



M Ű E G Y E T E M 1 7 8 2

**Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem
Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar
Oláh György Doktori Iskola**

**Áramlásos kémiai módszerek alkalmazása a
gyógyszerhatóanyagok és hatóanyag jelöltek szintézisében**

Tézisfüzet

Szerző: Örkényi Róbert

Témavezető

Dr. Faigl Ferenc,
Egyetemi Tanár
BME

Konzulens:

Dr. Éles János
Főosztályvezető helyettes
Richter Gedeon Nyrt

2019



GEDEON RICHTER LTD.

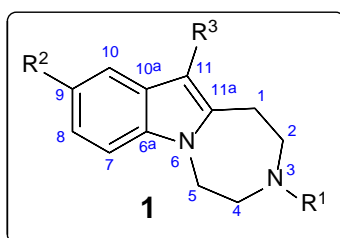
1. Bevezetés

Az elmúlt évtizedekben a folyamatos áramú szintézisek népszerűsége folyamatosan nőtt, legfőképp a gyógyszeriparban. Az áramlások kémia széles körben elterjedt a korai felfedező kémiától kezdve, a gyógyszerjelölt molekulák fejlesztésén keresztül egészen a méretnövelt hatóanyag termelésig. Az áramlások kémia bevezetése a gyógyszeripari termelésbe erősen támogatott a gyógyszerhatóságok által, melyet az is jól mutat, hogy az amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerengedélyeztetési Hivatal (FDA) által engedélyezett első folyamatos áramú gyógyszerhatóanyag gyártások a közelmúltban lettek nyilvánosak.

Habár a folyamatos áramban történő hatóanyaggyártásnak számos előnye van és várhatóan sokkal költséghatékonyabb a hagyományos szakaszos technológiához viszonyítva, a gyakorlatba való ültetés sokkal több tudást és tapasztalatot igényel.

Ennek megfelelően a Richter áramlások kémiai csoportjának tagjaként a legfőbb feladatom a Ph.D. kutatásaim során az áramlások kémia meghonosításában való szerepvállalás volt, valamint annyi tapasztalatot és tudást megszerezni, amennyit csak lehet.

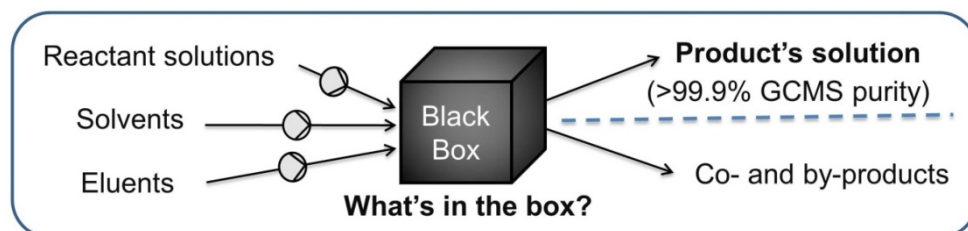
Kutatásaimat két fő részre lehet osztani. Az első fő feladatom egy melanin-koncentrááló hormon receptor 1 (MCHR1) antagonista vegyületcsalád szintézisének vizsgálata volt, mely 1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*-[1,4]diazepino[1,7-*a*]indol (**1**) alapvázatot tartalmaz (1. Ábra). Habár a kezdeti gyógyszerkémiai szintézisút lehetővé tette a célvegyület megfelelő mennyiségű előállítását *in vitro* és *in vivo* vizsgálatokhoz, a preklinikai fejlesztési fázisban a szintézisút optimalizálása elkerülhetetlen volt, hogy a klinikai vizsgálatokhoz megfelelő mennyiséget állítsunk elő a kiválasztott gyógyszerjelölt származékából.



1. Ábra: 3,9,11-Trisziubsztituált-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*-[1,4]diazepino[1,7-*a*]indol (**1**) alapváz.

A másik fő célkitűzésünk egy új folyamatos áramú végtermék tisztítási módszer kidolgozása volt centrifugális megoszlásos kromatográfia (centrifugal partition chromatography: CPC) alkalmazásával. A CPC-nek számos előnye van a hagyományos nagy nyomású folyadék kromatográfiával szemben, mint például a jó felbontás, nincs szükség

oszlopok cseréjére vagy drága szilárd állófázisokra, valamint nincs irreverzibilis kötődés az állófázishoz. A fő célunk az volt, hogy egy többlépéses folyamatos áramú szintézist kapcsoljunk a CPC technológiával és így folyamatos áramban termeljünk a végterméket megfelelő tisztaságban (2. Ábra).



2. Ábra: Folyamatos áramú és nagy tisztaságú végtermék termelésének sematikus ábrája.

2. Irodalmi áttekintés

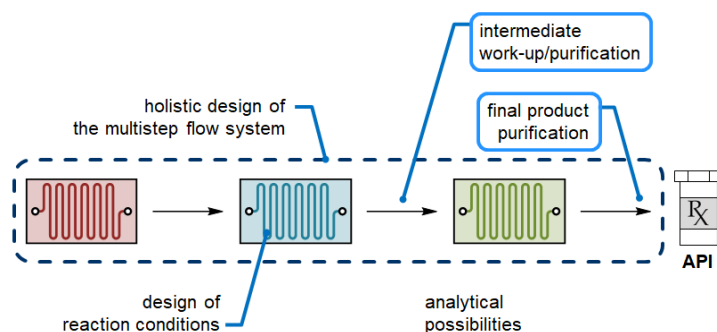
2.1. Áramlásos kémia a gyógyszeriparban

Az áramlásos kémia fejlődését jól mutatja a Chemical Reviews folyóiratban megjelent összefoglaló cikk (P. Seeberger *et al.*^[1]), melyben közel 800 irodalmi hivatkozáson keresztül mutatják be az áramlásos kémiát.

