



BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM
VEGYÉSZMÉRNÖKI ÉS BIOMÉRNÖKI KAR
OLÁH GYÖRGY DOKTORI ISKOLA

Új triazepin-származékok előállítása

Tézisfüzet

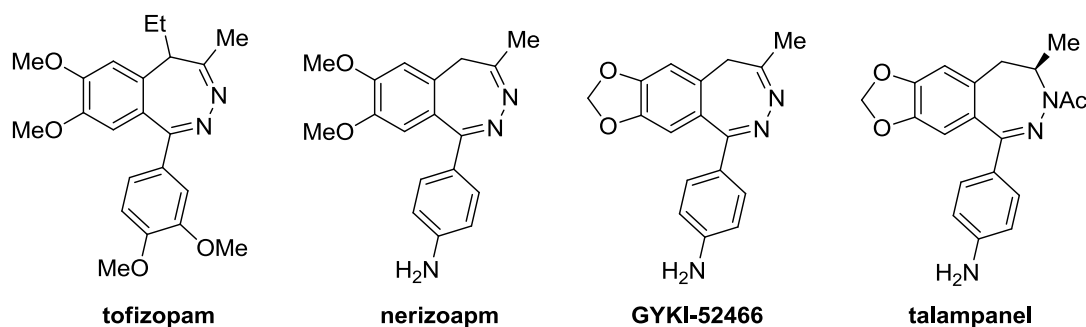
Szerző: Földesi Tamás
Témavezető: Dr. Milen Mátyás
Konzulens: Dr. Grün Alajos

Készült az Egis Gyógyszergyár Zrt. Kémiai Kutatási Főosztályán

2016

1. Bevezetés

A 2,3-benzodiazepinek rendkívül fontos, biológiailag aktív anyagok. Első képviselőjük a tofizopam volt, amelyet az Egis Gyógyszergyár Grandaxin néven hozott forgalomba 1974-ben. A tofizopam jó szorongásoldó gyógyszernek bizonyult. Hatalmas előnye, hogy nincs sem altató, sem nyugtató hatása, az idegrendszert nem tompítja, emellett tartós alkalmazása esetén sem alakul ki függőség. A 2,3-benzodiazepinek kutatása tovább folytatódott, ennek eredményeképpen számos további, rokon vegyület került farmakológiai vizsgálatokra. Az előállított származékok közül a nerisopam jutott el a klinikai kipróbálásig, azonban gyógyszerre ez sem vált.¹ Közben a GYKI-52466 jelű anyagról kiderült, hogy 2-amino-3-(5-metil-3-oxo-1,2-oxazol-4-il)propánsav (AMPA) antagonistá hatású, amely tulajdonságot az agyi érelzáródás következményeként kialakuló idegrendszeri károsodás megakadályozására lehetne felhasználni.² Ezen a területen a talampanel jutott el a klinikai kipróbálásig (1. ábra).³



1. ábra. Biológiailag aktív benzodiazepinek

Később részletesen vizsgálták, hogy a benzodiazepin alapvázra épített további gyűrűk hogyan befolyásolják a vegyületek biológiai aktivitását. A vizsgált triciklusok közül a GYKI-47261 imidazolszármazék az AMPA antagonistá hatás mellett Parkinson-kór elleni hatást is mutat.⁴ Az **1** triazolon-, a **2** triazol-, illetve a **3** tetrazolszármazékok szintén nagy antikonvulzív aktivitással rendelkeznek (2. ábra).^{2,5}

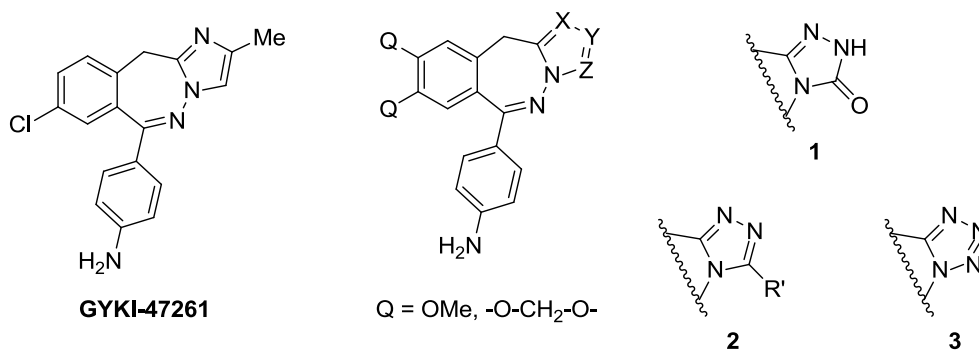
¹ Palkovits, M.; Baffi, J. S.; Berzsényi, P.; Horváth, E. J. *Eur. J. Pharmacol.* **1997**, *331*, 53–63.

