



**BUDAPEST MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM  
VEGYÉSZMÉRNÖKI ÉS BIOMÉRNÖKI KAR  
OLÁH GYÖRGY DOKTORI ISKOLA**

**Kedvező Fsp<sup>3</sup> karakterrel rendelkező spiro[cikloalkán-  
piridazinonok] szintézise**

Tézisfüzet

Szerző: Sepsey Für Csilla

Témavezető: Dr. Bölcskei Hedvig

Konzulens: Dr. Hazai László

Készült a Szerves Kémia és Technológia Tanszék Alkaloidkémiai  
Kutatócsoportjában

2021

## 1. BEVEZETÉS

A piridazinokkal kapcsolatos kutatási tevékenységemet még MSc hallgatóként a Cominnex Zrt.-nál kezdtem. A cég profiljába tartozik olyan vezérmolekula jellegű, új molekulavázak, „scaffold”-ok kifejlesztése, melyek a vezérmolekula (*lead*) keresése során fontos vegyületek lehetnek új molekulakönyvtárak létrehozásában. Az itt végzett munkám során egy magas  $F_{sp^3}$  karakterrel rendelkező spiro-piridazin-származékokból álló molekulakönyvtár előállításával foglalkoztam. A doktori tanulmányaim alatt, a molekulakönyvtár kibővítésén dolgoztam.

Már a gyógyszerfejlesztés korai fázisaiban nagy figyelmet szentelnek annak, hogy a gyógyszerjelölt vegyületek milyen fizikai-kémiai tulajdonságokkal rendelkeznek, milyenek az ADME/T (felszívódás, eloszlás, metabolizmus, kiválasztás, toxicitás) paramétereik. A Lipinski-féle 5-ös szabály<sup>1,2</sup> bevezetése mellett, több olyan tulajdonság fontosságára mutattak rá, amelyek befolyásolják az orális biohasznosulást. Ilyenek például a vegyületek poláris felszíne vagy a forgatható kötések száma.<sup>3</sup> A sikeres gyógyszerfejlesztéshez hozzájárulhat még a vegyületek  $F_{sp^3}$  karaktere, melyet a molekulák telítettségével határoztak meg. Minél nagyobb a molekulák telítettsége, annál nagyobb eséllyel válhatnak gyógyszerjelöltté.<sup>4,5</sup> További befolyásoló tényező a vegyületekben található aromás és heteroaromás gyűrűk száma is, amelyek a vegyületek 2, illetve 3 dimenziós szerkezetét határozzák meg.<sup>6</sup> A kémiai tér további bővítésének másik lehetséges útvonala a spirociklusos vegyületek bevezetése. A spirociklusos váznak általában magas az  $F_{sp^3}$  karaktere, továbbá a perifériás fragmensek bioizosztereként szolgálhatnak, lehetővé téve a fizikai-kémiai tulajdonságok javítását és a jobb farmakokinetikai tulajdonságokkal rendelkező szerkezetekhez való hozzáférést.<sup>7</sup> További lehetőség a vegyületek fizikai-kémiai tulajdonságainak a javítására, valamint a kémiai tér bővítésére a fenil- illetve piridilgyűrűk bioizoszter helyettesítése piridazinnal. Ez lehetőséget nyújt számos diaza analóg vegyület előállítására, melyek újabb kölcsönhatásokat, alacsonyabb  $\log P$  értékeket, jobb sókristályok előállítását teszik lehetővé.

---

<sup>1</sup> Lipinski, C.A.; Lombardo, F.; Dominy, B.W.; Feeney, P.J. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **1997**, *23*, 3-25.

<sup>2</sup> Lipinski, C.A. *Drug Discov. Today: Tech.*, **2004**, *1*(4), 337-341.

<sup>3</sup> Veber, D.F.; Johnson, S.R.; Cheng, H.Y.; Smith, B.R.; Ward, K.W.; Kopple, K.D. *J. Med. Chem.*, **2002**, *45*, 2615-2623.

<sup>4</sup> Lovering, F.; Bikker, J.; Humblet, C. *Escape from Flatland: J. Med. Chem.*, **2009**, *52*, 6752-6756.