Az általános előnyeit már mindenki ismeri a technológiának, azonban fontos kihangsúlyozni, hogy az áramlásos kémia is csak bizonyos átalakításokban előnyös és nem mindenre megoldás. Ennek megfelelően minden esetben mérlegelni kell, hogy megéri-e folyamatos áramban végezni a reakciót a hagyományos, szakaszos szintézissel szemben. Mivel ez a döntés sosem fehér vagy fekete, kár lenne általános reakciókat beskatulyázni egyik vagy másik csoportba. Számos általánosítás azonban lehetséges a költség-haszon elemzés felgyorsítása érdekében, és amennyiben az áramlásos kémiára esett a választás, egy tapasztalt szakember könnyedén előnyt kovácsolhat a technológiából.

2.2. Tisztítási lehetőségek a többlépéses áramlásos kémiai reakciókban

A folyamatos áramú szintézisek gyakran szakaszos tisztítással folytatódnak. Ennek oka, hogy a folyamatos áramban használható tisztítási módszerek száma meglehetősen limitált.^[2,3] A létező módszereket^[4,5] két nagy csoportra oszthatjuk a többlépéses szintézisben preferált elhelyezkedésük alapján: in-line feldolgozás, vagy végterméktisztítás (3. Ábra).



3. Ábra: A folyamatos áramú tisztítási eljárások két fő csoportja.^[2]

Összességében a kémiai tudás és a technológia létezik folyamatos áramú tisztítás kivitelezésére, azonban több lépés összekapcsolása rejtett csapdákat hordozhat magában. Az irodalomban ismert tisztítási eljárások (1. Táblázat) hatásfoka maximalizálható a szintézis megfelelő tervezésével. Reméljük, hogy ehhez a CPC használatára irányuló javaslatunk is szerepet kap és széles körben elterjed gyógyszerhatóanyagok tisztításában a bevezetésben tárgyalt előnyök és főként jó méretnövelhetősége miatt.

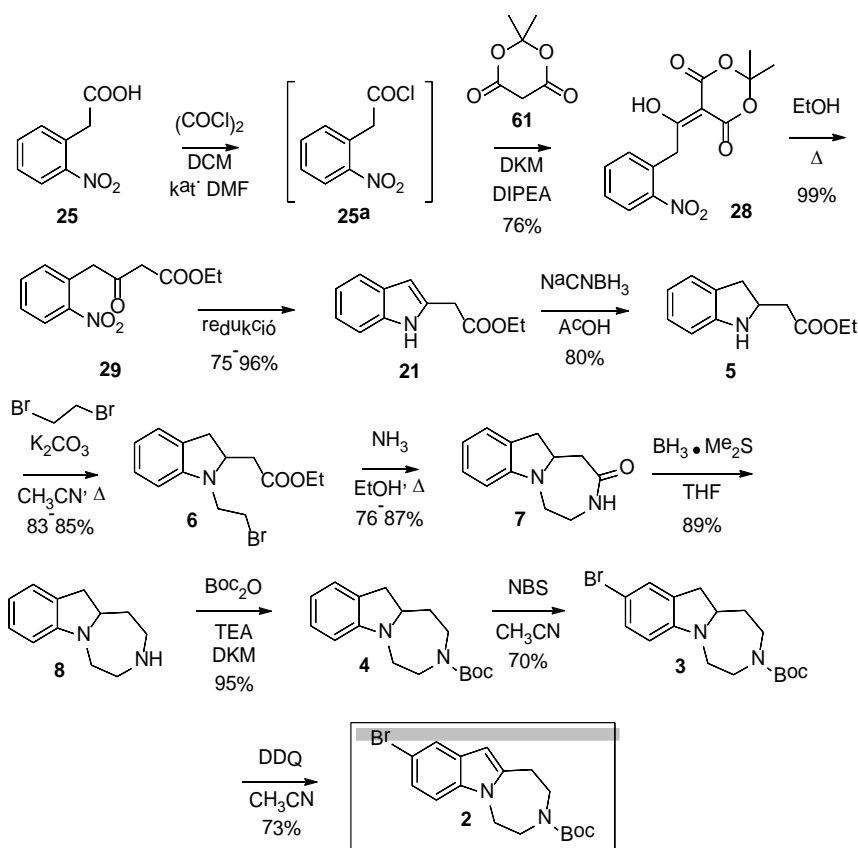
1. Táblázat: Összefoglaló a folyamatos áramú tisztítási eljárásokról.

	In-line feldolgozás	Végterméktisztítás
'Co-' product Típusú mellék- termék	<ol style="list-style-type: none"> 1. Melléktermék kiszűrése 2. Folyadék-folyadék elválasztás 3. Gáz-folyadék elválasztás 4. Szilárd hordozóhoz kötött gyanták alkalmazása 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 'Catch and release' kromatográfia (félfolyamatos) 2. Sóképzés és semlegesítés ismétlése többszörös extrakcióval
'By-' product Típusú mellék- termék	–	<ol style="list-style-type: none"> 1. Szimulált mozgóágyas (SMB) kromatográfia 2. Kristályosítás vagy átkristályosítás (félfolyamatos) 3. Centrifugális megoszlásos kromatográfia (CPC – ezen munka)

3. Eredmények

3.1. MCHr1 antagonistá alapváz szintézisének fejlesztése^[6]

Az irodalmi lépések alapos tanulmányozását követően a 4. Ábrán bemutatott szintézisút lett kiválasztva 2 célvegyület (*tert*butil-9-brom-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*-[1,4]diazepino[1,7-*a*]indol-3-karboxilát) előállítására.