² Sólyom, S.; Tarnawa, I.; *Curr. Pharm. Design.*, **2002**, *8*, 913–939.

³ Tarnawa, I.; Berzsényi, P.; Andrásfi, F.; Botka, P.; Hámori, T.; Ling, I.; Körösi, J.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1993**, *3*, 99–104.

⁴ Ábrahám, G.; Sólyom, S.; Csuzdi, E.; Berzsényi, P.; Ling, I.; Tarnawa, I.; Hámori, T.; Pallagi, I.; Horváth, K.; Andrásfi, F.; Kapus, G.; Hársing Jr., L. G.; Király, I.; Patthy, M.; Horváth, G.; *Bioorg. Med. Chem.*, **2000**, *8*, 2127–2143.

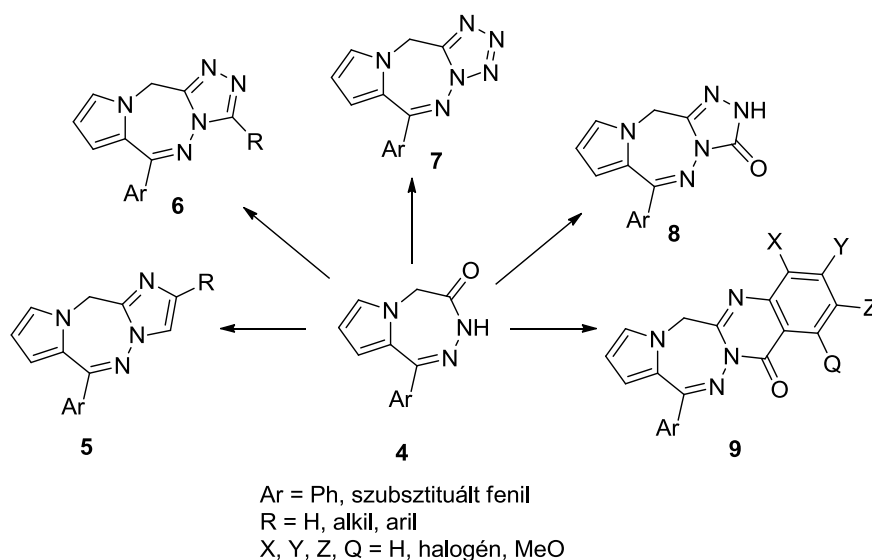
⁵ (a) Zappala, M.; Gitto, R.; Bevacqua, F.; Quartarone, S.; Chimirri, A.; Rizzo, M.; De Sarro, G.; De Sarro, A.; *J. Med. Chem.*, **2000**, *43*, 4834–4839. (b) Gitto, R.; Zappala, M.; De Sarro, G.; Chimirri, A.; *Il Farmaco*, **2002**, *57*, 129–134. (c) Csuzdi, E.; Hámori, T.; Ábrahám, G.; Sólyom, S.; Tarnawa, I.; Berzsényi, P.; Andrásfi, F.; Ling, I.; Simay, A.; Gál, M.; Horváth, K.; Szentkúti, E.; Szöllösy, M.; Pallagi, I.; PCT Intern. Pat. Appl. WO 9728163; *Chem. Abstr.* **1997**, *127*, 205597.



2. ábra. Biológiailag aktív triciklusos benzodiazepinszármazékok

A benzolgyűrű és az öttagú, egy heteroatomot tartalmazó heterociklusok, úgymint a tiofén, a furán vagy a pirrol egymás bioizoszterei.⁶ Ebből következően a benzol heterociklusokkal történő helyettesítése és így új gyűrűrendszerek előállítása érdekes és fontos területe a gyógyszerkémiának.

Doktori munkám során célul tűztük ki a kutatócsoport által már korábban előállított **4** pirrolotriazepinon vegyületek⁷ felhasználásával új, imidazollal (**5**), triazollal (**6**), tetrazollal (**7**), triazolonnal (**8**) és kinazolinonnal (**9**) kondenzált pirrolotriazepinek előállítását (3. ábra), ugyanis ezek a benzodiazepin-analóg származékok – tekintettel a rokon vegyületek említett tulajdonságaira – farmakológiai jelentőséggel is bírhatnak.

