományegyetem Szentágothai János Kutatóközpontjával együttműködve.²⁰⁹ Elsőként a 120. ábrán látható reakcióutakat vetettük alá részletesebb vizsgálatnak. A reakciónyilakon az aktiválási szabadenergiák és a reakciók Gibbs-féle szabadenergiái (zárójelben) szerepelnek, kcal/mol mértékegységben. Minden spéciesz esetén a kiindulási klórszubsztituált biciklusra (**185a**) vonatkoztatott relatív szabadenergia (kcal/mol) látható a képlet alatt zárójelben. A reakcióból izolált termék képletét kék színnel ábrázoltam. Feltételezésünk szerint a **185a** vegyület bázis (NaHCO₃) hatására bekövetkező tautomerizációját követően nitrogénvesztéssel **207** ikerionos szerkezet alakul ki. Innentől a reakció elvileg több úton mehet tovább. A számítások alátámasztják, hogy a **185a** gyűrűszűkülése során a **193** szulfon keletkezése kedvezményezett kinetikai és termodinamiai megfontolásból egyaránt, két lehetséges úton: **207** ikerionos intermedier gyűrűzárásával (**A út**) vagy **208** *orto*-kinodimetán köztiterméken keresztül (**B út**). A szultin diasztereomerek (**200a,b**) keletkezése (**C út**), illetve a **208** *orto*-kinodimetán **209** benzociklobutén né alakulása energetikailag kedvezőtlen, ennek megfelelően ezen termékek keletkezését nem is tapasztaltuk.

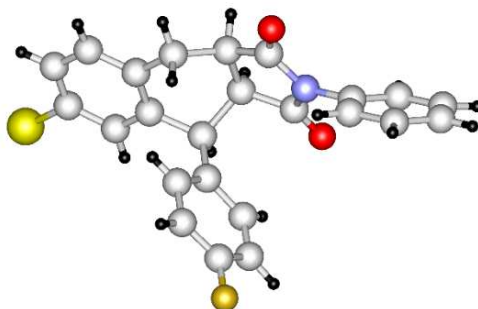


120. ábra. A **185a** benzotiadiazepin-dioxid **193** szulfonná alakulásának lehetséges reakcióútjaival kapcsolatos DFT számítások eredményei

A reakció során a feltételezett **208** *orto*-kinodimetán típusú intermedier jelentését azzal bizonyítottuk, hogy *N*-fenilmaleimiddel Diels–Alder-reakcióba vittük. A várt tetrahydrobenzo[*f*]izoidindiont (**210**) jó hozammal kaptuk (121. ábra) és szerkezetét egykristály-röntgendiffrakciós felvétellel igazoltuk (122. ábra).



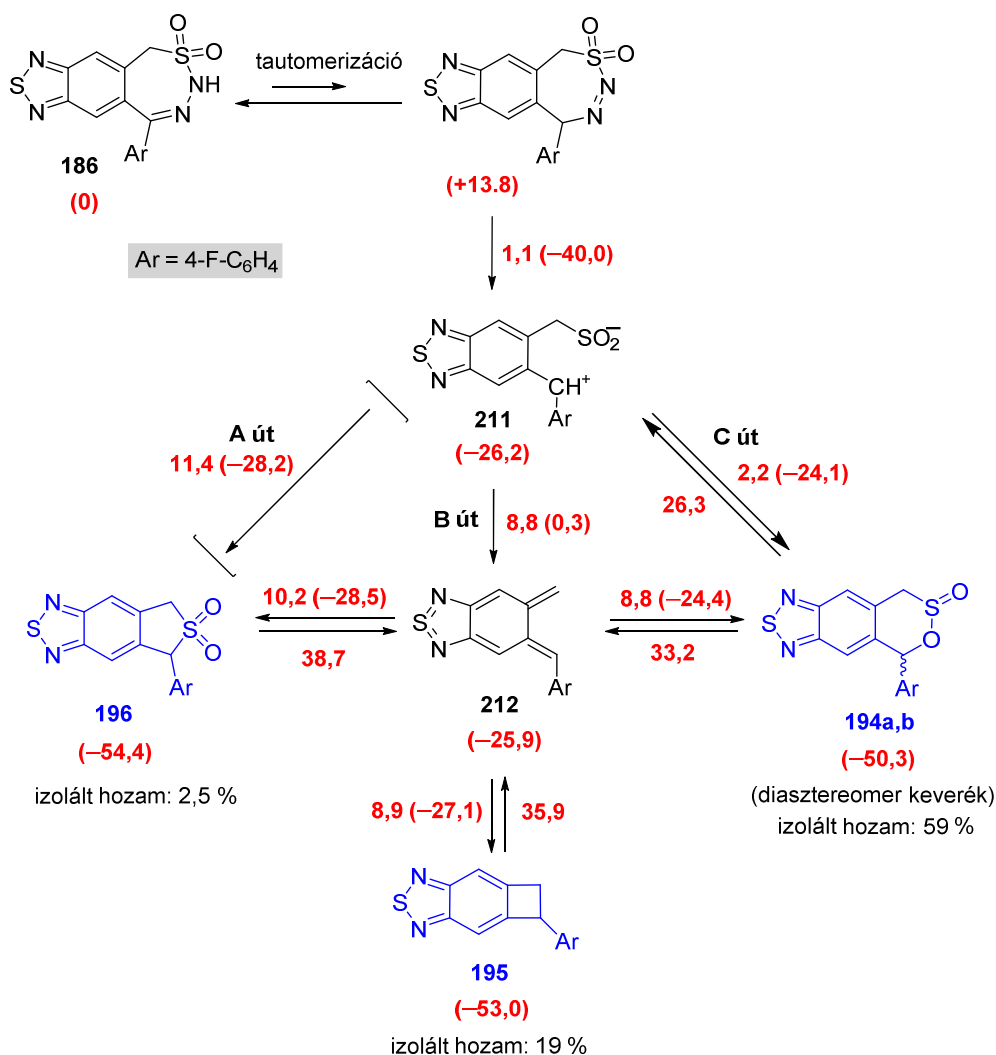
121. ábra. A **208** *orto*-kinodimetán jelenlétének igazolása Diels–Alder-reakcióval



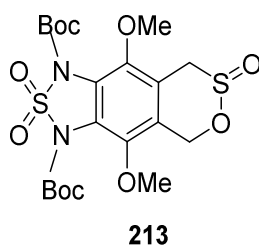
122. ábra. A kondenzált triciklusos Diels–Alder-termék (**210**) szerkezete

A tiazolo-benzotiadiazepin (**186**) gyűrűszűkülési reakciójának elemzésekor analóg intermediereket feltételeztünk, mint a **185a** klórszármazék esetében. A számított adatok itt is alátámasztották a kísérleti tapasztalatokat és jó magyarázatot adnak a 7-klór (**185a**) és a tiadiazolo (**186**) származék termikus viselkedése közötti markáns különbségre. A **186** tiadiazolo-származék esetén az ikerionból (**211**) a szultinok (**194a,b**) képződése a legkedvezőbb (123. ábra, **C út**), illetve kevésbé kedvezményezett termékként *orto*-kinodimetán (**212**) keletkezhet (**B út**), mely utóbbi tiadiazolo-benzociklobuténné (**195**) zár be. A **196** szulfon képződése a **211** ikerionból (**A út**) és a **212** *orto*-kinodimetánra történő keletrop SO_2 addícióval egyaránt kedvezőtlen.²⁰⁹

Megemlítendő, hogy a tiadiazolo-benzociklobutén (**195**) vegyület új, az irodalomban nem ismert triciklusos gyűrűrendszert képvisel, továbbá a **194a,b** szultinoknak megfelelő konnektivitású gyűrűrendszernek is csak egyetlen képviselője (**213**, 124. ábra) ismert,²¹² amely a vázatomok oxidációs állapotát tekintve igen távoli analogonja **194a,b** vegyületeknek.