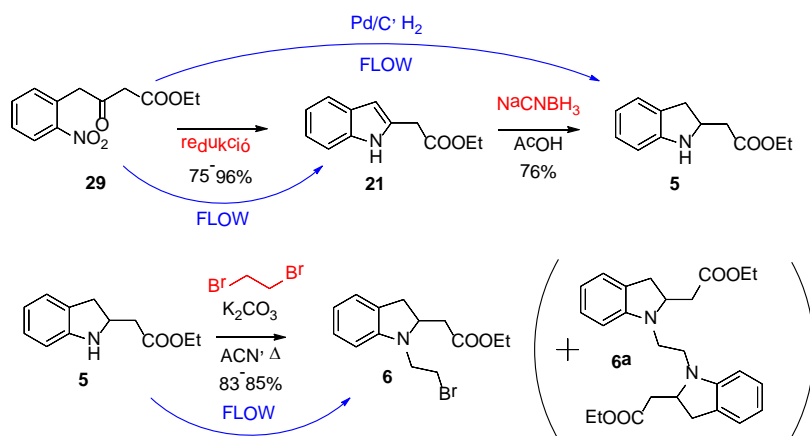
4. Ábra: Kiindulási gyógyszerkémiai szintézis **2** célvegyület előállítására.

A redukzív ciklizációs reakciót (**29**→**21**) vizsgáltuk folyamatos áramú heterogén katalitikus hidrogénező berendezések (H-CubeTM and H-Cube ProTM, Thales Nano Inc.) segítségével (5. Ábra). A kísérletek során kis mennyiségben ugyan, de a túlhidrogéneződött indolin származék (**5**) keletkezését is megfigyeltük Pd/C katalizátor alkalmazása esetén. Ebből kifolyólag célul tűztünk ki egy olyan konzekutív katalitikus hidrogénezési eljárás kidolgozását, melyben **29** ketoészterből kiindulva az indol (**21**) származék izolálása nélkül közvetlenül az indolin származékot (**5**) kapjuk.

E mellett az 1,2-dibrómetánnal történő *N*-alkilezési reakciót (**5**→**6**) szeretnénk volna optimalálni, mely kritikus volt a nagy mennyiségű karcinogén reagens használata miatt.

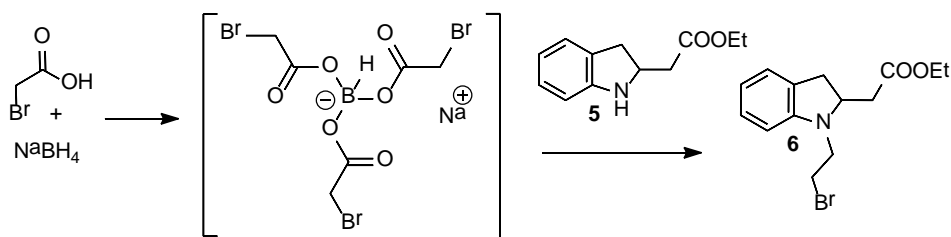
Az áramlások kémia segítségével sikerült gyorsan olyan reakcióparamétereket találni (oldószer, sav katalizátor, hőmérséklet), melyben Pd/C katalizátorral atmoszférius hidrogénnyomáson 75%-os izolált termeléssel lehet **5** indolint előállítani **29** ketoészterből. Ezzel egy teljesen új módszert dolgoztunk ki **5** előállítására, mely nagyobb hozamot biztosít, mint akármelyik irodalmi kétlépéses szintézis. Ezen kívül kiváltottuk a cián tartalmú vegyszeres redukálószer (NaCNBH₃) használatát a szintézisből.

Habár az *N*-alkilezési lépésben is sikerült szignifikáns eredményeket elérni a folyamatos áramú optimalizálás során, (mint például a karcinogén reagens feleslegének közel tizedére történő csökkentése, a reakciósebesség jelentős növelése (reakcióidő: 4 napról fél órára csökkent)), mégis egy szakaszos megoldás bizonyult a legköltséghatékonyabb megoldásnak.



5. Ábra: Áramlós kémia használata a **2** célvegyület előállításában.

A redukzív *N*-alkilezési reakcióban (6. Ábra), a nátrium[tris(2-bromacetoxy)-borát(III)] reagent *in situ* állítottuk elő 2-bromecetsav és NaBH₄ reakciójában. A reagens önredukciója során 2-bromacetaldehid képződik, mely iminium iont képez az indolin szubsztráttal, amelyet a reagensfelesleg tovább redukál, és így 67%-os izolált termeléssel jutottunk a kívánt **6** vegyülethez.