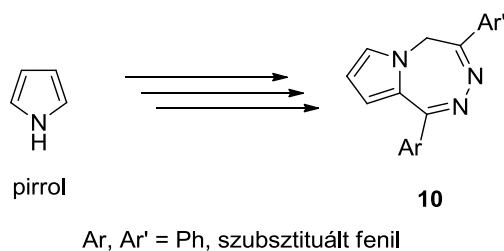


3. ábra. Célkitűzés I.

⁶ (a) Russell, R. K.; Press, J. B.; In *Progress in Heterocyclic Chemistry*; Suschitzky, H.; Scriven, E. F. V., Eds.; Pergamon: 1995; Vol. 7, p 82. (b) Hernandez, M. A.; Rathinavelu, A. In *Basic Pharmacology*; Taylor & Francis: **2006**, p 69–70.

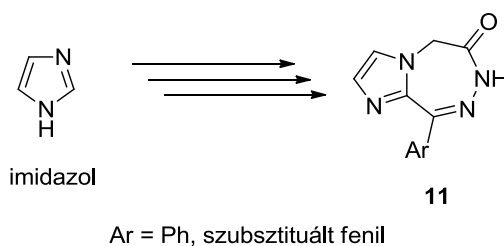
⁷ Milen, M.; Ábrányi-Balogh, P.; Dancsó, A.; Simig, G.; Volk, B.; *Tetrahedron*, **2014**, *70*, 465–476.

További célunk volt 1,4-diaril pirrolotriazepinek (**10**) előállítása (4. ábra), amelyek szintén biológiailag aktív vegyületek lehetnek.



4. ábra. Célkitűzés II.

Ezen kívül célul tűztük ki egy új imidazolo-triazepinon vegyületcsalád (**11**) szintézisének kidolgozását (5. ábra), amelynek tagjai azon kívül, hogy önmaguk is rendelkezhetnek biológiai hatással, alkalmasak lehetnek az előzőek alapján további új, várhatóan biológiailag hatékony gyűrűrendszerek létrehozásához.



5. ábra. Célkitűzés III.

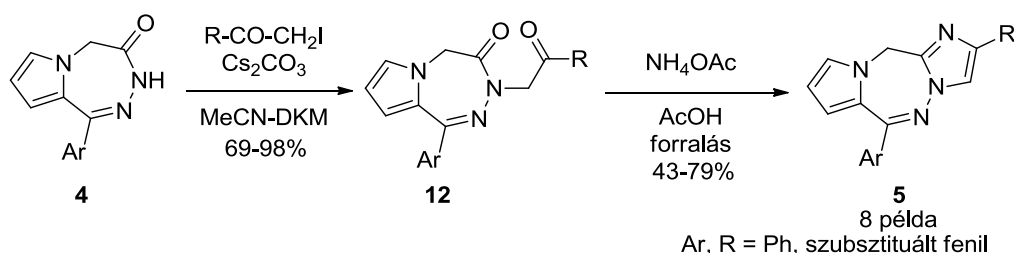
2. Kísérleti módszerek

A reakciókat vékonyréteg-kromatográfiával és HPLC-MS mérésekkel követtük. A nyerstermékek és reakcióelegyek tisztítására flash-kromatográfiát alkalmaztunk, az analitikai mintákat megfelelő oldószerből vagy oldószerkeletről történő átkristályosítással nyertük. Az előállított új vegyületeket jellemeztük az olvadáspontjukkal, ^1H és ^{13}C NMR spektrumjaikkal, illetve elemvizsgálattal vagy nagyfelbontású tömegspektrometriai mérésekkel. A legtöbb új vegyületcsalád szerkezetét egykristály röntgendiffrakciós méréssel is igazoltuk.