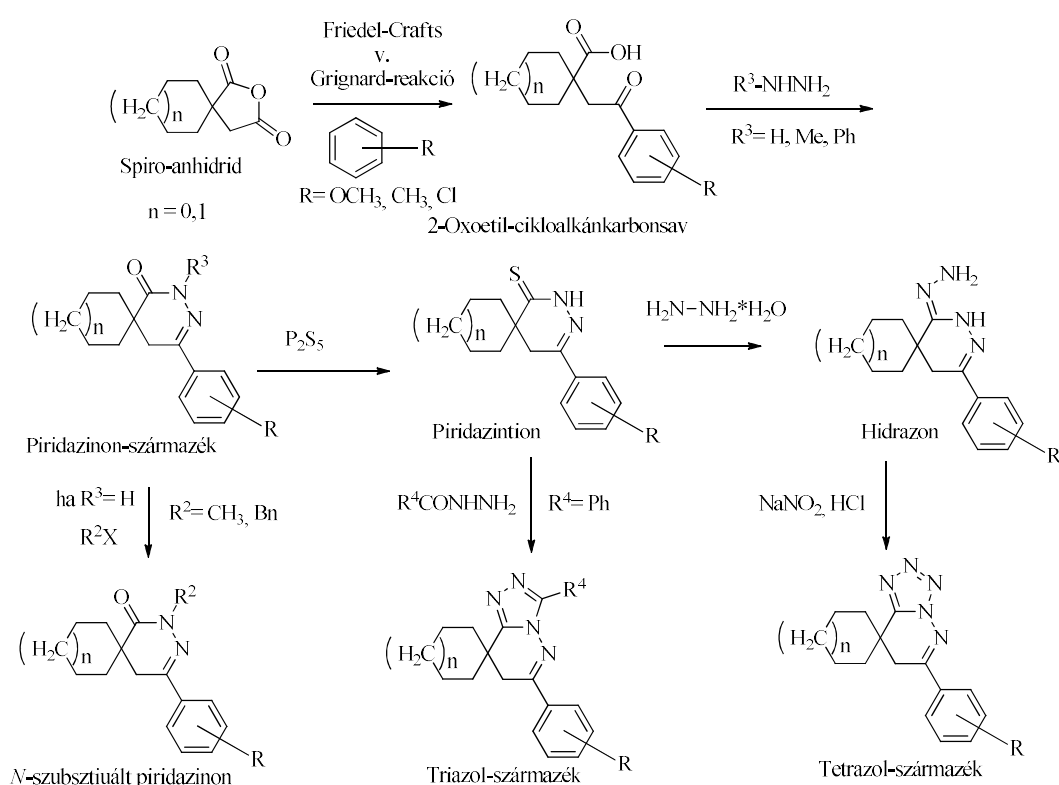
<sup>5</sup> Lovering, F. *Med. Chem. Commun.*, **2013**, *4*, 515-519.

<sup>6</sup> Ritchie, T.J.; Macdonald, S.J.F. *Drug Discov. Today*, **2009**, *14*(21-22), 1011-1020.

<sup>7</sup> Zheng, Y.; Tice, C.M.; Singh, S.B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2014**, *24*, 3673-3682.

Az is megfigyelhető, hogy a piridazingyűrűvel történő helyettesítés során megnövekedett az erősen lipofil molekulák vízoldhatósága.<sup>8</sup> Az elmúlt évtizedekben számos cikket és szabadalmat jelentettek meg a bioaktív piridazinokról és piridazinonokról, amelyek szinte minden terápiás területet érintettek különböző hatásmechanizmusokkal.

A fent leírtakat figyelembe véve kerültek a kutatásaink középpontjába a manapság egyre népszerűbb spirovegyületek, esetünkben a spiro[cikloalkán-piridazinonok], melyek magas  $F_{sp^3}$  értékkel rendelkeznek és kedvezőek a fizikai-kémiai paramétereik. Először a megfelelő 2-oxoetil-cikloalkánkarbonsav-származékokat terveztük előállítani a kiindulási 2-oxaspiro[4.5]dekán-1,3-dion vagy a 2-oxaspiro[4.4]nonán-1,3-dion és a különbözően szubsztituált benzol-származékok Friedel-Crafts, illetve Grignard-reakciójával. Az így kapott 2-oxoetil-cikloalkánkarbonsav-származékokból hidrazinnal és származékaival (*N*-metil, illetve *N*-fenilhidrazinnal) terveztük a gyűrűzárást a megfelelő spiro[cikloalkán-piridazinonná]. Az *N*-szubsztituált piridazinon-származékok előállítására újabb lehetőséget nyújtanak az *N*-alkilezési/aralkilezési reakciók. Továbbá terveink között szerepelt az így nyert piridazinonok piridazinionná alakítása, ami utat nyit új gyűrűrendszerek kialakítására (tetrazol, triazol) (**1. ábra**).



**1. ábra.** A tervezett szintézissor spiro[cikloalkán-piridazinonok] előállítására

<sup>8</sup> Wermuth, C.G. *Med. Chem.Comm.*, **2011**, 2, 935-941.