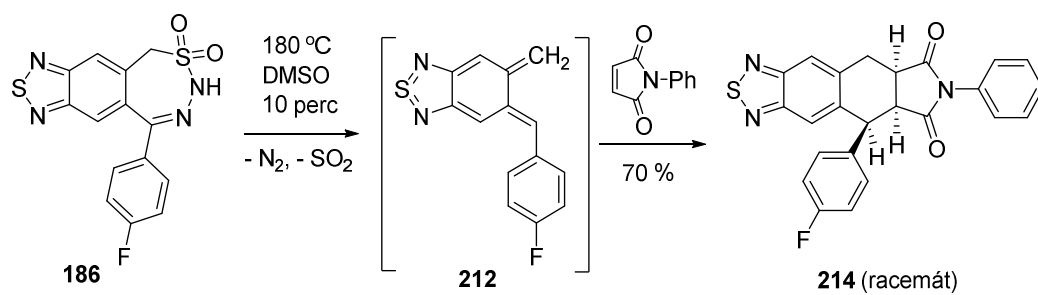


123. ábra. A **186** benzotriazepin-dioxid termikus bomlásának lehetséges reakcióútjaival kapcsolatos DFT számítások eredményei

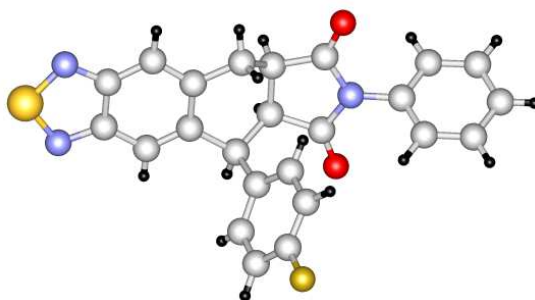


124. ábra. Az egyetlen, **194a,b** szultinokhoz hasonló szerkezetű ismert vegyület

Az *orto*-kinodimetán intermedier (**212**) jelenlétét itt is Diels–Alder-reakcióval valószínűsítettük, **214** tetraciklus kinyerésével (125. ábra) és egykristály-röntgendiffrakciós szerkezetigazolásával (126. ábra).



125. ábra. A 212 *orto*-kinodimetán jelenlétének igazolása Diels–Alder-reakcióval



126. ábra. A tetraciklusos Diels–Alder-termék (214) szerkezete

7. Összefoglalás

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.

Az *oxindolok* C(3)-helyzetű szelektív *alkilezése* a vegyületcsalád több mint 100 éves múltja ellenére nem volt megoldott. Erre, illetve a 3-as helyzetű ω -hidroxiakilezési reakcióra korábban, PhD munkám keretében dolgoztunk ki jó hozamú egylépéses eljárásokat. Ezt tovább folytatva sikerrel valósítottuk meg a második alkilcsoport bevitelét is a 3-as helyzetbe, valamint változatos szubsztitúciós mintázatok kialakítását az aromás gyűrűn. E reakciókon alapulva több száz új 5-HT₇ receptorligandumot szintetizáltunk, és vetettünk alá átfogó receptorkötődési és *in vivo* viselkedésfarmakológiai vizsgálatoknak. Szerkezet-hatás összefüggések alapján előrehaladva eljutottunk a legelőnyösebb tulajdonságú vegyületig, amelynek rezolválását is elvégeztük. A racemát és a jobbra forgató enantiomer erős affinitást mutatott az 5-HT₆ és 5-HT₇ receptorokhoz egyaránt, továbbá aktívnak bizonyult 5 anxiolitikus és 2 neuroprotektív *in vivo* állatmodellben. A vegyületcsalád metabolikus irányait is behatóan tanulmányoztuk egy általunk kidolgozott új, relatív HPLC retenciós időn alapuló megközelítés segítségével. Előállítottunk továbbá két ¹¹C izotóp jelzett származékot PET radioligandumként történő felhasználásra.

Az *oxindolok acilszármazékainak* vizsgálata kapcsán számításos módszerekkel tanulmányoztuk az *N*(1)-fenoxikarbonil és az *N*(1)-etoxikarbonil csoport amidálási reakciókban mutatott reaktivitása között felfedezett érdekes különbséget. Mind teljes kinetikai vizsgálattal, mind a kisebb számítási időt igénylő ún. Systems Chemistry módszerrel jól meg tudtuk magyarázni a kísérleti tapasztalatokat. Az oxindol *N*(1) és C(3) helyzetében egyaránt fenoxikarbonil-csoportot tartalmazó kiindulási vegyület igen szelektíven reagált aminoszavakkal a két pozícióban, az aminosav fajtájától és az alkalmazott reakciókörülményektől függően. Ezt kihasználva változatosan szubsztituált oxindol-1,3-

dikarboxamidokat állítottunk elő. Végezetül elvégeztük az aromás gyűrűn különféleképpen szubsztituált, C(3)-as helyzetben helyettesítetlen oxindol-*N*(1)-karboxamidok szintézisét.

Az irodalomban ismert eljárásokhoz képest előnyösebb, jobb hozamú eljárást dolgoztunk ki *1,3-diazaoxindolok* előállítására. Tanulmányoztuk a 3-alkiloxindolokkal analóg szerkezetű 5-alkil-1,3-diazaoxindolok alkilezési reakcióit, és megállapítottuk a szelektív reakcióvezetés optimális paramétereit, eközben érdekes új mellékreakciókat feltárva.

A *benzotiadiazin-dioxidok* reakcióinak vizsgálata kapcsán új eljárásváltozatokat dolgoztunk ki a 4-es helyzetben szubsztituálatlan származékok szintézisére. A kapott vegyületek alkilezési és redukciós reakcióit behatóan tanulmányoztuk, ennek kapcsán egy új mezoionos vegyületcsaládot azonosítottunk. A 4-metil analogonok esetében bázikus körülmények között a hattagú heterociklus öttagú gyűrűvé történő szűkülését figyeltünk meg, 1,2-benzizotiazol-dioxidokat eredményezve. A reakció mechanizmusára javaslatot tettünk.

A *benzotiadiazepin-dioxidok* szintézisében kulcsintermedierként alkalmazott ftalidok előállítására a szubsztitúciós mintázattól függően többféle, irányított *orto*-lítáláson alapuló új eljárást dolgoztunk ki, valamint az 5-klórftalid továbbalakításával előállítottuk a triciklusos tiadiazoloftalidot is. A ftalidokat felhasználva sikeresen szintetizáltuk a benzotiadiazepin-dioxid célvegyületeket. Megállapítottuk, hogy ezek a származékok bázikus körülmények között melegítve gyűrűszűkülési reakciókban vesznek részt, meglepő módon teljesen eltérő termékeket eredményezve a 7-klór szubsztituált és a tiadiazolo-szubsztituált benzotiadiazepin-dioxid esetén. Elméleti kémiai számításokkal feltérképeztük a reakciók mechanizmusát, és magyarázatot adtunk a két vegyület markánsan különböző viselkedésére.

Úgy vélem, a dolgozathoz kapcsolódó közleményeinkben leírt eredmények értékes információkkal szolgálnak az ezekkel a vegyületcsaládokkal foglalkozó kutatók számára, másrészt tapasztalataink számos esetben rokon szerkezetű vegyületek előállítására és vizsgálatára is kiterjeszthetők.

8. Az értekezéshez kapcsolódó saját közlemények és szabadalmi bejelentések listája

8.1. A PhD fokozat megszerzése előtt megjelent saját közlemények listája

- 1) *Raney nickel-induced 3-alkylation of oxindole with alcohols and diols*
B. Volk, T. Mezei, Gy. Simig *Synthesis* **2002**, 595–597.
- 2) *New one-pot synthesis of 3-alkyl- and 3-(ω -hydroxyalkyl)oxindoles from isatins*
B. Volk, Gy. Simig *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3991–3996.
- 3) *New routes to oxindole derivatives*
M. Porcs-Makkay, B. Volk, R. Kapiller-Dezsőfi, T. Mezei, Gy. Simig *Monatsh. Chem. (Chem. Monthly)* **2004**, 135, 697–711.
- 4) *Interpretation of substituent-induced ^{13}C NMR chemical shifts of oxindoles*
R. Kapiller-Dezsőfi, B. Volk *New J. Chem.* **2004**, 28, 1214–1220.

8.2. A PhD fokozat megszerzése előtt benyújtott, de a PhD értekezésnek részét nem képező saját szabadalmi bejelentések listája

- 1) *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.
- 2) *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.
- 3) *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.
- 4) *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.
- 5) *Preparation of piperazine-containing dialkyloxindoles 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-Dezsőfi, 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.

8.3. A PhD fokozat megszerzése óta megjelent saját közlemények listája

- 1) *Unexpected 7-methylation of oxindoles*
B. Volk, R. Kapiller-Dezsőfi, Gy. Simig *Heterocycles* **2006**, 68, 539–547.
- 2) *(Phenylpiperazinyl-butyl)oxindoles as selective 5-HT₇ receptor antagonists*
B. Volk, J. Barkóczy, E. Hegedűs, 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.
- 3) *5-HT(6/7) receptor antagonists facilitate dopamine release in the cochlea via a GABAergic disinhibitory mechanism*
Z. Doleviczényi, Sz. E. Vizi, I. Gacsályi, K. Pallagi, B. Volk, L. G. Hársing Jr., Gy. Halmos, B. Lendvai, T. Zelles *Neurochem. Res.* **2008**, 33, 2364–2372.
- 4) *Versatile synthesis of oxindole-1,3-dicarboxamides*
M. Porcs-Makkay, B. Volk, Z. Mucsi, Gy. Simig *Tetrahedron* **2010**, 66, 7017–7027.
- 5) *Manufacturing synthesis of 5-substituted phthalides*
F. Faigl, A. Thurner, B. Molnár, Gy. Simig, B. Volk *Org. Proc. Res. Dev.* **2010**, 14, 617–622.
- 6) *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.
- 7) *Optimization of (aryl)piperazinyl-butyl)oxindoles exhibiting selective 5-HT₇ receptor antagonist activity*
B. Volk, I. Gacsályi, K. Pallagi, L. Poszavác, I. Gyönös, É. Szabó, T. Bakó, M. Spedding, Gy. Simig, G. Szénási *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 6657–6669.
- 8) *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.
- 9) *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.
- 10) *Originális és generikus kémiai kutatás az EGIS-ben – szemelvények*
Volk B. *Magyar Kémikusok Lapja* **2012**, 67, 140–142.
- 11) *Convenient synthesis of 3-unsubstituted oxindole-1-carboxamides*
M. Porcs-Makkay, B. Volk, E. Kókai, Gy. Simig *Tetrahedron* **2012**, 1427–1435.
- 12) *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.
- 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) *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.