3. Eredmények

3.1. Imidazolgyűrű kiépítése pirrolotriazepin alapvázra

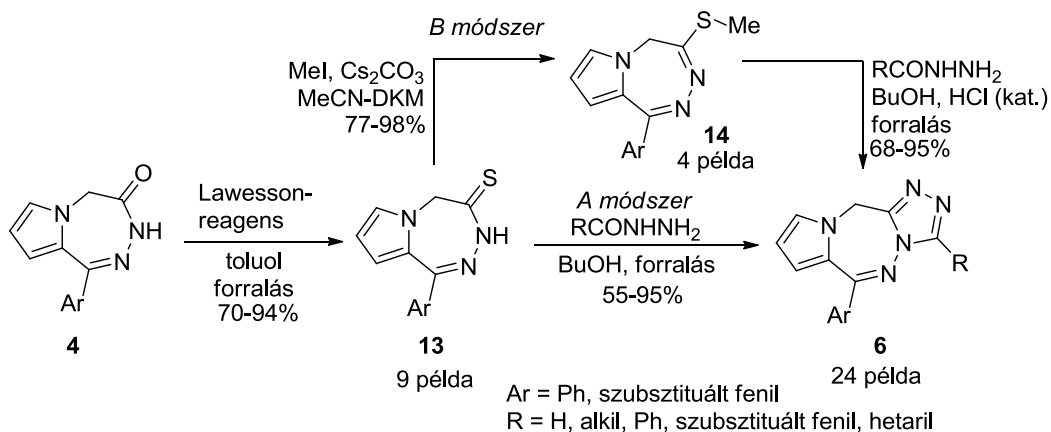
Az először általunk leírt **5** imidazolo-pirrolotriazepineket két lépésben állítottuk elő a **4** szerkezetű kiindulási anyagok felhasználásával [1]. Első lépésben a **4** savamid nitrogénatomját a megfelelő 2-jódacetofenon származékokkal, cézium-karbonát jelenlétében alkileztük, így kapva a **12** dioxo vegyületeket. A **12** vegyületek gyűrűzárását ammónium-acetát jelenlétében, ecetsavban forralva végeztük (6. ábra).



6. ábra. Imidazolo-pirrolotriazepinek előállítása

3.2. Triazolo-pirrolotriazepinek előállítása

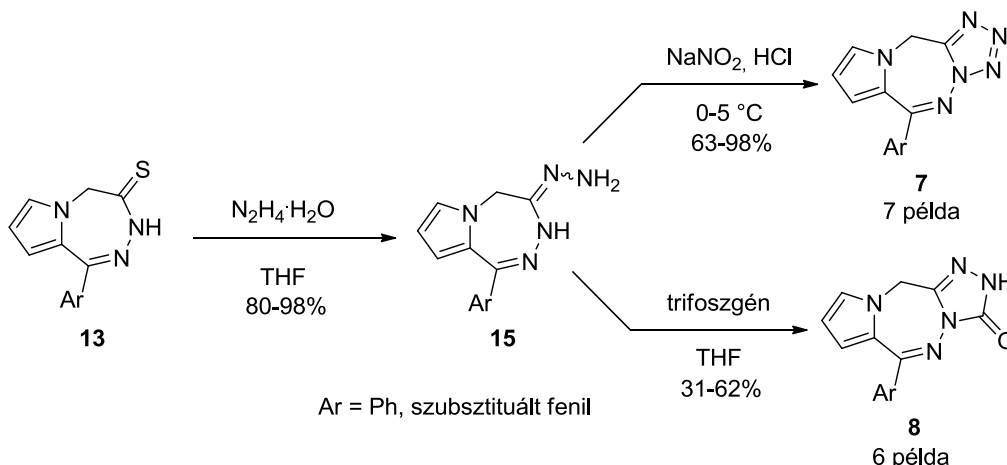
A **6** triazollal kondenzált pirrolotriazepinek kiindulási anyagai szintén a **4** vegyület-család volt [1]. Ezeket szintén két lépésben állítottuk elő, az első lépésben a savamid oxigénatomját Lawesson-reagens alkalmazásával kénatomra cseréltük, megkapva a **13** tioamidokat. A második lépésben ezeket a tioamidokat (**13**) különböző savhidrazidokkal forró butanolban reagáltatva kaptuk a várt **6** triazolszármazékokat (7. ábra, A módszer). Azonban néhány származéknál azt tapasztaltuk, hogy csak gyenge termeléssel, vagy egyáltalán nem képződnek a kívánt vegyületek. Ezekben az esetekben kerülő úton jutottunk el a céltermékekhez, a **13** tioamid kénatomját metil-jodid segítségével alkileztük, majd az így kapott **14** S-metil származékot reagáltattuk katalitikus a megfelelő savhidrazidokkal (7. ábra, B módszer).