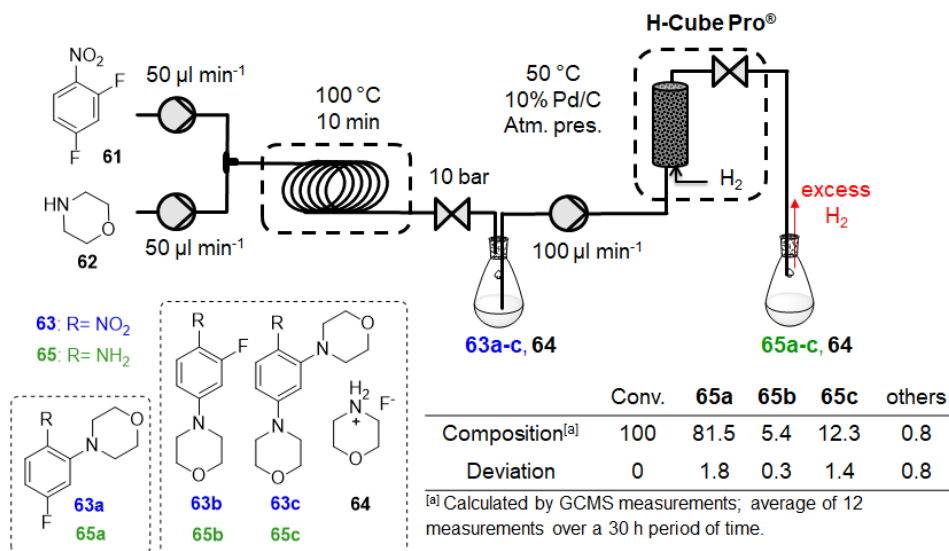


6. Ábra: Reduktív *N*-alkilezési reakció Na[(BrCH₂COO)₃BH] reagenssel.

A fő előnye ennek a lépésnek a dibrómetán teljes kiváltása volt. Ezen felül a fenti módosítások alkalmazásával a szintézis költségeit 77%-kal sikerült csökkenteni a **6** intermedierig (Dr. Páhi András, richter fejlesztési labor, számításai alapján).

3.2. Új folyamatos áramú végtermék tisztítási módszer kidolgozása CPC alkalmazásával

A modellvegyületnek választott 4-fluor-2-(morfolin-4-il)anilint (**65a**), mely bioaktív karbazol származékok előállításában használtak,^[7] aromás nukleofil szubsztitúciót^[8] (S_NAr) követő heterogén katalitikus hidrogénezéssel állítottuk elő (7. ábra).



7. Ábra: **63a-c** Előállítás 2,4-difluoronitrobenzol (**61**) és morfolin (**62**) folyamatos áramú aromás nukleofil szubsztitúciós reakciójában, majd továbbalakítása H-Cube ProTM reaktorról a megfelelő anilin származékokká (**65a-c**).

Elsőként egy megfelelő kétfázisú oldószerrendszert kellett találni, melyben még a rendkívül hasonló fizikai-kémiai tulajdonságokkal rendelkező regioizomerek (**65a,b**) is különböző megoszlási hányadossal ($K_{U/L}$) rendelkeznek (2. Táblázat). A *n*-hexán:TBME:EtOH:H₂O (1:1:1:1 v/v) kétfázisú oldószerrendszer megfelelő K értékeket és szételegyedési időt szolgáltatott az anilin származékokra (**65a-c**) nézve.

2. Táblázat: Az anilin származékok mért fizikokémiai adatai.

Sor	Paraméter	65a	65b	65c
1	$K_{U/L}$ ^[a]	1.86	0.49	0.24
2	pK _a ^[b]	4.08±0.015	4.06±0.029	4.76±0.023

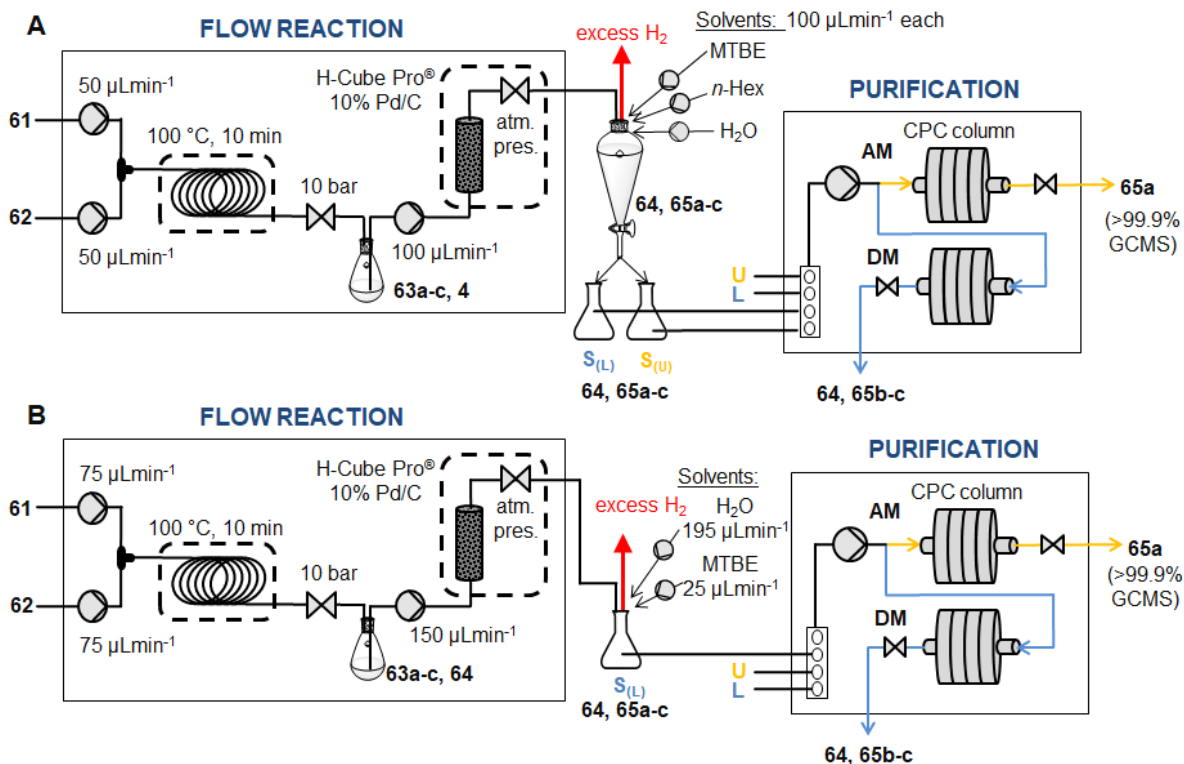
[a] A megoszlási hányados ($K_{U/L}$) értékek GCMS mérésekkel lettek meghatározva, szobahőmérsékleten, a kiemelt oldószerrendszerben (ld. fentebb). ($K_{U/L}$ = adott komponens csúcs alatti területe a felső fázisban, osztva ugyanazon vegyület alsó fázisban mért csúcs alatti területével). [b] pK_a értékek UV-spektrofotometriás titrálással lettek meghatározva.