- 15) *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.
- 16) *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.
- 17) *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.
- 18) *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.
- 19) *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.
- 20) *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.
- 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) *2H-1,2,3-Benzotiadiazin-1,1-dioxidok előállítás, 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.
- 23) *Lithiation of 2-aryl-2-methyl-1,3-dioxolanes with PMDTA-complexed butyllithium*
B. Nyulasi, A. Németh, M. Porcs-Makkay, J. Kupai, Gy. Lukács, Gy. Simig, B. Volk *Tetrahedron* **2017**, 73, 298–306.
- 24) *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.
- 25) *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.
- 26) *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.
- 27) *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.

8.4. A PhD fokozat megszerzése óta benyújtott saját szabadalmi bejelentések listája

- 1) *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. Hársing WO 2010089616; *Chem. Abstr.* **2010**, 153, 260379.
- 2) *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.

9. Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt hálás vagyok Szüleimnek, akik gyermekkoromban szorgalomra, kitartásra, alaposra és a saját munkámmal szembeni igényességre neveltek. Ezek az értékek a vérembe ivódtak, így nagyban hozzájárultak a publikációk és e disszertáció megszületéséhez is.

Kiemelt köszönettel tartozom Simig Gyula egyetemi magántanárnak, aki 1999-es pályakezdésemet követően főnökömként, PhD témavezetőmként és szakmai pártfogómként támogatta mind tudományos munkásságomat, mind vállalati előmeneteletem. 2011-es nyugdíjba vonulása óta is töretlen munkabírással dolgozik tovább, az azóta eltelt időszakban is számos cikkben vagyunk társszerzők. Szakmai tudása, műveltsége és egyenessége egyaránt példaként szolgálnak számomra.

Sokat köszönhetek azon kollégáimnak, mind az Egis-nél, mind a vállalaton kívül, akik szerzőtársként, illetve a cikkek alapját képező preparatív kémiai munka elvégzésével, közös ötleteink gyakorlati megvalósításával nagyban hozzájárultak e dolgozat, valamint a disszertáció témájához nem kapcsolódó közlemények megszületéséhez. A teljesség igénye nélkül kiemelem közülük Porcs-Makkay Mártát, Milen Mátyást, Földesi Tamást, Kókai Esztert, Bertha Ferencet, Ábrányi-Balogh Pétert, Matthias Herth-et, Mezei Tibort, Molnár Balázst, Michael Speddinget, Dancsó Andrást, Mucsi Zoltánt, Lukács Gyulát, Gyűjtő Imrét, Halász Juditot, Németh Gábort, Hargitai Csillát és Jesper Kristensent.

Hálás vagyok Simig Gyulának, Németh Gábornak, Gyűjtő Imrének és Porcs-Makkay Mártának a dolgozat igen alapos átolvasásáért és értékes észrevételeikért. Köszönöm továbbá Törő Tímea és Szabó Éva kolléganőimnek a disszertáció formai finomhangolásában, valamint Csiszérné Hegyi Juditnak a publikációs lista összeállításában és az irodalmi hivatkozások összegyűjtésében nyújtott segítségét.

A publikációk többsége és a jelen disszertáció is a számítógép képernyője előtt töltött, hajnalokba nyúló hétvégi munka eredményeként csiszolódott. Köszönöm Feleségemnek, hogy ezt több mint tíz éve türelemmel viseli, és támogat tudományos ambícióimban.

10. Irodalomjegyzék

- [1] Volk Balázs: 3-Alkiloxindolok előállítás. PhD értekezés, Budapest, **2004**.
- [2] J. J. Li *Heterocyclic Chemistry in Drug Discovery* (szerk.: J. J. Li), p. 54, John Wiley & Sons, New York, **2013**.
- [3] R. J. Eden, B. Costall, A. M. Domeney, P. A. Gerrard, C. A. Harvey, M. E. Kelly, R. J. Naylor, D. A. A. Owen, A. Wright *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1991**, *38*, 147.
- [4] C. Prakash, A. Kamel, J. Gummerus, K. Wilner *Drug Metab. Dispos.* **1997**, *25*, 863.
- [5] A.-M. O'Farrell, T. J. Abrams, H. A. Yuen, T. J. Ngai, S. G. Louie, K. W. Yee, L. M. Wong, W. Hong, L. B. Lee, A. Town, B. D. Smolich, W. C. Manning, L. J. Murray, M. C. Heinrich, J. M. Cherrington *Blood* **2003**, *101*, 3597.
- [6] C. Dallinger, D. Trommeshauser, K. Marzin, A. Liesener, R. Kaiser, P. Stopfer *J. Clin. Pharmacol.* **2016**, *56*, 1387.
- [7] (a) Humán fázis III vizsgálatokig jutott oxindol származékok: tenidap, famitinib, linopirdine, flindokalner, satavaptan. (b) Fázis II-ig jutottak: aplindore, cipargamin, icopezil maleate, amcasertib, adibendan, funapide, NS-1209, semaxanib, indolidan. (c) Fázis I-ig jutottak: SNAP-37889, PF-03382792, CP-126998, henatinib, BI-847325, CFI-400945, tafetinib, XEN-401, SSR-126768A, T-0632, DS-3032b.
- [8] Horsfiline: A. Jossang, P. Jossang, H. A. Hadi, Th. Sévenet, B. Bodo *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6527.
- [9] Paraherquamide: M. Yamazaki, E. Okuyama, M. Kobayashi, H. Inoue *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 135.
- [10] Rhyncophylline: P. Rosenmund, M. Hosseini-Merescht, Ch. Bub *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 151.
- [11] Gelsemium: (a) A. S. Kende, J. Thurston *Synth. Comm.* **1990**, *20*, 2133. (b) A. S. Kende, M. J. Luzzio, J. S. Mendoza *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 918.
- [12] Mitraphylline: V. Manda, B. Avula, Z. Ali, I. Khan, L. Walker, S. Khan *Planta Medica* **2014**, *80*, 568.
- [13] Coerulescine, elacomine, salacin, pteropodine, alstonisine, spirotryprostatin A és B, strychnofoline: Ch. Marti, E. Carreira *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2209.
- [14] (a) M. Koyama, Ch. Kikuchi, O. Ushiroda, T. Ando, H. Nagaso, K. Fuji, M. Okuno, T. Hiranuma EP 937 715; *Chem. Abstr.* **1997**, *128*, 114961. (b) Ch. Kikuchi, H. Nagaso, T. Hiranuma, M. Koyama *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 533. (c) Ch. Kikuchi, T. Ando, T. Watanabe, H. Nagaso, M. Okuno, T. Hiranuma, M. Koyama *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2197. (d) Ch. Kikuchi, T. Hiranuma, M. Koyama *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2549. (e) Ch. Kikuchi, H. Suzuki, T. Hiranuma, M. Koyama *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 61.
- [15] G. M. Karp *Org. Prep. Proc. Int.* **1993**, *25*, 481.
- [16] J. A. Joule *Science of Synthesis* **2001**, *10*, 361. (a) p. 407. (b) p. 410. (c) p. 430.
- [17] (a) K. Brunner *Monatsh. Chem.* **1897**, *18*, 115. (b) K. Brunner *Monatsh. Chem.* **1897**, *18*, 533. (c) K. Brunner, H. Moser *Monatsh. Chem.* **1932**, *61*, 15. (d) A. S. Endler, E. I. Becker *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 6608. (e) H. Kondo, T. Higashikawa WO 9936401; *Chem. Abstr.* **1999**, *131*, 87817. (f) J. Wolff, M. Taddei *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4267.
- [18] R. L. Hinman, C. P. Bauman *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 1206.
- [19] V. M. Sharma, P. Prasanna, K. V. A. Seshu, B. Renuka, C. V. L. Rao, G. S. Kumar, C. P. Narasimhulu, P. A. Babu, R. C. Puranik, D. Subramanyam, A. Venkateswarlu, S. Rajagopal, K. B. S. Kumar, C. S. Rao, N. V. S. R. Mamidi, D. S. Deevi, R. Ajaykumar, R. Rajagopalan *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2303.
- [20] M. Ogata, H. Matsumoto, K. Tawara *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* **1981**, *16*, 373.