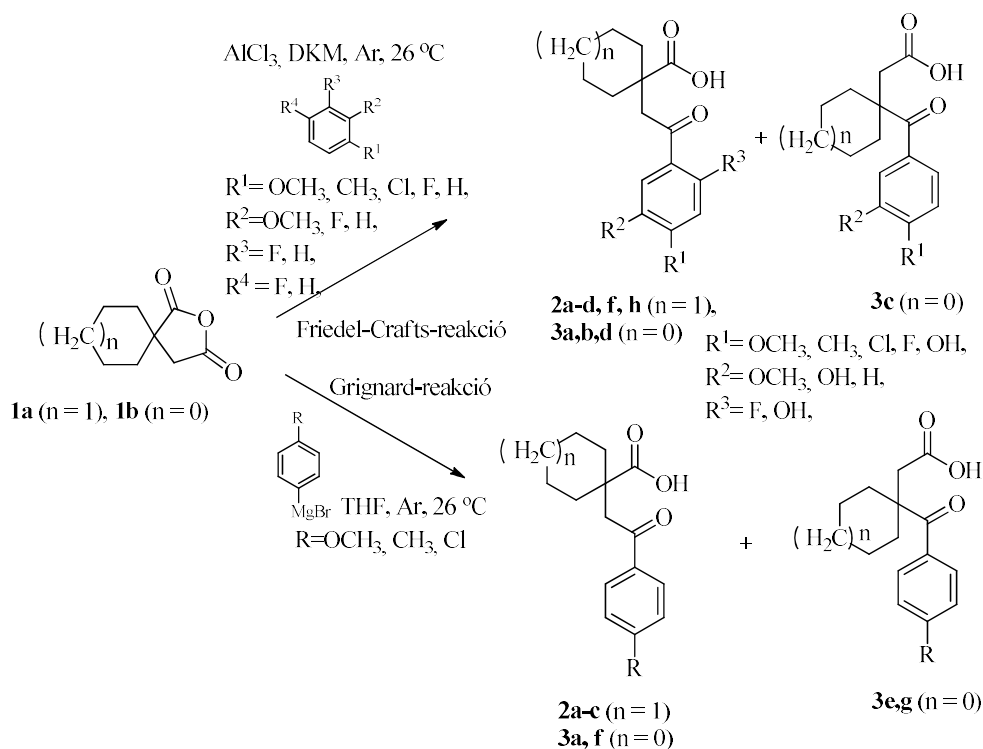
## 2. KÍSÉRLETI MÓDSZEREK

A reakciókat vékonyréteg-kromatográfiával követtük. A nyerstermékek és a reakcióelegyek tisztítására oszlop-kromatográfiát és preparatív vékonyrétegekromatográfiát alkalmaztunk. Az előállított új vegyületeket IR spektrumokkal,  $^1\text{H}$ - és  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumokkal, illetve nagyfelbontású tömegspektrometriai mérésekkel jellemeztük.

## 3. EREDMÉNYEK

### 3.1. A 2-oxoetil-cikloalkánkarbonsavak előállítása Friedel-Crafts- és Grignard-reakciókkal

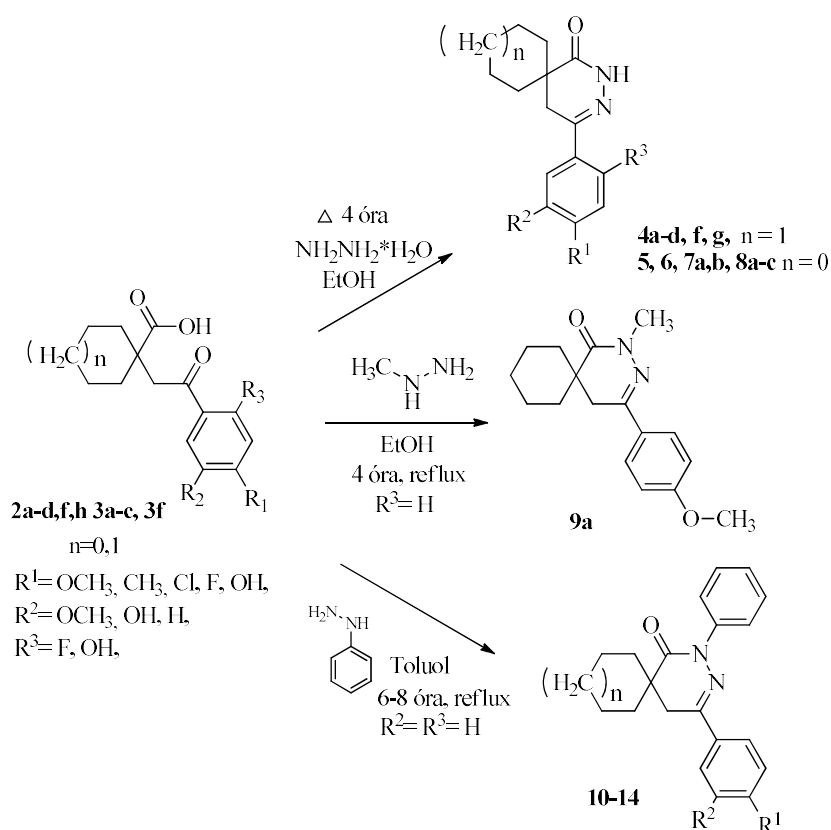
A 2-oxoetil-cikloalkánkarbonsav intermedierek szintézisét kétféle módon végeztük Friedel-Crafts és Grignard-reakciókkal, melynek során a kiindulási 2-oxaspiro[4.5]dekán-1,3-dion-t (**1a**) és a 2-oxaspiro[4.4]nonán-1,3-dion-t (**1b**) különbözően szubsztituált benzolszármazékokkal reagáltattuk. 11 Új 2-oxoetil-cikloalkánkarbonsavat (**2a–d**, **3a–g**) állítottunk elő, melyeknek az  $\text{Fsp}^3$  értékei 0,47 és 0,53 között változnak. A fluorozott-származékok (**2f**, **h**) esetében a nyersterméket izolálás nélkül vittük tovább a következő lépésbe. (2. ábra).