A kiválasztott kétfázisú oldószerrendszerrel egyszeri injektálású elválasztást végeztünk mind ascending mind pedig descending módban egy 100 mL-es kapacitású Armen (Gilson) CPC berendezéssel, melynek eredménye mindkét esetben alapvonal elválás volt a főtermékre nézve. Az oszlopon a két fázis egyensúlyának kialakítását követően a futtatási paraméterek a következők voltak: 5-10 mL minta injektálás (alsó/felső fázisból), 5 mL/perc áramlási sebesség elúciónál, 2000 1/perc rotor fordulatszám. A főtermék magasabb megoszlási hányadosának köszönhetően ascending módban a főtermék eluálódott először, míg descending módban utoljára.

Kvázi-folyamatos tisztítás kidolgozásához a fent leírt elúciós módszert optimálás nélkül átültettük az úgynevezett többszörös kettős módú (multiple dual-mode, MDM) futtatásra. Itt az első injektálást követően a melléktermékek (**64-65b,c**) descending módban lemoszuk a kolonnáról, majd még a főanyag előtt megállítjuk az elúciót. Ekkor ascending módra váltunk és egy újabb injektálást követően az első két injektálás főtermékét (**65a**) gyűjtjük. Ezen lépések tetszőlegesen megismételhetők egymást követően állófázis regenerálás vagy az oszlopon történő egyensúly kialakítása nélkül. Az MDM CPC futtatási kísérletek alapján több, mint 5 órán keresztül zavartalanul működött az elválasztás, melynek se a hatásfoka, se a visszanyerése nem változott esetén az egyszeri futtatásokhoz viszonyítva. A terméket (65a) 99.9%-os tisztaságban (GCMS) izoláltuk, míg a visszanyerés 91% volt.

A folyamatos működés érdekében automatizálni kellett a mintaadagolást, melyet a CPC készülékbe épített mágneses szelepek segítségével lehetett megtenni. A megnövekedett holtidő miatt ascending módban 5 perccel növelni kellett az elúciós időt, hogy ugyanazt a visszanyerést érjük el, mint korábban.

Annak érdekében, hogy a CPC tisztítást össze lehessen kötni a folyamatos áramú reaktorról, a minta oldószer összetételét a lehető legközelebb kellett hozni a CPC-ben használt bifázisú oldószer rendszerrel, ezért az etanos reakcióáram a többi oldószerrel össze lett keverve a megfelelő arányban. Ennek az elegynek rázótölcsérrel történő elválasztását követően alsó és felső fázisból történt az injektálás a CPC kolonnára (8.A. ábra). A rázótölcsér nemcsak pufferként szolgált a CPC és a flow reaktor között, de a szintézis második lépésében feleslegben alkalmazott hidrogén feleslegétől is elválasztotta a reakcióelegyet (mely nem kompatibilis a CPC berendezéssel). Folyamatos termelést lehet elérni, amennyiben a mintaoldat és a többi oldószer szumma áteresztőképessége megegyezik a CPC mintafelvételi teljesítményével adott időegység alatt.



8. Ábra: Sematikus ábra a kétlépéses folyamatos áramú reakció és az MDM CPC tisztításának kapcsolási lehetőségeiről. A: kétfázisú mintaadagolással, B: egyfázisú mintaadagolással. U: Felső fázis (Upper phase); L: Alsó fázis (Lower phase); $S_{(L)}$: Mintaoldat alsó fázisban, $S_{(U)}$: Mintaoldat a felső fázisban.

A teljes rendszert (kétlépéses áramlásos reakció és tisztítás) sikerült folyamatosan üzemeltetni, ahol az izolált termelés, tisztaság és termelésadatok kielégítőek voltak (2. Táblázat 1. Sor). A termelékenység növelése érdekében egy ögynevezett egyfázisú injektálási módszert is kidolgoztunk. Ebben az esetben meghatároztuk a kiválasztott bifázis alsó fázisának oldószerösszetételét (GC-FID és Karl-Fischer, vagy ^1H NMR és Karl-Fischer mérésekkel), majd csak ezeket az oldószereket kevertük az etanolos mintaelegyhez. Ebben az esetben nemcsak a minta koncentrációja, de áteresztőképessége is nőtt. Ezzel a termelést 60%-kal sikerült emelni, azonos tisztaság és visszanyerés mellett.

Összefoglalva, kifejlesztettünk egy új, folyamatos áramú végterméktisztítási módszer CPC használatával, mely folyamatos áramban képes megtisztítani a reaktorból érkező bonyolult összetételű reakcióelegyet.

Ezen felül sikerült a termelékenységet növelni az úgynevezett egyfázisú mintaadagolás alkalmazásával. Ezen érték könnyedén tovább növelhető két kolonna alkalmazásával és folyamatos mintabetáplálással a kolonnák közepén.