- [21] L. Zoute, Ch. Audouard, J.-C. Plaquevent, D. Cahard *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1833.
- [22] P. Hewawasam, M. Erway, S. L. Moon, J. Knipe, H. Weiner, Ch. G. Boissard, D. J. Post-Munson, Q. Gao, S. Huang, V. K. Gribkoff, N. A. Meanwell *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1487.
- [23] T. Nozoye, T. Nakai, A. Kubo *Chem. Pharm. Bull.* **1977**, *25*, 196.
- [24] L. Sun, N. Tran, F. Tang, H. App, P. Hirth, G. McMahon, Ch. Tang *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2588.
- [25] A. C. Coda, A. G. Invernizzi, P. P. Righetti, G. Tacconi, G. Gatti *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1984**, 615.
- [26] G. N. Walker, R. T. Smith, B. N. Weaver *J. Med. Chem.* **1965**, *8*, 626.
- [27] G. Tacconi, L. D. Maggi, P. Righetti, G. Desimoni, O. Azzolina, V. Ghislandi *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1976**, 150.
- [28] Th. Wieland, O. Unger *Chem. Ber.* **1963**, *96*, 253.
- [29] I. W. Elliott, P. Rivers *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 2438.
- [30] F. G. Bordwell, H. E. Fried *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4218.
- [31] (a) H.-J. Zhou, J. Wang, B. Yao, S. Wong, S. Djakovic, B. Kumar, J. Rice, E. Valle, F. Soriano, M.-K. Menon, A. Madriaga, S. Kiss von Soly, A. Kumar, F. Parlati, F. M. Yakes, L. Shawver, R. Le Moigne, D. J. Anderson, M. Rolfe, D. Wustrow *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 9480. (b) J. Harley-Mason, T. J. Leeney *Proc. Chem. Soc. London* **1964**, 368. (c) F. Tóth, G. Fráter, L. Ondi WO 2015155593; *Chem. Abstr.* **2015**, *163*, 585851. (d) V. P. Borovik, Y.-V. Gatilov, O. P. Shkurko *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 228. (e) K. Esses-Reiter, J. Reiter *J. Het. Chem.* **2000**, *37*, 927. (f) M. Nakagawa, T. Hino *Tetrahedron* **1970**, *26*, 4491.
- [32] R. T. Brown, J. A. Joule *Comprehensive Organic Chemistry* (szerk.: P. G. Sammes), Vol. 4, p 447, Pergamon, Oxford, **1979**.
- [33] I. Gruda *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 18.
- [34] J. Reisch, M. Müller, H. Labitzke *Arch. Pharm. (Weinheim, Germany)* **1984**, *317*, 639; *Chem. Abstr.* **1984**, *101*, 130558c.
- [35] E. Wenkert, E. C. Blossey *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 4656.
- [36] R. W. Daisley, J. Walker *J. Chem. Soc. C* **1971**, 1375.
- [37] E. Wenkert, N. K. Bhattacharyya, T. L. Reid, T. E. Stevens *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 797.
- [38] A. S. Kende, J. C. Hodges *Synth. Comm.* **1982**, *12*, 1.
- [39] G. Lakshmaiah, T. Kawabata, M. Shang, K. Fuji *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1699.
- [40] E. Wenkert, N. V. Bringi *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 5575.
- [41] E. Wenkert, N. V. Bringi, H. E. Choulett *Acta Chem. Scand. Ser. B* **1982**, *36*, 348; *Chem. Abstr.* **1982**, *97*, 162083j.
- [42] (a) J. Shaun, K. Tetsuro, T. Katsura, H. Tsuyoshi, U. Yasufumi US 2011195954; *Chem. Abstr.* **2002**, *137*, 363096. (b) G. Karig, M. J. Ford, K. Siegel, S. Schnatterer US 2015133660; *Chem. Abstr.* **2012**, *157*, 165628. (c) B. N. Cook, J. D. Huber, R. O. Hughes, T. M. Kirrane Jr., C. Lasota, X. Li, S. Liang, I. A. Mugge, Q. Zhang WO 2015035032; *Chem. Abstr.* **2015**, *162*, 425159.
- [43] L. Foulon, L. Goullieux, B. Pouzet, G. Le Serradeil, V. G. Claudine WO 2009115685; *Chem. Abstr.* **2009**, *151*, 403108.
- [44] K. Kato, T. Doi, Y. Sugiura, M. Kawada WO 9802432; *Chem. Abstr.* **1998**, *128*, 140729.
- [45] C. D. Jesudason, D. J. Sall, F. C. Stevens, J. A. Werner WO 0238543; *Chem. Abstr.* **2002**, *136*, 369605.
- [46] L. Kin-Chun, S. Sung-Sau, Z. Jing, Z. Zhuming WO 2006136606; *Chem. Abstr.* **2006**, *146*, 100555.
- [47] R. Bo, Z. Changyou, W. Hexiang WO 2014173241; *Chem. Abstr.* **2014**, *161*, 664198.
- [48] J. E. Wilson, R. Kurukulasuriya, M. Reibarkh, M. Reiter, A. Zwicker, K. Zhao, F. Zhang, R. Anand, V. J. Colandrea, A.-M. Cumiskey, A. Crespo, R. A. Duffy, B. A. Murphy, K. Mitra, D. G. Johns, J. L. Duffy, P. Vachal *ACS Med. Chem. Lett.* **2016**, *7*, 261.

- [49] J. E. Wilson, P. Vachal, R. Kurukulasuriya WO 2015054088; *Chem. Abstr.* **2015**, 162, 544611.
- [50] G. Chen, T. D. Cushing, B. Fisher, X. He, K. Li, Z. Li, L. R. McGee, V. Pattaropong, P. Faulder, J. L. Seganish, Y. Shin WO 2009158011; *Chem. Abstr.* **2009**, 152, 119631.
- [51] A. Fensome, C. C. McComas, E. G. Melenski, M. A. Marella, J. E. Wrobel US 2006030615; *Chem. Abstr.* **2006**, 144, 192104.
- [52] W. D. G. Brittain, B. R. Buckley, J. S. Fossey *Chem. Commun.* **2015**, 51, 17217.
- [53] Q. Li, K. W. Woods, G.-D. Zhu, J. P. Fischer, J. Gong, T. Li, V. Gandhi, S. A. Thomas, G. Packard, X. Song, J. N. Abrams, R. Diebold, J. Dinges, C. Hutchins, V. S. Stoll, S. H. Rosenberg, V. L. Giranda WO 03051366; *Chem. Abstr.* **2003**, 139, 69152.
- [54] (a) F. C. Stevens, W. E. Bloomquist, A. G. Borel, M. L. Cohen, C. A. Droste, M. L. Heiman, A. Kriauciunas, D. J. Sall, F. C. Tinsley, C. D. Jesudason, C. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 6270. (b) M. K. Christensen, F. Bjoerkling WO 2008129075; *Chem. Abstr.* **2008**, 149, 513691. (c) G. S. Grubb, L. Zhi, T. K. Jones, C. M. Tegley, A. Fensome, L. L. Miller, J. W. Ullrich, R. H. W. Bender, P. Zhang, J. E. Wrobel, J. P. Edwards WO 0066167; *Chem. Abstr.* **2000**, 133, 350135. (d) A. Fensome, P. Zhang, M. C. Koko, L. Zhi, T. K. Jones, K. B. Marschke, C. M. Tegley WO 0066555; *Chem. Abstr.* **2000**, 133, 350136. (e) A. Fensome, L. L. Miller, J. W. Ullrich, R. H. W. Bender, P. Zhang, J. E. Wrobel, L. Zhi, T. K. Jones, K. B. Marschke, C. M. Tegley WO 0066556; *Chem. Abstr.* **2000**, 133, 350137. (f) Z. Jayyosi, G. M. McGeehan, M. F. Kelley, R. F. Labaudiniere, L. Zhang, R. D. Groneberg, D. G. McGarry, T. J. Caulfield, A. Minnich, M. Bobko WO 0064888; *Chem. Abstr.* **2000**, 133, 335167. (g) T. Jiang, K. L. Kuhen, K. Wolff, H. Yin, K. Bieza, J. Caldwell, B. Bursulaya, T. Y.-H. Wu, T. He *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 2105.
- [55] B. Volk, T. Mezei, Gy. Simig *Synthesis* **2002**, 595.
- [56] M. Porcs-Makkay, B. Volk, R. Kapiller-Dezsöfi, T. Mezei, Gy. Simig *Monatsh. Chem. (Chem. Monthly)* **2004**, 135, 697.
- [57] B. Volk, M. Porcs-Makkay, Gy. Simig *Magyar Kémikusok Lapja* **2012**, 67, 5.
- [58] (a) E. Wenkert, J. S. Bindra, C.-J. Chang, D. W. Cochran, D. E. Rearick *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1662. (b) T. Nozoye, Y. Shibamura *Yakugaku Zasshi* **1975**, 95, 710; *Chem. Abstr.* **1975**, 83, 131400. (c) T. V. Rajanbabu, T. Fukunaga *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 4571. (d) F. J. McEvoy, G. R. Allen Jr. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 3350. (e) P. L. Julian, H. C. Printy, R. Ketcham, R. Doone *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 5305. (f) H. B. Rasmussen, J. K. MacLeod *J. Nat. Prod.* **1997**, 60, 1152. (g) T. Hino, H. Miura, T. Nakamura, R. Murata, M. Nakagawa *Heterocycles* **1975**, 3, 805. (h) T. Hino, H. Miura, R. Murata, M. Nakagawa *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, 26, 3695.
- [59] B. Volk, Gy. Simig *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3991.
- [60] F. D. Popp *Advances in Heterocyclic Chemistry* (szerk.: A. R. Katritzky, A. J. Boulton), Vol. 18, p. 2, Academic Press, New York, **1975**.
- [61] P. Hewawasam, N. A. Meanwell *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7303.
- [62] Th. Jensen, R. Madsen *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 3990.
- [63] R. Grigg, S. Whitney, V. Sridharan, A. Keep, A. Derrick *Tetrahedron* **2009**, 65, 4375.
- [64] G. Liu, T. Huang, Y. Zhang, X. Liang, Y. Li, H. Li *Catal. Comm.* **2011**, 12, 655.
- [65] Ch. Chaudhari, S. M. A. Hakim Siddiki, K. Kon, A. Tomita, Y. Tai, K. Shimizu *Catal. Sci. Technol.* **2014**, 4, 1064.
- [66] B. Volk, R. Kapiller-Dezsöfi, Gy. Simig *Heterocycles* **2006**, 68, 539.
- [67] G. C. Grunewald, R. S. Drago *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1636.
- [68] T. Mongkhonsi, P. Pimanmas, P. Praserttham *Chem. Lett.* **2000**, 968.
- [69] F. Cavalli, H. Geiger, I. Barnes, K. H. Becker *Environ. Sci. Technol.* **2002**, 36, 1263.