7. ábra. Triazolo-pirrolotriazepinek előállítása

3.3. Tetrazol- és triazon-származékok előállítása

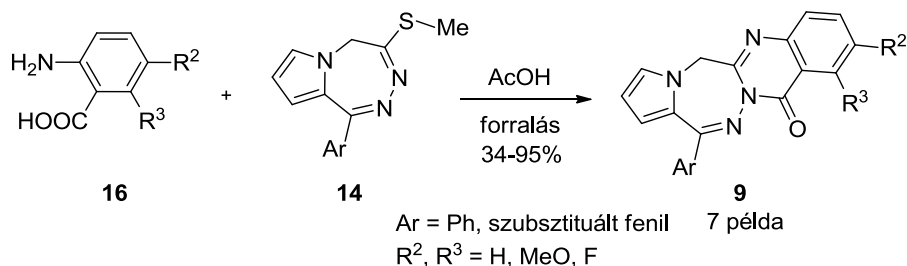
A tetrazolgyűrűt tartalmazó **7** triciklusos vegyületeket a már előzőleg bemutatott **13** tioamidokból két lépésben állítottuk elő [1]. Először a **13** tioamidokat hidrazin-hidráttal, tetrahydrofuranban szobahőmérsékleten reagáltattuk, ekkor a **15** hidrazonok keletkeztek. A **7** céltermékeket a **15** hidrazonok nátrium-nitrittel és sósavval történő reakciójából kaptuk (8. ábra). A **15** vegyületek trifoszfénnel végzett reakciói a **8** triazon-származékokat adták (8. ábra) [2].



8. ábra. Tetrazol- és triazon-származékok előállítása

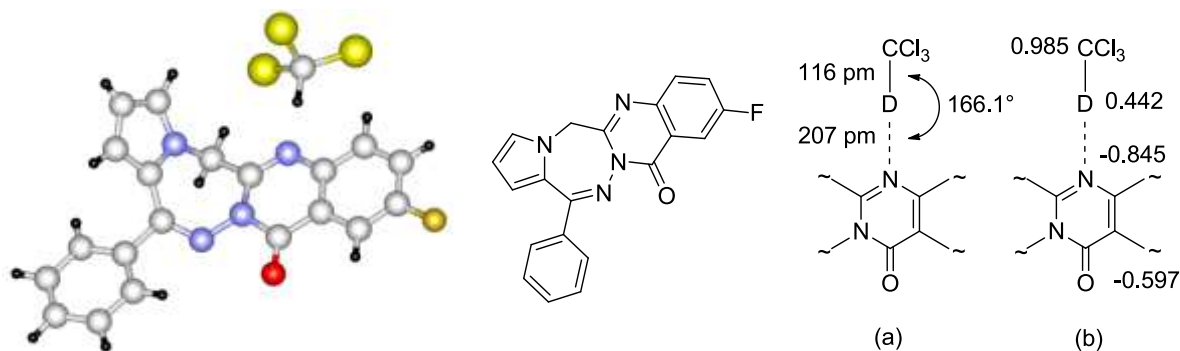
3.4. Kinazolinonyűrűvel kondenzált pirrolotriazepinek előállítása

A **14** *S*-metil vegyületek és antranilsavak (**16**) módosított Niementowski-reakciójával, ecetsavban forralva egy új tetraciklusos gyűrűrendszer hét tagját állítottuk elő [3] (9. ábra). Az egyik származék CDCl₃-ből növesztett egykristályáról röntgendiffrakciós felvétel készült (10. ábra). Ez utóbbin egy érdekes jelenséget láthatunk: a kinazolinonyűrű C=O csoportjával szemben lévő nitrogénatom és a CDCl₃ deutériumatomja között hidrogénkötés alakult ki. A 10. ábrán a mért geometriai adatok (a) és a számított töltéeloszlás (b) is látható. Az ilyen típusú hidrogénkötés ismert, de ritka jelenség,⁸ így az általunk tapasztaltak mindenképpen említésre méltóak.



9. ábra. Kinazolinonnal kondenzált pirrolotriazepinek előállítása

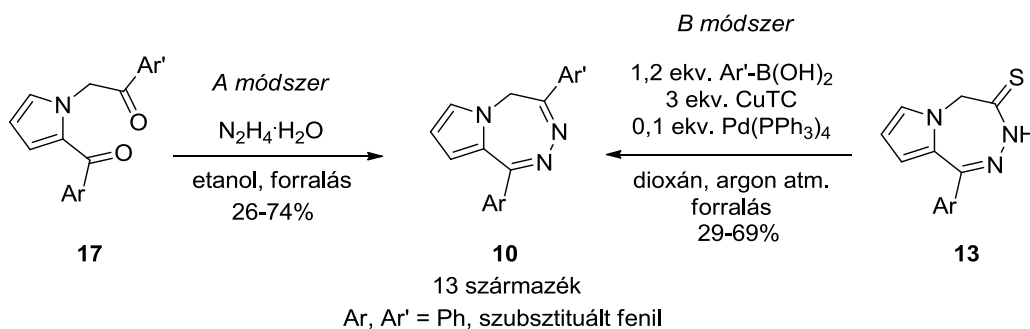
⁸ Khare, B. N.; Mitra, S. S.; Lengyel, G. *J. Chem. Phys.* **1967**, *47*, 5173–5179.