3. Táblázat: A kapcsolt rendszer eredményei.

Sor	Mintaadagolás módja	Termelés ^[a] (%)	Tisztaság ^[b] (%)	Termelékenység ^[c] (g·h ⁻¹ L ⁻¹)
1	Egyfázisú ^[d]	57	> 99.9	1.44
2	Kétfázisú ^[e]	59	> 99.9	2.27

[a] Izolált termelés a teljes rendszerre nézve (kétlépéses flow reakció és tisztítás). [b] GCMS mérések alapján.

[c] Az izolált főtermék mennyisége osztva az al az idővel, amíg keletkezett, osztva a CPC kolonna térfogatával. [d] Sematikus ábra: 8.A. [e] Sematikus ábra: 8.B.

Új tudományos eredmények

1. Új, áramlásos kémiai módszereket dolgoztunk ki *1H,2H,3H,4H,5H*-[1,4]diazepino[1,7-*a*]indol vázat tartalmazó melanin koncentráció hormon receptor 1 (MCHR1) antagonisták szabályozására. Az áramlásos kémiai módszerek kifejezetten hatékonyak voltak az indolin származékok szintézisének optimalizálásában, mert ezeket a hagyományos szakaszos módszerekhez képest biztonságosabban, gyorsabban, gazdaságosabban és környezetbarát módon lehet végrehajtani. Cikkek: [I][III][IV]

2. Egy új, konsekutív heterogén katalitikus hidrogénezési reakciót dolgoztunk ki folyamatos áramú hidrogénező reaktorban (H-CubeTM és H-Cube ProTM) palládium/szén és metánszulfonsav katalizátor alkalmazásával ecetsavban az etil 2-(2,3-dihydro-1*H*-indol-2-il)acetát (**6**) előállítására etil 4-(2-nitrofenil)-3-oxobutanoáttól (**29**) kiindulva etil 2-(1*H*-indol-2-il)acetáton (**21**) keresztül. A szakirodalmat megvizsgálva kijelenthetjük, hogy első alkalommal állítottunk elő *in situ* *N*-védőcsoportot nem tartalmazó indol származékot, majd palládium katalizált atmoszférikus nyomású hidrogénezési reakcióban szelektíven redukáltuk tovább a megfelelő indolin származékká. Ezen reakció ideális méretnövelt szintézisekhez, valamint magasabb termelést biztosít minden irodalomban található kétlépéses módszernél.

Cikkek: [I][III][IV]

3. Elsőként alkalmaztunk áramlásos kémiai és kísérlettervezési módszereket az etil 2-(2,3-dihydro-1*H*-indol-2-il)acetát (**5**) és a rákkeltő, kétértékű nukleofil, 1,2-dibrómetán *N*-alkilezési reakciójának optimalizálására. Az optimalizálás során kapott paramétereket alkalmazva a reagensfelesleget majdnem tizedére sikerült csökkenteni, továbbá közel teljes konverziót sikerült elérni az eredeti szakaszos eljárás reakcióidejének töredéke alatt (4 nap vs 30 perc).

Az áramlásos kémiai reaktor fajlagos termelékenysége megközelítőleg 200-szorosára nőtt az azonos térfogatú szakaszos reaktorhoz képest. Cikkek: [I][III][IV]

4. Új, folyamatos áramú végtermék tisztítási módszert dolgoztunk ki, többlépéses folyamatos áramú szintézis centrifugális megoszlásos kromatográfiával (CPC) kapcsolt rendszerével, melyben a 4-fluor-2-(morfolin-4-il)anilin (**65a**) célvegyületet folyamatos áramban termeltük 99,9% (GC-MS) tisztaságban. A 2,4-difluornitrobenzol (**61**) és morfolin (**62**) folyamatos áramú aromás nukleofil szubsztitúciós (S_{NAr}) reakciójában keletkezett, majd heterogén katalitikus hidrogénezéssel redukált komplex reakcióelegyet CPC módszerrel tisztítottuk. Kétfázisú mintaadagolási módszerrel a két szintetikus lépésre és a tisztításra számolva 67%-os termeléssel sikerült a kívánt célvegyületet termelni. Cikkek: [II][III]

5. Elsőként ismertük fel, hogy az új, centrifugális megoszlásos kromatográfiához kapcsolt többlépéses folyamatos áramú szintézissel létrehozott végtermék tisztítási módszer termelékenységét növelni lehet egy fázisú mintaadagolási módszer alkalmazásával. Közel 60%-os termelékenységnövekedést sikerült elérni a 4-fluor-2-(morfolin-4-il)anilin (**65a**) célvegyület folyamatos áramú termelésében a kétfázisú mintaadagoláshoz képest, melyben egyedül a megfelelő kétfázisú oldószerrendszer alsó fázisával azonos összetételű mintaoldatot képzünk a CPC tisztítást megelőzően. Cikkek: [II][III]

Közlemények

Impakt faktorral rendelkező folyóiratokban megjelent publikációk

A tézisek alapjául szolgáló közlemények:

- I.^[6] **R. Örkényi,*** Gy. Beke, E. Riethmüller, Z. Szakács, J. Kóti, F. Faigl, J. Éles, I. Greiner: Environment-Friendly Synthesis of Indoline Derivatives Using Flow Chemistry Techniques; *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 44, 6525–6532. IF (2017) = **2.882**. Cit: 1 (Scopus), [ÖR: 100%]
- II.^[9] **R. Örkényi,*** J. Éles, F. Faigl, P. Vincze, A. Prechl, Z. Szakács, J. Kóti, I. Greiner*: Continuous Synthesis and Purification by Coupling a Multistep Flow Reaction with Centrifugal Partition Chromatography; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 30, 8742–8745.; *Angew. Chem.* **2017**, 129, 30, 8868–8871. IF (2017) = **12.102**. Cit: 12 (Scopus), [ÖR: 95%]