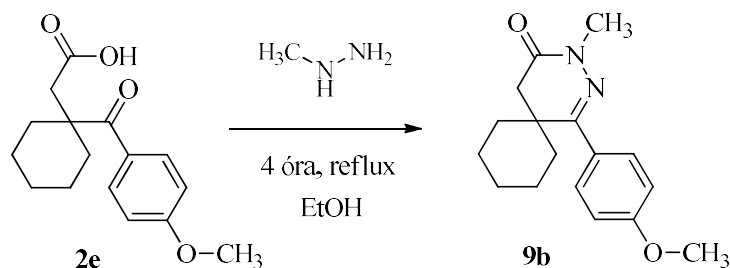
2. ábra. A 2-oxoetil-cikloalkánkarbonsavak (**2a–d, f, h** és **3a–g**) előállítása Friedel-Crafts-, és Grignard-reakcióval

### 3.2. Piridazinon-származékok előállítása

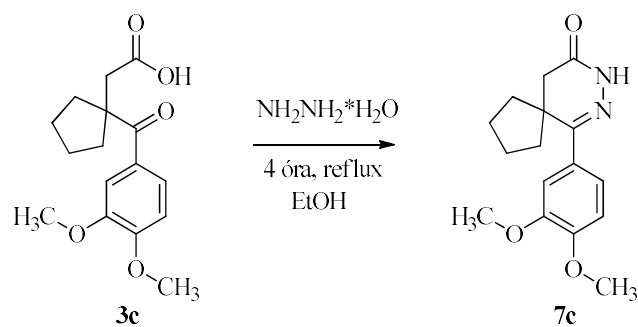
Az előállított 2-oxoetil-cikloalkánkarbonsavakból (**2a–d,f,h**, **3a–c,f**) kiindulva hidrazinnal képeztük a megfelelő piridazinonokat (**4a–g**, **5**, **6**, **7a–c**, **8a–c**). 14 Új piridazinon-származékot állítottunk elő, melyeknek magasak az  $F_{sp^3}$  értékei és kedvezőek a fiziko-kémiai paraméterei ( $T = 10-97\%$ ). *N*-szubsztituált piridazinon-származékokat metil-, illetve fenilhidrazinnal, képeztünk, melynek során hét új *N*-szubsztituált piridazinont állítottunk elő (**9a**, **10–14**) ( $T = 10-62\%$ ) (**3. ábra**). Két esetben izomer szerkezetű (**9b** és **7c**) piridazinont is sikerült izolálni (**4. ábra**, **5. ábra**).



3. ábra. A piridazinon-származékok (**4a-d,f,g**, **5**, **6**, **7a,b**, **8a-c**, **9a**, és **10-14**) előállítása