10. ábra. Kinazolinongyűrűvel kondenzált triazepin CDCl_3 -mal képezett komplexe – szerkezet

3.5. 1,4-Diaril-pirrolotriazepinek előállítása

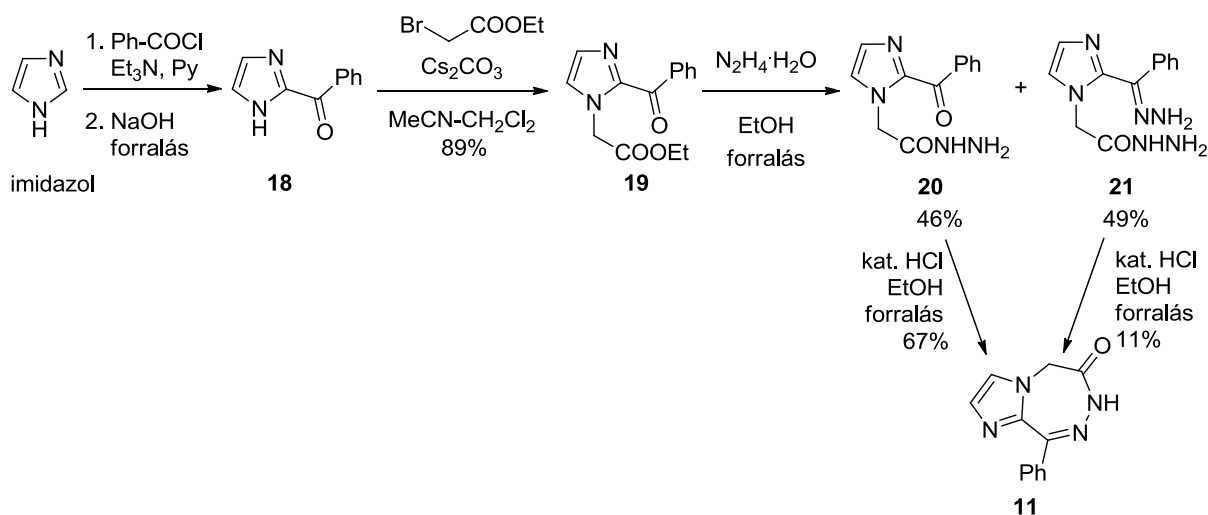
Összesen 13 új diaril-pirrolotriazepin-származékot (**10**) állítottunk elő kétféle módszerrel [4]. Elsőként megvizsgáltuk a 2-aroil-pirrolok alkilezésével kapható diketonok (**17**) hidrazinnal történő reakcióit. A **13** tioamidokat Liebeskind-Srogl szén-szén kapcsolási reakcióban boronsavakkal arilezve szintén a **10** triazepin-származékokhoz jutottunk (11. ábra).



11. ábra. Diaril-pirrolotriazepinek előállítása

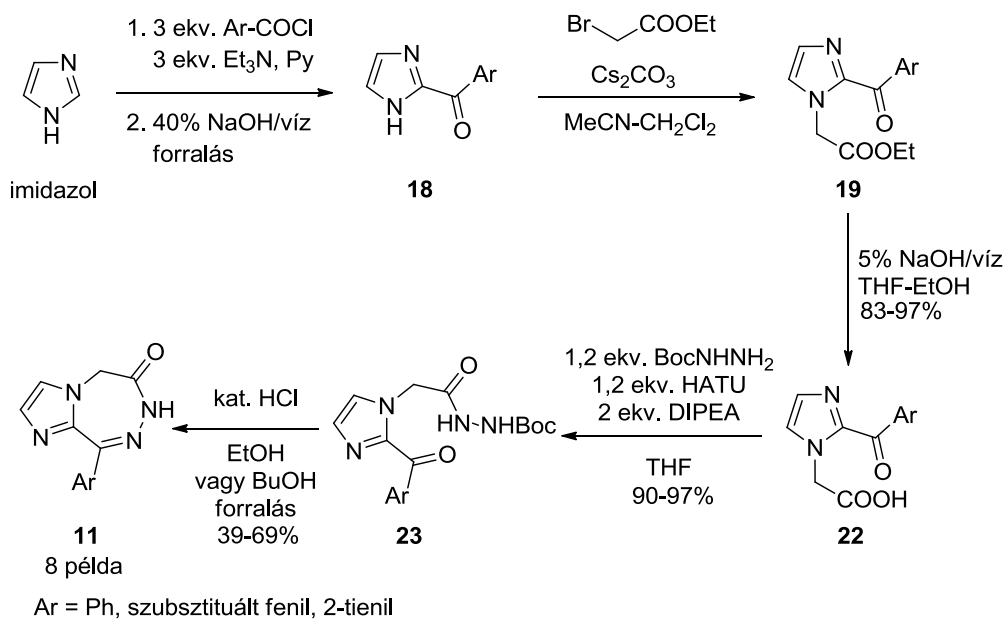
3.6. Új imidazolo-triazepinon vegyületcsalád szintézisének kidolgozása