- [70] A. Schriesheim *Friedel–Crafts and Related Reactions* (szerk.: G. A. Oláh), Vol. 2, pp 499–503, John Wiley & Sons, New York, **1964**.
- [71] C. Lacroix, A. Deluzarche, A. Kiennemann, A. Boyer *J. Chim. Phys.* **1984**, *81*, 473.
- [72] (a) M. W. Baines, D. B. Cobb, R. J. Eden, R. Fielden, J. N. Gardner, A. M. Roe, W. Tertiuik, G. L. Willey *J. Med. Chem.* **1965**, *8*, 81. (b) B. Umezawa, O. Hoshino, H. Hara, S. Mitsubayashi *J. Chem. Soc. C* **1970**, 465. (c) J. Barber, J. Staunton *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1981**, 1685.
- [73] R. Kapiller-Dezsőfi, B. Volk *New J. Chem.* **2004**, *28*, 1214.
- [74] E. Kókai, Gy. Simig, B. Volk *Molecules* **2017**, *22*, 24.
- [75] G. A. Russell, A. G. Bemis *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 5491.
- [76] B. Volk, J. Barkóczy, E. Hegedűs, 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.
- [77] B. Volk, I. Gacsályi, K. Pallagi, L. Poszavác, I. Gyönös, É. Szabó, T. Bakó, M. Spedding, Gy. Simig, G. Szénási *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 6657.
- [78] 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.
- [79] 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.
- [80] 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.
- [81] 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.
- [82] B. Volk, J. Barkóczy, Gy. Simig, T. Mezei, R. Kapiller-Dezsőfi, E. Flórián, 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.
- [83] 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.
- [84] Z. Doleviczenyi, Sz. E. Vizi, I. Gacsályi, K. Pallagi, B. Volk, L. G. Hársing Jr., Gy. Halmos, B. Lendvai, T. Zelles *Neurochem. Res.* **2008**, *33*, 2364.
- [85] 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.
- [86] B. Volk, I. Gacsályi, J. Schindler, E. Fogassy, Gy. Simig, G. Gigler, előkészületben.
- [87] M. M. Herth, B. Volk, K. Pallagi, L. K. Bech, F. Antoni, G. M. Knudsen, J. L. Kristensen *ACS Chem. Neurosci.* **2012**, *3*, 1002.
- [88] 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.
- [89] B. Volk *Magyar Kémikusok Lapja* **2012**, *67*, 140.
- [90] (a) P. B. Hedlund, J. G. Sutcliffe *Trends Pharmacol. Sci.* **2004**, *25*, 481. (b) V. S. Naumenko, N. K. Popova, E. Lacivita, M. Leopoldo, E. G. Ponimaskin *CNS Neuroscience & Therapeutics* **2014**, *20*, 582.
- [91] C. L. Parks, P. S. Robinson, E. Sibille, T. Shenk, M. Toth *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1998**, *95*, 10734.

- [92] R. E. Wilcox, J. E. Ragan, R. S. Pearlman, M. Y.-K. Brusniak, R. M. Eglen, D. W. Bonhaus, T. E. Tenner Jr., J. D. Miller *J. Comput. Aided Mol. Des.* **2001**, *15*, 883.
- [93] J. R. Vogel, B. Beer, D. E. Clody *Psychopharmacology (Berlin, Ger.)* **1971**, *21*, 1.
- [94] B. Costall, B. J. Jones, M. E. Kelly, R. J. Naylor, D. M. Tomkins *Pharm. Biochem. Behav.* **1989**, *32*, 777.
- [95] R. Perrone, F. Berardi, N. A. Colabufo, E. Lacivita, M. Leopoldo, V. Tortorella *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 646.
- [96] M. Leopoldo, E. Lacivita, M. Contino, N. A. Colabufo, F. Berardi, R. Perrone *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 4214.
- [97] (a) N. V. Weisstaub, M. Zhou, A. Lira, E. Lambe, J. Gonzalez-Maeso, J.-P. Hornung, E. Sibille, M. Underwood, S. Itohara, W. T. Dauer, M. S. Ansorge, E. Morelli, J. J. Mann, M. Toth, G. Aghajanian, S. C. Sealton, R. Hen, J. A. Gingrich *Science* **2006**, *313*, 536. (b) F. Masse, M. Hascoet, E. Dailly, M. Bourin *Psychopharmacology* **2006**, *183*, 471.
- [98] (a) G. Srappaghetti, L. Mastrini, A. Lucacchini, G. Giannaccini, L. Betti, L. Fabbrini *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 5140. (b) J. Handzlik, D. Maciąg, M. Kubacka, S. Mogiliski, B. Filipek, K. Stadnicka, K. Kieć-Kononowicz *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 5982. (c) B. Debnath, S. Samanta, S. K. Naskar, K. Roy, K. Jha *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2837.
- [99] M. Leopoldo, E. Lacivita, F. Berardi, R. Perrone, P. B. Hedlund *Pharmacol. Ther.* **2011**, *129*, 120.
- [100] I. Lucki, A. Dalvi, A. J. Mayorga *Psychopharmacology (Berlin, Ger.)* **2001**, *155*, 315.
- [101] A 77. hivatkozásként megadott cikkünkben **30e** vegyület FST tesztjére MED>30 mg/tkg adatot közöltünk. A vegyület részletesebb vizsgálatai és a teszt többszöri újbóli elvégzése során azonban aktívnek bizonyult, 3 mg/tkg eredménnyel.
- [102] M. V. King, C. A. Marsden, K. C. Fone *Trends Pharmacol. Sci.* **2008**, *29*, 482.
- [103] SB-258719: (a) I. T. Forbes, S. Dabbs, D. M. Duckworth, A. J. Jennings, F. D. King, P. J. Lovell, A. M. Brown, L. Collin, J. J. Hagan, D. N. Middlemiss, G. J. Riley, D. R. Thomas, N. Upton *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 655. (b) D. R. Thomas, S. A. Gittins, L. L. Collin, D. N. Middlemiss, G. Riley, J. Hagan, I. Gloger, C. E. Ellis, I. T. Forbes, A. M. Brown *Brit. J. Pharm.* **1998**, *124*, 1300.
- [104] SB-271046: (a) C. Routledge, S. M. Bromidge, S. F. Moss, G. W. Price, W. Hirst, H. Newman, G. Riley, T. Gager, T. Stean, N. Upton, S. E. Clarke, A. M. Brown, D. N. Middlemiss *Brit. J. Pharm.* **2000**, *130*, 1606. (b) K. Hirano, T. M. Piers, K. L. Searle, N. D. Miller, A. R. Rutter, P. F. Chapman *Life Sciences* **2009**, *84*, 558.
- [105] (a) J. Koerts, M. M. Velraeds, A. E. Soffers, J. Vervoort, I. M. Rietjens *Chem. Res. Toxicol.* **1997**, *10*, 279. (b) T. Hagiwara, S. Saito, Y. Ujiie, K. Imai, M. Kakuta, K. Kadota, T. Terada, K. Sumikoshi, K. Shimizu, T. Nishi *Bioinformation* **2010**, *5*, 255. (c) D. J. Creek, A. Jankevics, R. Breitling, D. G. Watson, M. P. Barrett, K. E. V. Burgess *Anal. Chem.* **2011**, *83*, 8703. (d) M. Cao, K. Fraser, J. Huege, T. Featonby, S. Rasmussen, Ch. Jones *Metabolomics* **2015**, *11*, 696. (e) F. Falchi, S. M. Bertozzi, G. Ottonello, G. F. Ruda, G. Colombano, C. Fiorell, C. Martucci, R. Bertorelli, R. Scarpelli, A. Cavalli, T. Bandiera, A. Armirotti *Anal. Chem.* **2016**, *88*, 9510. (f) Y. Hu, T. Shihab, S. Zhou, K. Wooding, Y. Mechref *Electrophoresis* **2016**, *37*, 1498. (g) D. A. Williams *Foye's Principles of Medicinal Chemistry* 6. kiadás (szerk.: Th. L. Lemke, D. A. Williams), 10. fejezet (*Drug metabolism*), p. 275, Walters Kluwer, Amsterdam, **2007**.
- [106] SB-269970: (a) J. P. Lovell, M. B. Steven, S. Dabbs, D. M. Duckworth, I. T. Forbes, A. J. Jennings, F. D. King, D. N. Middlemiss, S. K. Rahman, D. V. Saunders, L. L. Collin, J. J. Hagan, G. J. Riley, D. R. Thomas *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 342. (b) J. J. Hagan, G. W. Price, P. Jeffrey, N. J. Deeks, T. Stean, D. Piper, M. I. Smith, N. Upton, A. D. Medhurst, D. N. Middlemiss, G. J. Riley, P. J. Lovell, S. M. Bromidge, D. R. Thomas *Brit. J. Pharm.* **2000**, *130*, 539. (c) A. Wesolowska, A. Nikiforuk, K. Stachowicz *Eur. J. Pharm.* **2006**, *553*, 185.