III.^[2] P. Bana,* **R. Örkényi**, K. Lövei, Á. Lakó, Gy. I. Túrós, J. Éles, F. Faigl, I. Greiner: The route from problem to solution in multistep continuous flow synthesis of pharmaceutical compounds; *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 6180–6189. IF (2017) = **2.881**. Cit: 22 (Scopus), [ÖR: 20%]

IV.^[10] K. Lövei,* P. Bana, **R. Örkényi**, Gy. I. Túrós, J. Éles, Z. Novák, F. Faigl: Continuous flow synthesis of heterocyclic scaffolds; Design principles of multistep systems – A review; *Chimica Oggi – Chemistry Today* **2016**, *34*, 4, 18–21. IF (2016) = **0.597**. Cit: 1 (Scopus), [ÖR: 10%]

Az értekezéshez kapcsolódó egyéb közlemények:

V.^[11] A. Balogh,* A. Domokos, B. Farkas, A. Farkas, Z. Rapi, D. Kiss, Z. Nyiri, Z. Eke, G. Szarka, **R. Örkényi**, B. Mátravölgyi, Gy. Marosi, Zs. K. Nagy,* *Chem. Eng. J.* **2018**, *350*, 290–299. IF (2017) = **6.735**. Cit: 15 (Scopus), [ÖR: 1%]

Az értekezéshez nem kapcsolódó közlemény:

VI.^[12] V. Bódai,* L. Nagy-Győr, **R. Örkényi**, Zs. Molnár, Sz. Kohári, B. Erdélyi, Zs. Nagymáté, Cs. Romsics, Cs. Paizs, L. Poppe, G. Hornyánszky: *Wickerhamomyces subpelliculosus* as whole-cell biocatalyst for stereoselective bioreduction of ketones; *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2016**, *134*, 206–214. IF (2016) = **2.269**. Cit: 3 (Scopus), [ÖR: 5%]

VII.^[13] N. Zs. Kiss, **R. Örkényi**, Z. Mucsi, Gy. Keglevich*: The Synthesis of 3-Phosphabicyclo[3.1.0]-hexane 3-Oxides and 1,2-Dihydrophosphinine 1-Oxides with Lipophilic P-Alkoxy Substituents by Ring Enlargement; *Heteroatom Chemistry* **2014**, *25*, 4, 265–273. IF (2014): **1.076**. Cit: 3 (Scopus), [ÖR: 30%]

(Sum of Impact Factors: **28.542**)

Az értekezéshez kapcsolódó előadások (magyarul):

VII. **Örkényi R.**, Faigl F., Éles J., Greiner I.: Folyamatos áramú tisztítási eljárások a gyógyszerhatóanyagok szintézisében – A centrifugális megoszlásos kromatográfia alkalmazása; *Gyógyszerkémi és Gyógyszertechnológiai Szimpózium 2017.*; Szeged, Magyarország, **2017. 09. 11-12.**

- VIII. Túros Gy. I., Éles J., Lövei K., Bana P., **Örkényi R.**, Lakó Á., Greiner I.: Áramlásos kémiai kutatások a Richterben. Legújabb eredmények; *Richter Gedeon Kutatási Fórum*, Herceghalom, Magyarország, **2015. 10. 4-6.**
- IX. Túros Gy. I., Éles J., Lövei K., Bana P., **Örkényi R.**, Greiner I.: Megvalósult és tervezett áramlásos kémiai kutatások a Richterben, Tapasztalatok és kihívások; *Richter Gedeon Kutatási Fórum*, Herceghalom, Magyarország, **2014. 10. 5-7.**
- X. **Örkényi R.**: Az áramlásos kémia előnyei, egy gyógyszeripari példa környezetbarát szintézisút kidolgozására; *Fiatal Kutatók Fóruma*, Budapest, Magyarország, **2014. 11. 28.**

Az értekezéshez kapcsolódó előadások (angolul):

- XI. **R. Örkényi**, F. Faigl, J. Éles, I. Greiner: Purification in Continuous Flow Manufacturing: The Use of Centrifugal Partition Chromatography; *6th Conference on Frontiers in Organic Synthesis Technology*; Budapest, Hungary, 18-20. 10. **2017.**

Az értekezéshez kapcsolódó poszter prezentációk (angolul):

(Prezentáció a poszttereket bíráló bizottság előtt)

- XII. **R. Örkényi**, F. Faigl, J. Éles, I. Greiner: Purification in Continuous-Flow Manufacturing: The use of Centrifugal Partition Chromatography; *SPICA 2018 - 17th International Symposium on Preparative and Industrial Chromatography and Allied Techniques*; Darmstadt, Germany, **7-10. 10. 2018.** (First Place, Best Poster Presentation Award.)
- XIII. **R. Örkényi**, F. Faigl, J. Éles, I. Greiner: Purification in Continuous-Flow Manufacturing: The use of Centrifugal Partition Chromatography; *PREP 2018 - 31st International Symposium on Preparative and Process Chromatography*, Baltimore, Maryland, USA, **8-11. 07. 2018.** (Second Place, Academic Best Poster Presentation Award.)
- XIV. **R. Örkényi**, J. Éles, F. Faigl, P. Vincze, A. Prechl, I. Greiner: The use of multiple dual-mode centrifugal partition chromatography for the final purification of multistep continuous flow reaction; *Flow Chemistry Congress 2016*, Miami, Florida, USA, **1-2. 11. 2016.** (First Place, Best Poster Presentation Award.)