Az új imidazolo-triazepinon vegyületcsalád szintézisét a korábbi, pirrolotriazepinon vegyületekkel analóg módon, imidazolból kívántuk megvalósítani, négy lépésben. Először az imidazolt a megfelelő savkloridokkal acileztük, majd az így kapott **18** imidazolszármazék nitrogénatomját alkileztük etil-brómacetát felhasználásával. Azonban a **19** észter hidrazin-hidráttal történő reakciója savhidrazid-hidrazon melléktermék (**21**) keletkezéséhez vezetett, amely képződésének visszaszorítását nem sikerült elérnünk [5] (12. ábra).



12. ábra. Imidazotriazepinon vegyületek előállítása – eredeti megközelítés

Ezért a kívánt **11** vegyületekhez a következő kerülő úton jutottunk el. A **19** észtert lúgos körülmények között hidrolizáltuk a **22** karbonsavakhoz jutva, amelyeket ezután *tert*-butil-karbazáttal, HATU kapcsoló reagens felhasználásával összekapcsoltunk, majd az így kialakított **23** védett savhidrazidok savkatalizált reakciója szolgáltatta a céltermékeket [5] (13. ábra).



13. ábra. Imidazotriazepinon vegyületek előállítása

4. Tézisek

- I. Új, irodalomban eddig nem ismert imidazolo[1,2-*b*]pirrolo[1,2-*e*][1,2,5]triazepineket szintetizáltam 1-*aril-3H*-pirrolo[2,1-*d*][1,2,5]triazepin-4(5*H*)-onokból két lépésben. Az új vegyületcsalád 8 tagját állítottam elő [1].
- II. Elsőként szintetizáltam az eddig nem ismert 6-*aril*-pirrolo[1,2-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*b*][1,2,5]triazepineket 1-*aril-3H*-pirrolo[2,1-*d*][1,2,5]triazepin-4(5*H*)-onokból, 24 új származékot állítottam elő [1].
- III. Új, irodalomban eddig nem ismert gyűrűrendszereket, 6-*aril-11H*-pirrolo[1,2-*e*]tetrazolo[1,5-*b*][1,2,5]triazepineket és 6-*aril-2,11*-dihidro-3*H*-pirrolo[1,2-*e*][1,2,4]triazolo-[4,3-*b*][1,2,5]triazepin-3-onokat állítottam elő 1-*aril-3H*-pirrolo[2,1-*d*][1,2,5]triazepin-4(5*H*)-ionokból. Így 7, illetve 6 új származékot szintetizáltam [1,2].
- IV. Előállítottam 7 új tetraciklusos 14-*aril*-[20,10:4,5][1,2,5]triazepino[7,1-*b*]kinazolin-11(5*H*)-on-származékot antranilsavak és 1-*aril-4*-(metilszulfanil)-5*H*-pirrolo[2,1-*d*][1,2,5]triazepinek reakciójával [3].
- V. Két különböző szintézisúton 13 új, az irodalomban eddig nem ismert szerkezetű 1,4-*diaril-5H*-pirrolo[2,1-*d*][1,2,5]triazepint állítottam elő. Az egyik megközelítés szerint a megfelelő diketonok gyűrűzárásával, míg a másik úton Liebeskind-Srogl keresztkapcsolási reakcióval jutottam a céltermékekhez [4].
- VI. Kidolgoztam az általam elsőként szintetizált 9-*aril-5H*-imidazo[2,1-*d*][1,2,5]triazepin-6(7*H*)-onok imidazolból történő ötlépéses totálszintézisét [5].

5. Alkalmazási lehetőség

Doktori munkám során összesen hét új vegyületcsalád szintézisét írtuk le. A biológiai aktivitást hordozó elemek kombinációja farmakológiai szempontból érdekes molekulákat eredményezhet, amennyiben az új vegyület akár csak az egyik építőelem megfelelő tulajdonságait hordozza.