- [107] (a) M. R. Zhang, T. Haradahira, J. Maeda, T. Okauchi, T. Kida, S. Obayashi *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2002**, 45, 857. (b) J. Andries, L. Lemoine, A. Mouchel-Blaisot, S. Tang, M. Verdurand, B. D. Le, L. Zimmer, T. Billard *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 3730.
- [108] (a) H. D. Hansen, M. M. Herth, A. Ettrup, V. L. Andersen, S. Lehel, A. Dyssegaard, J. L. Kristensen, G. M. Knudsen *J. Nucl. Med.* **2014**, 55, 640. (b) V. L. Andersen, M. M. Herth, S. Lehel, G. M. Knudsen, J. L. Kristensen *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 213.
- [109] Porcs-Makkay Márta: Oxindol-1-karboxamid-származékok új szintézise. PhD értekezés, Budapest, **2001**.
- [110] S. B. Kadin EP 208510; *Chem. Abstr.* **1987**, 106, 138254.
- [111] S. B. Kadin US 4725616; *Chem. Abstr.* **1989**, 110, 23728.
- [112] S. B. Kadin US 4569942, EP 156603; *Chem. Abstr.* **1986**, 104, 109468a.
- [113] S. B. Kadin US 4556672; *Chem. Abstr.* **1986**, 105, 24187.
- [114] T. C. Crawford US 4665194, EP 155828; *Chem. Abstr.* **1986**, 104, 109466y.
- [115] R. P. Robinson, K. M. Donahue *J. Heterocycl. Chem.* **1994**, 31, 1541.
- [116] M. Porcs-Makkay, Gy. Simig *Org. Proc. Res. Dev.* **2000**, 4, 10.
- [117] M. Porcs-Makkay, Gy. Simig *J. Het. Chem.* **2001**, 38, 451.
- [118] Z. Mucsi, M. Porcs-Makkay, Gy. Simig, I. G. Csizmadia, B. Volk *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 7282.
- [119] Z. Mucsi, G. A. Chass, B. Viskolcz, I. G. Csizmadia *J. Phys. Chem. A* **2009**, 113, 7953.
- [120] T. Novák, Z. Mucsi, G. Blaskó, M. Nyerges *Synlett* **2010**, 16, 2411.
- [121] M. Porcs-Makkay, B. Volk, Z. Mucsi, Gy. Simig *Tetrahedron* **2010**, 66, 7017.
- [122] M. Porcs-Makkay, A. Kálmán, Gy. Argay, Gy. Simig *Tetrahedron* **2000**, 56, 5893.
- [123] M. Porcs-Makkay, B. Volk, E. Kókai, Gy. Simig *Tetrahedron* **2012**, 68, 1427.
- [124] I. M. Bell, M. E. Fraley, S. N. Gallicchio, A. Ginnetti, H. J. Mitchell, D. V. Paone, D. D. Staas, C. Wang, C. B. Zartman, H. E. Stevenson WO 2012064910; *Chem. Abstr.* **2012**, 156, 666493.
- [125] I. M. Bell, S. N. Gallicchio, M. R. Wood, A. G. Quigley, C. A. Stump, C. B. Zartman, J. F. Fay, C.-C. Li, J. J. Lynch, E. L. Moore, S. D. Mosser, T. Prueksaritanont, Ch. P. Regan, Sh. Roller, Ch. A. Salvatore, S. A. Kane, J. P. Vacca, H. G. Selnick *ACS Med. Chem. Lett.* **2010**, 1, 24.
- [126] (a) A. C. Humphries, E. Gancia, M. T. Gilligan, S. Goodacre, D. Hallett, K. J. Merchant, S. R. Thomas *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 1518. (b) D. Gundisch, T. Kampchen, S. Schwarz, G. Seitz, J. Siegl, T. Wegge *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 1.
- [127] Kókai Eszter: Oxindol- és 1,3-diazaoxindol-származékok előállítás és reakcióinak vizsgálata. PhD értekezés, Budapest, **2017**.
- [128] J. A. Joule, K. Mills *Heterocyclic chemistry*, 4th ed. p 218, Blackwell Science, Oxford, **2000**.
- [129] R. Bonnert, P. Cage, F. Hunt, L. Walters, P. Willis WO 0158902; *Chem. Abstr.* **2001**, 135, 166840.
- [130] L. F. A. Hennequin, P. Ple, J.-J. M. Lohmann, A. P. Thomas WO 9910349; *Chem. Abstr.* **1999**, 130, 209715.
- [131] J. T. Hunt, R. S. Bhide, R. M. Borzilleri, L. Qian WO 0071129; *Chem. Abstr.* **2000**, 134, 17506.
- [132] K. Leftheris, J. Barrish, J. Hynes, S. T. Wroblewski WO 0240486; *Chem. Abstr.* **2002**, 136, 386144.
- [133] M. Cheung, P. A. Harris, K. E. Lackey *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 999.
- [134] (a) H. Yamanaka, T. Sakamoto, C. Satoh, S. Niitsuma JP 05025175; *Chem. Abstr.* **1993**, 119, 117273. (b) T. Sakamoto, C. Satoh, Y. Kondo, H. Yamanaka *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, 41, 81.
- [135] A. Marfat, M. P. Carta *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4027.
- [136] L. Sun, J. Cui, C. Liang, Y. Zhou, A. Nematalla, X. Wang, H. Chen, C. Tang, J. Wei *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 5153.
- [137] (a) S. J. Woodhead, C. Hamlett, M. L. Verdonk, H. F. Sore, D. W. Walker, I. Collins, J. Caldwell, T. F. Da Fonseca Mchardy, F. Tatiana, R. W. A. Luke, Z. S. Matusiak, G. R. Carr, J. J. Morris, K.-M. Cheung WO 2008075110; *Chem. Abstr.* **2008**, 149, 104738. (b) S. J. Woodhead, C. Hamlett,