XV. **R. Örkényi**, I. Greiner, F. Faigl, E. Riethmüller, Z. Szakács, J. Kóti, J. Éles: Synthesis of Indoline Derivatives by Flow Chemistry Techniques; *Symposium on Advances in Heterocyclic Organic Chemistry 2016*; Sheffield, UK, **1-2. 09. 2016.**

További poszter előadások:

XVI. **R. Örkényi**, **J. Éles**, F. Faigl, P. Vincze, A. Prechl, I. Greiner: Final product purification of a continuous flow multistep synthesis using multiple dual mode centrifugal partition chromatography; *Richter Gedeon Kutatási Fórum*, Herceghalom, Hungary, **2-4. 10. 2016.**

XVII. **R. Örkényi**, I. Greiner, F. Faigl, E. Riethmüller, Z. Szakács, J. Kóti, **J. Éles**: Áramlásos kémiai vívmányaink 2015/16 II. Rész. *Richter ID** intermedierek szintézisének optimalása áramlásos körülmények között; *Richter Gedeon Kutatási Fórum*, Herceghalom, Hungary, **2-4. 10. 2016.**

XVIII. **R. Örkényi**, I. Greiner, **J. Éles**, F. Faigl, E. Riethmüller, Z. Szakács, J. Kóti: Environment-Friendly Synthesis of Indoline Derivates by Flow Chemistry Techniques; *5th Conference on Frontiers in Organic Synthesis Technology*; Budapest, Hungary, **21-23. 10. 2015.**

XIX. **Beke Gy.**, Galambos J., Szakács Z., Kóti J., Riethmüller E., **Örkényi R.**, Éles J., Éhen Zs., Bobok A. Á., Szalai K. K., Bakk M. L., Mohácsi R., Kovács K., Thán M., Boros A.: A *Richter ID** kémiája; *Richter Gedeon Kutatási Fórum*, Herceghalom, Magyarország, **2015. 10. 4-6.** (*Restricted due to intellectual property reasons)

XX. **Beke Gy.**, **Örkényi R.**, Szakács Z., Kóti J., Meszlényiné S. M., Riethmüller E., Boros A., Éles J.: *Richter ID** szintézise; *Richter Gedeon Kutatási Fórum*, Herceghalom, Magyarország, **2014. 10. 5-7.** (*Restricted due to intellectual property reasons)

XXI. **N. Zs. Kiss**, **R. Örkényi**, Z. Rádai, Gy. Keglevich: The Synthesis and use of 1-alkoxy and 1-amido phospholene 1-oxides, *XVth International Conference 'Heterocycles in Bio-organic Chemistry'*; Riga, Latvia, **27-30. 05. 2013.**

Irodalmi hivatkozások

- [1] M. B. Plutschack, B. Pieber, K. Gilmore, P. H. Seeberger, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 11796–11893.
- [2] P. Bana, R. Örkényi, K. Lövei, Á. Lakó, G. I. Túrós, J. Éles, F. Faigl, I. Greiner, *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 6180–6189.
- [3] F. J. Agostino, S. N. Krylov, *TrAC - Trends Anal. Chem.* **2015**, *72*, 68–79.
- [4] F. Darvas, G. Dormán, M. Fekete, in *Flow Chem. Vol. 2 Appl.*, De Gruyter, Berlin, München, Boston, **2014**, pp. 213–252.
- [5] S. V. Ley, D. E. Fitzpatrick, R. J. Ingham, R. M. Myers, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2015**, *54*, 3449–3464.
- [6] R. Örkényi, G. Beke, E. Riethmüller, Z. Szakács, J. Kóti, F. Faigl, J. Éles, I. Greiner, *European J. Org. Chem.* **2017**, *44*, 6525–6532.
- [7] H. Kroth, S. Nampally, J. Molette, E. Gabellieri, P. A. R. Benderitter, W. Froestl, H. Schieferstein, A. Mueller, H. Schmitt-Willich, M. Berndt, *Carbazole and Carboline Compounds for Use in the Diagnosis, Treatment, Alleviation or Prevention of Disorders Associated with Amyloid or Amyloid-like Proteins*, **2015**, WO2015110263.
- [8] A. G. O'Brien, Z. Horváth, F. Lévesque, J. W. Lee, A. Seidel-Morgenstern, P. H. Seeberger, Z. Horváth, F. Lévesque, J. W. Lee, A. Seidel-Morgenstern, et al., *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2012**, *51*, 7028–7030.
- [9] R. Örkényi, J. Éles, F. Faigl, P. Vincze, A. Prechl, Z. Szakács, J. Kóti, I. Greiner, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2017**, *56*, 8742–8745.
- [10] K. Lövei, P. Bana, R. Örkényi, I. G. Túrós, J. Éles, Z. Novák, F. Faigl, *Chim. Oggi - Chem. Today* **2016**, *34*, 19–22.
- [11] A. Balogh, A. Domokos, B. Farkas, A. Farkas, Z. Rapi, D. Kiss, Z. Nyiri, Z. Eke, G. Szarka, R. Örkényi, et al., *Chem. Eng. J.* **2018**, *350*, 290–299.
- [12] V. Bódai, L. Nagy-Győr, R. Örkényi, Z. Molnár, S. Kohári, B. Erdélyi, Z. Nagymáté, C. Romsics, C. Paizs, L. Poppe, et al., *J. Mol. Catal. B Enzym.* **2016**, *134*, 206–214.
- [13] N. Z. Kiss, R. Örkényi, Z. Mucsi, G. Keglevich, *Heteroat. Chem.* **2014**, *25*, 265–273.