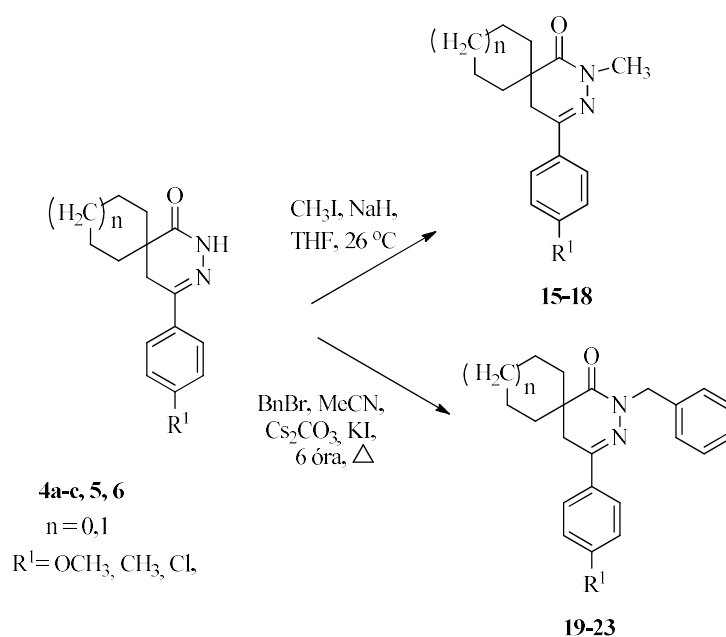
4. ábra. Izomer szerkezetű *N*-metil-piridazinon-származék (**9b**) előállítása



5. ábra. Izomer szerkezetű spiro[ciklopentán-piridazinon]-származék (7c) előállítása

### 3.3. *N*-alkilezési/aralkilezési reakciók

A korábban izolált piridazinonokból (**4a–c**, **5**, **6**) kiindulva tetrahydrofuranban nátrium-hidrid jelenlétében metil-jodiddal alkilezve közepes termeléssel (49–64%) jutottunk az *N*-metilezett-származékokhoz (**15–18**). Az *N*-benzilezett-származékok előállítását cézium-karbonát jelenlétében végeztük acetonitril oldószerben. Ily módon a tisztítást követően közepes termeléssel (42–56%) tudtuk izolálni a kívánt *N*-benzilezett-piridazinonokat (**19–23**) (6. ábra).

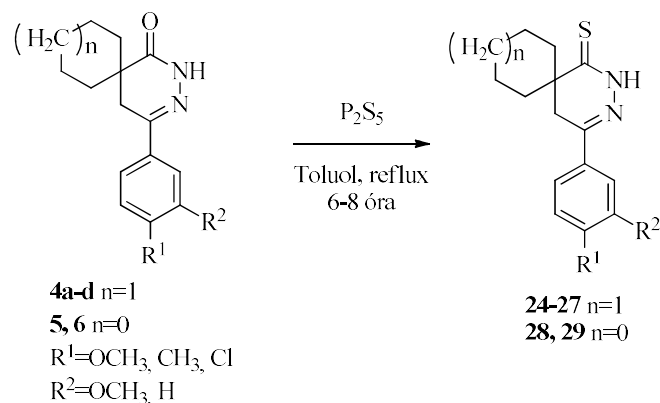


6. ábra. Az *N*-metil- (**15-18**), és *N*-benzil-piridazinonok (**19-23**) előállítása

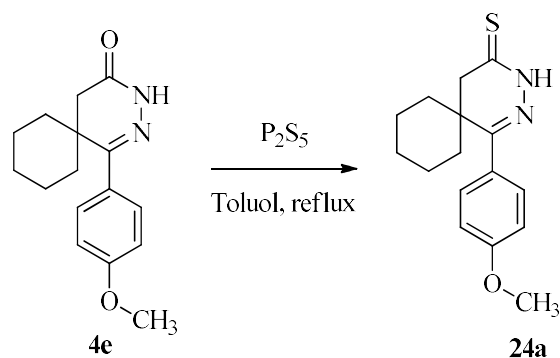
### 3.4. Tioxo-származékok előállítása

A tioxo-származékok további új gyűrűrendszerek kialakításához elengedhetetlen intermedierek. Munkánk során az előállításukat toluolban forralva végeztük foszfor-pentaszulfid jelenlétében. A nyers termék feldolgozását és tisztítását követően jó, ill. közepes (40-89%) termeléssel izoláltuk a tioxo-származékokat, valamint egy izomer szerkezetű (**24a**)

intermediert is sikerült azonosítani. Hét új vegyületet állítottunk elő (**24–27**, **24a**, **28**, **29**), melyeknek a szerkezetét igazoltuk (**7. ábra**, **8. ábra**).