- H. F. Sore, D. W. Walker, M. L. Verdonk, I. Collins, J. Caldwell, K.-M. Cheung, T. F. Da Fonseca Mchardy WO 2007125325; *Chem. Abstr.* **2007**, *147*, 522264.
- [138] R. K. Vaid, J. T. Spitler, S. Boini, S. A. May, R. C. Hoying *Synthesis* **2012**, 2396.
- [139] I. M. Bell, C. A. Stump, C. R. Theberge, S. N. Gallicchio, C. B. Zartman, H. G. Selnick WO 2007061692; *Chem. Abstr.* **2007**, *147*, 31116.
- [140] T. B. Johnson, H. T. Peck, J. A. Amber *J. Am. Chem. Soc.* **1911**, *33*, 758.
- [141] (a) B. Janza, A. Studer *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1875. (b) H. O. House, F. J. Sauter, W. G. Kenyon, J. J. Riehl *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 957.
- [142] E. Kókai, J. Nagy, T. Tóth, J. Kupai, P. Huszthy, Gy. Simig, B. Volk *Monatsh. Chem. (Chem. Monthly)* **2016**, *147*, 767.
- [143] H.-S. Choi, Z. Wang, W. Richmond, X. He, K. Yang, T. Jiang, T. Sim, D. Karanewsky, X.-J. Gu, V. Zhou, Y. Liu, O. Ohmori, J. Caldwell, N. Gray, Y. He *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2173.
- [144] T. A. Shepherd, R. D. Dally, S. Joseph US 2010120801, WO 2010056563; *Chem. Abstr.* **2010**, *152*, 568154.
- [145] F. Jakob, I. Konetzki, T. Craan, A. Nardi, C. Hesslinger WO 201501853; *Chem. Abstr.* **2015**, *162*, 300246.
- [146] (a) I. M. Bell, H. G. Selnick, C. A. Stump, C. R. Theberge, C. B. Zartman WO 2007061696; *Chem. Abstr.* **2007**, *147*, 31113. (b) I. M. Bell, H. G. Selnick, M. R. Wood, C. R. Theberge, C. A. Stump, S. N. Gallicchio, C. B. Zartman WO 2007061677; *Chem. Abstr.* **2007**, *147*, 31112. (c) I. M. Bell, C. A. Stump WO 2006029153; *Chem. Abstr.* **2006**, *144*, 292784.
- [147] (a) I. M. Bell, M. E. Fraley, S. N. Gallicchio, A. Ginnetti, H. J. Mitchell, D. V. Paone, D. D. Staas, C. Wang, C. B. Zartman, H. E. Stevenson WO 2012064910; *Chem. Abstr.* **2012**, *156*, 666493. (b) I. M. Bell, M. Fraley, T. Biftu, C. Zhu, A. Nair WO 2013169563; *Chem. Abstr.* **2013**, *159*, 731501. (c) I. M. Bell, M. F. Fraley, S. N. Gallicchio, A. Ginnetti, H. J. Mitchell, D. V. Paone, D. D. Staas, C. Wang, B. C. Zartman, H. E. Stevenson WO 2012064911; *Chem. Abstr.* **2012**, *156*, 666492.
- [148] E. Kókai, J. Halász, A. Dancsó, J. Nagy, Gy. Simig, B. Volk *Molecules* **2017**, *22*, 846.
- [149] (a) J. Shaun, K. Tetsuro, T. Katsura, H. Tsuyoshi, U. Yasufumi US 2011195954; *Chem. Abstr.* **2002**, *137*, 363096. (b) G. Karig, M. J. Ford, K. Siegel, S. Schnatterer US 2015133660; *Chem. Abstr.* **2012**, *157*, 165628. (c) B. N. Cook, J. D. Huber, R. O. Hughes, T. M. Kirrane Jr., C. Lasota, X. Li, S. Liang, I. A. Mugge, Q. Zhang WO 2015035032; *Chem. Abstr.* **2015**, *162*, 425159.
- [150] (a) B.-F. Li, W. J. Moree, J. Yu, T. Coon, S. Zamani-Kord, S. Malany, K. Jalali, J. Wen, H. Wang, Ch. Yang, S. R. J. Hoare, R. E. Petroski, A. Madan, P. D. Crowe, G. Beaton *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 2629. (b) B. M. Trost, D. A. Thaisrivongs, J. Hartwig *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12439.
- [151] M. Fred BE 646344; *Chem. Abstr.* **1968**, *68*, 39638.
- [152] Gy. Lukács, G. Szabó, Gy. Simig, E. Flórián, G. Gigler, Gy. Lévy, T. Mezei, M. Porcs-Makkay, K. Tihanyi, M. Végh, A. Egyed WO 0039100; *Chem. Abstr.* **2000**, *133*, 89535.
- [153] (a) M. Napoletano, G. Norcini, G. Grancini, F. Pellacini, G. Morazzoni WO 0005219; *Chem. Abstr.* **2000**, *132*, 122627. (b) M. Napoletano, G. Norcini, D. Botta, G. Grancini, G. Morazzoni, F. Santangelo, H. Siro, G. Jorge, J. L. Garcia Navio, J. G. Alvarez-Builla WO 9932456; *Chem. Abstr.* **1999**, *131*, 73662.
- [154] A. Tasker, J. R. Falsey, R. M. Rzasa, B. J. Herberich, D. Zhang WO 2010042649; *Chem. Abstr.* **2010**, *152*, 454124.
- [155] M. V. Sigal Jr., P. Marchini, B. L. Poet US 3274185; *Chem. Abstr.* **1966**, *65*, 99390.
- [156] J.-H. Li, K. L. Tays, J. Zhang WO 9911624; *Chem. Abstr.* **1999**, *130*, 218328.
- [157] Y. Bennani, L. N. Tumey, E. A. Gleason, M. J. Robarge WO 2006034419; *Chem. Abstr.* **2006**,

144, 350540.

- [158] T. L. Thomas, L. A. Radov EP 0164593; *Chem. Abstr.* **1986**, 104, 207293.
- [159] L. A. Radov, T. L. Thomas EP 0309765; *Chem. Abstr.* **1989**, 111, 153822.
- [160] D. Vogelsang, G. Scheffer, N. Brock, D. Lenke US 3813384; *Chem. Abstr.* **1974**, 81, 63654.
- [161] (a) K. Aoki, K. Sasatake, T. Kimura, N. Hatakeyama JP 49094832; *Chem. Abstr.* **1975**, 82, 165882.
(b) K. Aoki, K. Sasatake, T. Kimura, N. Hatakeyama JP 49094833; *Chem. Abstr.* **1975**, 82, 120070.
(c) K. Aoki, K. Sasatake, T. Kimura, Sh. Yamazaki JP 49094838; *Chem. Abstr.* **1975**, 82, 150500.
(d) K. Aoki, K. Sasatake, T. Kimura, Sh. Yamazaki JP 49094839; *Chem. Abstr.* **1975**, 82, 150499.
- [162] D. J. Brown *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Cinnolines and Phthalazines: Supplement II* (szerk.: E. C. Taylor, P. Wipf, A. Weissberger), Vol. 64, p 109, John Wiley & Sons, New York, **2005**.
- [163] U. V. Nabar, M. S. Mayadeo, K. D. Deodhar *Indian J. Chem. Sect. B* **1988**, 27B(2), 109.
- [164] J. E. Robertson, J. H. Biel US 3153614; *Chem. Abstr.* **1965**, 62, 9171.
- [165] (a) J. B. Wright US 3407197; *Chem. Abstr.* **1969**, 70, 57914. (b) J. B. Wright *J. Het. Chem.* **1968**, 5, 453.
- [166] (a) J. F. King, A. Hawson, D. M. Deaken, J. Komery *Chem. Commun.* **1969**, 1, 33. (b) A 2H-1,2,3-benzotiadiazin-1,1-dioxid (**106a**) előállítását alacsony termeléssel írták le: J. F. King, B. L. Huston, A. Hawson, J. Komery, D. M. Deaken, D. R. K. Harding *Can. J. Chem.* **1971**, 49, 936. (c) J. F. King, A. Hawson, B. L. Huston, L. J. Danks, J. Komery *Can. J. Chem.* **1971**, 49, 943.
- [167] H. Imamura, S. Nagao, R. Hasegawa JP 54100343; *Chem. Abstr.* **1980**, 92, 41574.
- [168] H. Hichri, V. Lesins, Ch. C. Sommer US 6040477; *Chem. Abstr.* **2000**, 132, 207658.
- [169] M. Porcs-Makkay, Gy. Lukács, G. Kapus, I. Gacsályi, Gy. Simig, Gy. Lévy, T. Mezei, M. Végh, Sz. Kertész, J. Barkóczy, Cs. Leveleki, L. G. Hársing WO 2008020255; *Chem. Abstr.* **2008**, 148, 262627.
- [170] A klórszulfonil származékok (**113**) hidrazinos reakcióit Porcs-Makkay Márta és munkatársai végrehajtották, ezáltal számos **108** képletű származékot állítottak elő, de az eredményeket még nem publikálták.
- [171] Gy. Lukács, M. Porcs-Makkay, Gy. Simig *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 20, 4130.
- [172] Gy. Lukács, M. Porcs-Makkay, Gy. Simig *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 3211.
- [173] M. Porcs-Makkay, Gy. Lukács, A. Pandur, Gy. Simig, B. Volk *Tetrahedron* **2014**, 70, 286.
- [174] M. Porcs-Makkay, A. Pandur, Gy. Simig, B. Volk *Magyar Kémiai Folyóirat – Kémiai Közlemények* **2016**, 122, 162.
- [175] Általános eljárást dolgoztak ki a kollégák acetofenonok és benzofenonok dioxolánjának mikrohullámú reaktorban történő előállítására: Gy. Lukács, M. Porcs-Makkay, A. Komáromi, Gy. Simig *Arkivoc* **2008** (iii), 17.
- [176] A 2-fenil-1,3-dioxolánt (**120**, $R^1=R^2=R^3=H$) az alábbi cikkben írták le: J. A. Soderquist, I. Kock, M. E. Estrella *Org. Proc. Res. Dev.* **2006**, 10, 1076, ugyanakkor a közvetlen lítiálására vonatkozó adat nincs az irodalomban.
- [177] Egyetlen irodalmi hivatkozás ismert, amelyben a szubsztituátlan benzaldehid acetállá (dimetil acetál) történő átalakítását leírták. Ez utóbbit a továbbiakban lítiálási reakciókban felhasználták (BuLi-mal nem játszódtott le a reakció, *t*-BuLi-mal 34 %-os termelést értek el): H. B. Plaumann, B. A. Keay, R. Rodrigo *Tetrahedron Lett.* **1979**, 51, 4921. Metoxi-, illetve más alkoxi-benzaldehidek acetáljai esetén az alkoxicsoporthoz száma és az acetálként védett formilcsoporthoz viszonyított helyzetük határozza meg, melyik pozícióban játszódik le a lítiálás.
- [178] I. A. Meyers, K. Lutowski *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 4464.
- [179] J. Blanchet, T. Macklin, P. Ang, C. Metallinos, V. Snieckus *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 3199.