6. Közlemények

6.1. A doktori értekezés alapját képző tudományos közlemények

- [1] Mátyás Milen, **Tamás Földesi**, András Dancsó, Gyula Simig, Balázs Volk; Synthesis of three new tricyclic ring systems: pyrrolotriazepines condensed with an imidazole, a triazole, or a tetrazole ring. *Synlett*, **2015**, 26, 2418–2424 [IF = 2,323 (2015)].
- [2] **Tamás Földesi**, Mátyás Milen, András Dancsó, Balázs Volk; Synthesis of 6-aryl-2,11-dihydro-3*H*-pyrrolo[1,2-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*b*][1,2,5]triazepin-3-ones. *Lett. Org. Chem.*, **2016**, 13, 531–535 [IF = 0,756 (2015)].
- [3] **Tamás Földesi**, András Dancsó, Gyula Simig, Balázs Volk, Mátyás Milen; Synthesis of a new tetracyclic ring system: pyrrolotriazepinoquinazolinone derivatives. *Tetrahedron*, **2015**, 71, 6759–6763 [IF = 2,645 (2015)].
- [4] **Tamás Földesi**, András Dancsó, Gyula Simig, Balázs Volk, Mátyás Milen; Synthesis of 1,4-diarylpyrrolotriazepine derivatives by two diverse strategies. *Monatsh Chem.*, **2016**, 147, 1975–1983 [IF = 1,131 (2015)].
- [5] **Tamás Földesi**, András Dancsó, Gyula Simig, Balázs Volk, Mátyás Milen; Efficient synthesis of a new compound family, 9-aryl-5*H*-imidazo[2,1-*d*][1,2,5]triazepin-6(7*H*)-ones. *Tetrahedron*, **2016**, 72, 5427–5432. [IF = 2,645 (2015)].

6.2. A doktori értekezéshez nem kapcsolódó egyéb közlemények

- [6] Alajos Grün, Mátyás Milen, **Tamás Földesi**, Péter Ábrányi-Balogh, László Drahos, György Keglevich: Microwave-assisted amidation of arylacetic acids by reaction with 2-aryl-ethylamines. *Synth. Commun.*, **2013**, 43, 1491–1498 [IF = 0,984 (2013)].

- [7] Péter Ábrányi-Balogh, **Tamás Földesi**, Mátyás Milen; Total synthesis of racemic 1-aryl-tetrahydroisoquinoline alkaloids. *Monatsh Chem.*, **2015**, *146*, 1907–1912 [IF = 1,131 (2015)].
- [8] Péter Ábrányi-Balogh, **Tamás Földesi**, Alajos Grün, Balázs Volk, György Keglevich, Mátyás Milen; Synthetic study on the T3P-promoted one-pot preparation of 1-substituted-3,4-dihydro- β -carbolines by the reaction of tryptamine with carboxylic acids. *Tetrahedron Lett.*, **2016**, *57*, 1953–1957 [IF = 2.347 (2015)].
- [9] Mátyás Milen, András Dancsó, **Tamás Földesi**, Péter Slégel, Balázs Volk; Propylphosphonic anhydride (T3P) mediated one-pot three-component synthesis of racemic dialkyl (2-substituted-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)phosphonates. *Tetrahedron*, **2016**, *72*, 5091–5099 [IF = 2,645 (2015)].

6.3. Előadások

- [1] **Földesi Tamás**, Dancsó András, Simig Gyula, Volk Balázs, Milen Mátyás; **Új triazepinszármazékok előállítása**; Heterociklusos és Elemorganikus Munkabizottsági Ülés, Balatonszemes, 2015.05.27–29.
- [2] **Földesi Tamás**, Dancsó András, Simig Gyula, Volk Balázs, Milen Mátyás; **Új tri- és tetraciklusos pirrolotriazepin-származékok előállítása**; XXXVIII. Kémiai Előadói Napok, Szeged, 2015.10.26–28.
- [3] **Földesi Tamás**, Dancsó András, Simig Gyula, Volk Balázs, Milen Mátyás; **Új tri- és tetraciklusos pirrolotriazepin-származékok előállítása**; Oláh György Doktori Iskola XIII. konferenciája, Budapest, 2016.02.11.
- [4] **Földesi Tamás**, Dancsó András, Simig Gyula, Volk Balázs, Milen Mátyás; **Új tri- és tetraciklusos pirrolotriazepin-származékok előállítása**; XXII. Nemzetközi Vegyészkonferencia, Temesvár, 2016.11.03–06. Ezen előadás a Doktorandusz plénum Vegyész szekciójának első helyezését érte el.