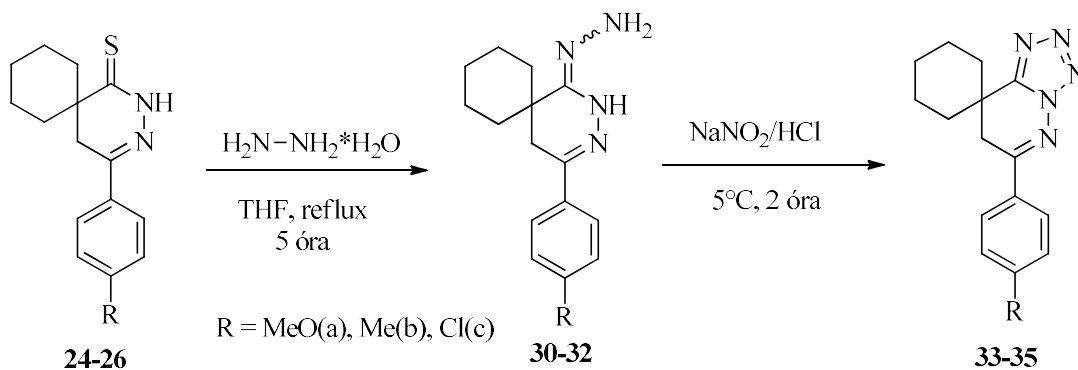
**7. ábra.** A tioxo-származékok (**24-29**) előállítása



**8. ábra.** A 1-(4-metoxifenil)-2,3-diazaspiro[5.5]undec-1-én-4-tion (**24a**) előállítása

### 3.5. Hidrazon-származékok előállítása, a tetrazolgyűrű kialakítása

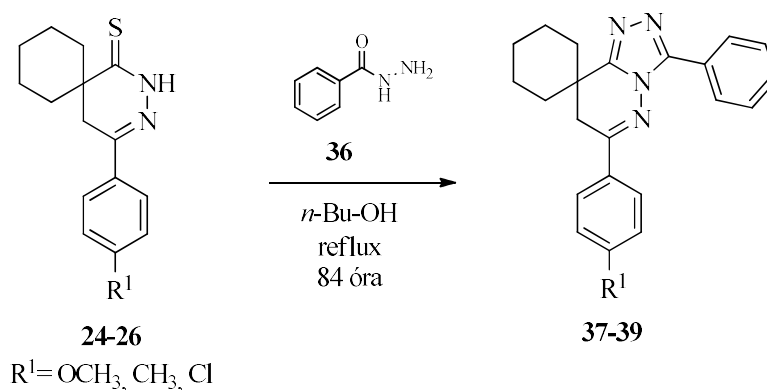
Olyan új gyűrűrendszerek kialakítását terveztem, amelyek várhatóan megnövelik a biológiai hatást és a szabadalmaztatási lehetőségeket. A *p*-szubsztituált 4-(fenil)-2,3-diazaspiro[5.5]undec-3-én-1-tionokból (**24–26**) kiindulva a hidrazon-származékok (**30–32**) előállítását, hidrazin monohidráttal végeztem. A reakcióelegy feldolgozását és tisztítását követően 48-61%-os termeléssel izoláltam a megfelelő hidrazonokat (**30–32**). A sikeresen előállított *p*-szubsztituált 4-(fenil)-1-hidrazono-2,3-diazaspiro[5.5]undec-3-énekből (**30–32**) kiindulva diazotálással végeztem a tetrazolgyűrű kialakítását. A nyerstelem preparatív vékonyréteg-kromatográfiás tisztítását követően 45-77%-os termeléssel izoláltam a várt tetrazol-származékokat melyek mind új vegyületek (**33–35**) (**9. ábra**)



9. ábra. A hidrazono-piridazinon (30-32) és tetrazol-származékok szintézise (33-35)

### 3.6. Triazolgyűrű kialakítása a tioxo-piridazinon-származékokból

Különbözőképpen szubsztituált fenil-piridazintionokat (24–26) benzhidraziddal (36) reagáltatva a várt feniltriazol-származékokat (37–39) izoláltuk alacsony, illetve közepes termelésekkel (T = 14-42%) (10. ábra). Ebben az esetben az Fsp<sup>3</sup> karakter a fenilcsoport bevitele miatt kedvezőtlenebb lett.