- [180] M. Porcs-Makkay, R. Kapiller-Dezsőfi, L. Párkányi, A. Pandur, Gy. Simig, B. Volk *Tetrahedron* **2014**, *70*, 2169.
- [181] M. Porcs-Makkay, A. Pandur, Gy. Simig, B. Volk *Tetrahedron* **2015**, *71*, 44.
- [182] (a) N. Dennis, A. R. Katritzky, E. Lunt, M. Ramaiah, R. L. Harlow, S. H. Simonsen *Tetrahedron Lett.* **1976**, *19*, 1569. (b) A. Szabó, A. Csámpai, K. Körmendy, Z. Böcskei *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7021. (c) M. Fuxreiter, A. Csámpai, J. Császár *Heterocycles* **1994**, *38*, 1453. (d) K. Körmendy, A. Kálmán, T. Koritsánszky, I. Kövesdi, P. Sohár, F. Ruff *Acta Chim. Hung.* **1986**, *123*, 15. (e) L.-P. Liu, J.-M. Lu, M. Shi *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1303.
- [183] (a) A. van Oeveren, B. A. Pio, Ch M. Tegley, R. I. Higuchi, M. Wu, T. K. Jones, K. B. Marschke, A. Negro-Vilar, L. Zhi *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 1523. (b) Y. O. Long, R. I. Higuchi, Th. R. Caferro, Th. L. S. Lau, M. Wu, M. L. Cummings, E. A. Martinborough, K. B. Marschke, W. Y. Chang, F. J. Lopez, D. S. Karanewsky, L. Zhi *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2967. (c) K. Harada, K. Motonaga, K. Saito, A. Tanaka US 2012065231; *Chem. Abstr.* **2010**, *153*, 618712. (d) Y. Kikugawa JP 2009057359; *Chem. Abstr.* **2009**, *150*, 329401. (e) G. W. Gribble, Ch. F. Nutaltis, R. M. Leese *Heterocycles* **1984**, *22*, 379. (f) N. Haul, A. Ceci, H. Doods, I. Kauffmann-Hefner, I. Konetzki, A. Schuler-Metz, R. Walter WO 2009021944; *Chem. Abstr.* **2009**, *150*, 259765.
- [184] B. Nyulasi, A. Németh, M. Porcs-Makkay, J. Kupai, Gy. Lukács, Gy. Simig, B. Volk *Tetrahedron* **2017**, *73*, 298.
- [185] M. Porcs-Makkay, I. Gyűjtő, Gy. Simig, B. Volk *Tetrahedron* **2016**, *72*, 8463.
- [186] T. S. Stevens, E. M. Creighton, A. B. Gordon, M. MacNicol *J. Chem. Soc.* **1928**, 3193.
- [187] J. Körösi, T. Láng *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 883.
- [188] I. Tarnawa, P. Berzsenyi, F. András, P. Botka, T. Hámori, I. Ling, J. Körösi *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 99.
- [189] A. Chimirri, G. De Sarro, A. De Sarro, R. Gitto, S. Grasso, S. Quartarone, M. Zappalà, P. Giusti, V. Libri, A. Constanti, A. G. Chapman *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1258.
- [190] H. Torriani *Drugs Fut.* **1979**, *4*, 448.
- [191] *Ann. Drug Data Rep.* **1982**, *4*, 195.
- [192] P. H. Nelson, C.-L. L. Gu, A. C. Allison, E. M. Eugui, W. A. Lee US 4753935; *Chem. Abstr.* **1988**, *109*, 149226.
- [193] C. Robinson, J. Castaner *Drugs Fut.* **1995**, *20*, 356.
- [194] L. Hilden, P. Rummakko, A. Grumann, P. Pietikäinen WO 2004011450; *Chem. Abstr.* **2004**, *140*, 145992.
- [195] J. Castaner, P. J. Roberts *Drugs Fut.* **1979**, *4*, 407.
- [196] L. A. Sorbera, L. Revel, L. Martin, J. Castaner *Drugs Fut.* **2001**, *26*, 115.
- [197] (a) 4-Aminoftálimid redukciója 5-aminoftalidddá: L. F. Levy, H. Stephen *J. Chem. Soc.* **1931**, 867. (b) J. G. Young, W. Onyebuagu *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2155. (c) R. N. Warren, L. Liu, R. A. Russel *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7485. (d) M. E. Kurilo, M. M. Shemyakin *J. Gen. Chem.* **1945**, *15*, 704; *Chem. Abstr.* **1946**, *40*, 29275. (e) E. Marzi, A. Spitaleri, F. Mongin, M. Schlosser *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *15*, 2508. (f) A 4-klórtálsavanhidrid körülményes szintézisét ld.: J. W. Verbicky Jr., L. Williams *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2465. (g) V. I. Nikulin, L. M. Pisarenko *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci. (Engl. Transl.)* **1985**, *34*, 141; *Chem. Abstr.* **1985**, *102*, 203681. (h) C. Donati, R. H. Prager; B. Weber *Austr. J. Chem.* **1989**, *42*, 787. (i) S. Cherkez, J. Herzig, H. Yellin *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 947.
- [198] A. Marxer, H. R. Rodriguez, J. M. McKenna, H. M. Tsai *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1427.
- [199] (a) P. Beak, R. A. Brown *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 34. (b) P. Beak, R. A. Brown *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1823.

- [200] F. Faigl, A. Thurner, B. Molnár, Gy. Simig, B. Volk *Org. Proc. Res. Dev.* **2010**, *14*, 617.
- [201] B. Molnár, Gy. Simig, B. Volk *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1728.
- [202] B. Molnár, Gy. Simig, T. Bakó, A. Dancsó, B. Volk *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2922.
- [203] Gy. Simig, J. Fetter, F. Bertha, F. Faigl, A. Thurner, B. Molnár, J. Barkóczy, B. Volk *Magyar Kémikusok Lapja* **2012**, *67*, 38.
- [204] K. Koch, R. J. Chambers, M. S. Biggers *Synlett* **1994**, 347.
- [205] (a) E. Marzi, J. Gorecka, M. Schlosser *Synthesis* **2004**, 1609. (b) M. Kauch, D. Hoppe *Synthesis* **2006**, 1575. (c) M. Kauch, D. Hoppe *Synthesis* **2006**, 1578. (d) R. A. Pascal, Y.-C. J. Chen *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 408. (e) M. Iwao *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3622. (f) M. Dabrowski, J. Kubicka, S. Lulinski, J. Serwatowski *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4175.
- [206] (a) S. Anzali, W. W. K. R. Mederski, M. Osswald, D. Dorsch *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 11. (b) W. W. K. R. Mederski, M. Osswald, D. Dorsch, S. Anzali, M. Christadler, C.-J. Schmitges, C. Wilm *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 17.
- [207] J. Fetter, F. Bertha, B. Molnár, B. Volk, Gy. Simig *J. Heterocyclic Chem.* **2015**, *52*, 1136.
- [208] 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. G. Hársing, G. Szénási WO 2011039554; *Chem. Abstr.* **2011**, *154*, 410044.
- [209] F. Bertha, T. Kégl, J. Fetter, B. Molnár, A. Dancsó, G. Németh, Gy. Simig, B. Volk *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 1895.
- [210] F. Jung, M. Molin, R. van den Elzen, T. Durst *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 935.
- [211] J.-H. Liu, A.-T. Wu, M.-H. Huang, C.-W. Wu, W.-S. Chung *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3395.
- [212] F. Hof, C. Nuckolls, S. L. Craig, T. Martin, J. Rebek Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10991.