10. ábra. A triazol-származékok (37-39) előállítása



#### 4. TÉZISEK

1. Öt, az irodalomban eddig nem ismert, magas  $F_{sp^3}$  karakterrel rendelkező 2-oxoetil-cikloalkánkarbonsavat állítottam elő a 2-oxaspiro[4.5]dekán-1,3-dion és a 2-oxaspiro[4.4]nonán-1,3-dion Friedel-Crafts-reakciójában anizollal és veratrollal, melyek fontos intermedierek a spiro[cikloalkán-piridazinon]-származékok szintézise során. [SFC-1, IF: 1,169, Szerzői hányad: 90%, SFC-3, IF: -, Szerzői hányad: 100%, SFC-4, IF: -, Szerzői hányad: 100%, SFC-6, IF: -, Szerzői hányad: 90%]
2. Hat szintén új és magas  $F_{sp^3}$  karakterű 2-oxoetil-cikloalkánkarbonsavat állítottam elő a 2-oxaspiro[4.5]dekán-1,3-dionból és a 2-oxaspiro[4.4]nonán-1,3-dionból kiindulva *p*-tolilmagnézium-bromid és (4-klórfenil)magnézium-bromid Grignard-reakciójával, melyek ugyancsak fontos intermedierek a spiro[cikloalkán-piridazinon]-származékok szintézise során. [SFC-2, IF: 0,779, Szerzői hányad: 90%, SFC-3, IF: -, Szerzői hányad: 100%, SFC-4, IF: -, Szerzői hányad: 100%]
3. Az előállított 2-oxoetil-cikloalkánkarbonsavakat hidrazin-származékokkal (hidrazin, metilhidrazin, fenilhidrazin) reagáltatva 21, az irodalomban eddig még nem ismert spiro[cikloalkán-piridazinonhoz] jutottam, melyek a magas  $F_{sp^3}$  értékeiknek köszönhetően kedvező fizikai-kémia paraméterekkel rendelkeznek, és ezért jó kiindulási pontok lehetnek gyógyszerkutatói projekteknél. [SFC-1, IF: 1,169, Szerzői hányad: 90%; SFC-2, IF: 0,779, Szerzői hányad: 90%, SFC-3, IF: -, Szerzői hányad: 100%, SFC-4, IF: -, Szerzői hányad: 100%, SFC-6, IF: -, Szerzői hányad: 90%]
4. Az előállított spiro[cikloalkán-piridazinonokból] a molekulakönyvtár kibővítése érdekében *N*-alkilezési és *N*-aralkilezési reakciókkal további *N*-metil- és *N*-benzil-spiro[cikloalkil-piridazinon]-származékokat állítottam elő. Az *N*-metil-származékoknak tovább növekedett, míg a fenil- illetve benzilcsoportok bevezetésével csökkent a vegyületek  $F_{sp^3}$  karaktere. Kilenc új vegyülettel bővítettem a molekulakönyvtárat. . [SFC-1, IF: 1,169, Szerzői hányad: 90%; SFC-2, IF: 0,779, Szerzői hányad: 90%, SFC-3, IF: -, Szerzői hányad: 100%, SFC-4, IF: -, Szerzői hányad: 100%, SFC-6, IF: -, Szerzői hányad: 90%]
5. A spiro[cikloalkán-piridazinonokat] foszfor-pentaszulfiddal reagáltatva hét új, szintén kedvező  $F_{sp^3}$  értékekkel rendelkező piridazintiont állítottam elő, melyekből három új hidrazon-származékot képeztem. Valamint további két, új triazol- és tetrazolgyűrűt tartalmazó gyűrűrendszert állítottam elő (6 új vegyület). [SFC-5, IF: 3,267, Szerzői hányad: 90%]

## 5. ALKALMAZHATÓSÁG

Doktori munkám során egy kisebb molekulakönyvtárat hoztam létre 57 új, magas Fsp<sup>3</sup> karakterrel rendelkező vegyülettel, melyek a kedvező fizikai-kémiai paramétereiknek köszönhetően jó kiindulási pontok lehetnek gyógyszerkutatói projektekben.

## 6. KÖZLEMÉNYEK

### 6.1. A doktori értekezés alapját képező és mellékelt publikációk:

- **[SFC-1] Sepsey Für, Cs.**; Riszter, G.; Gerencsér, J.; Szigetvári, A.; Dékány, M.; Hazai, L.; Keglevich, G.; Bölskei, H. Synthesis of Cycloalkyl Pyridazinones with High Fsp<sup>3</sup> Character. *Lett. in Drug Design and Discov.*, **2020**, *17*(6), 731-744.  
<https://doi.org/10.2174/1570180816666190710130119> [IF: 1,169, Szerzői hányad: 90%]
- **[SFC-2] Sepsey Für, Cs.**; Horvát, E.J.; Szigetvári, A.; Dékány, M.; Hazai, L.; Keglevich, G.; Bölskei, H. Synthesis of Cycloalkyl Pyridazinones with High Fsp<sup>3</sup> Character Part 2. *Lett. in Org. Chem.*, **2021**, *18*(5), 373-381. DOI: 10.2174/1570178617999200728214211 [IF: 0,779, Szerzői hányad: 90%]
- **[SFC-3] Sepsey Für, Cs.**; Bölskei, H. Kedvező Fsp<sup>3</sup> karakterrel rendelkező spiro-cikloalkán-piridazinon-származékok szintézise. *Magyar Kémiai Folyóirat, Kémiai Közlemények*, **2020**, *126*(2), 47 – 53. DOI: 10.24100/MKF.2020.02.47 [IF: -, Szerzői hányad: 100%]
- **[SFC-4] Sepsey Für, Cs.**; Bölskei, H. New Spiro[cycloalkane-pyridazinone] Derivatives with Favorable Fsp<sup>3</sup> Character. *Chemistry*, **2020**, *2*(4), 837–848; DOI:10.3390/chemistry2040055 [IF: -, Szerzői hányad: 100%]
- **[SFC-5] Sepsey Für, Cs.**; Riszter, G.; Szigetvári, A.; Dékány, M.; Keglevich, Gy.; Hazai, L.; Bölskei, H. Novel ring systems: Spiro[cycloalkane] derivatives of Triazolo- and Tetrazolo-pyridazines. *Molecules*, **2021**, *26*(8), 2140-2151.  
<https://doi.org/10.3390/molecules26082140> [IF: 3,267, Szerzői hányad: 90%]
- **[SFC-6] Sepsey Für, Cs.**; Herczeg, B.; Gerencsér, J.; Makara, G.; Szigetvári, A.; Dékány, M.; Hazai, L.; Keglevich, Gy.; Bölskei, H. Cikloalkil piridazinonok szintézise. *KEN kiadvány*, **2017**, 209-213. ISBN: 978-963-3970-830 [IF: -, Szerzői hányad: 90%]

## 6.2. A doktori értekezéshez nem kapcsolódó egyéb közlemények:

- Sepsey Für, Cs.; Keglevich, P.; Bölcskei, H.; Ilkei, V.; Hazai, L. Eredmények a természetes szerves anyagok kutatásában - Új *Vinca* alkaloid származékok előállítása és flavon alkaloidok szintézise. *Magyar Kémiai Folyóirat, Kémiai Közlemények*, **2018**, 124(1-2), 71-77. <https://doi.org/10.24100/MKF.2018.01.71> [IF: -, Szerzői hányad: **50%**]
- Mayer, Sz.; Keglevich, A.; Sepsey Für, Cs.; Bölcskei, H.; Ilkei, V.; Keglevich, P.; Hazai, L. Results in Chemistry of Natural Organic Compounds. Synthesis of New Anticancer *Vinca* Alkaloids and Flavone Alkaloids. *Chemistry*, **2020**, 2(3), 714-726; DOI:10.3390/chemistry2030046 [IF: -, Szerzői hányad: **16%**]

## 6.3. Szóbeli előadások a doktori értekezés témájában:

- **Sepsey Für Csilla**, Bölcskei Hedvig, Makara Gergely, Gerencsér János, Keglevich György: Spiro-piridazinon-származékok szintézise – Fiala Kutatók Fóruma – Budapest, BME, 2014. november 28.
- Bölcskei Hedvig, **Sepsey Für Csilla**, Herczeg Barbara, Makara Gergely, Gerencsér János, Keglevich György: Spiro-piridazinon-származékok szintézise – MTA Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottság, Balatonszemes, 2015. május 27-29.
- **Sepsey Für Csilla**, Riszter Gergő, Szigetvári Áron, Dékány Miklós, Herczeg Barbara, Gerencsér János, Makara Gergely, Keglevich György, Hazai László, Bölcskei Hedvig: Cikloalkil- és piperidil piridazinon-származékok szintézise – MTA Alkaloid- és Flavonoid Kémiai Munkabizottság, Mátrafüred 2017. április 6-7.
- **Sepsey Für Csilla**, Herczeg Barbara, Gerencsér János, Makara Gergely, Szigetvári Áron, Dékány Miklós, Hazai László, Keglevich György, Bölcskei Hedvig: Cikloalkil piridazinonok szintézise – XL. Kémiai Előadói Napok, Szeged, 2017. október 16-18.
- **Sepsey Für Csilla**, Szigetvári Áron, Dékány Miklós, Herczeg Barbara, Gerencsér János, Makara Gergely, Hazai László, Keglevich György, Bölcskei Hedvig: Spiro[cikloalkil-piridazinonok] szintézise – XXIV. Nemzetközi Vegyészkonferencia, Szovátafüred, 2018. október 24-27.
- **Sepsey Für Csilla**, Riszter Gergő, Szigetvári Áron, Dékány Miklós, Gerencsér János, Hazai László, Keglevich György, Bölcskei Hedvig - Magas Fsp<sup>3</sup> karakterű piridazinonok szintézise – Oláh György Doktori Iskola XVI. Konferencia – 2019. január 31.

- **Sepsey Für Csilla**, Riszter Gergő, Szigetvári Áron, Dékány Miklós, Hazai László, Keglevich György, Bölcskei Hedvig: Spiro[cikloalkán-piridazinonok] és piridazintion-származékok előállítása - MTA Alkaloid- és Flavonoid Kémiai Munkabizottság, Mátrafüred 2019. április 11-12.