

OTDK DOLGOZAT



Anellált pirazolo-kinazolinok előállítása

KOVÁCS DÁNIEL

Gyógyszervegyészmérnök hallgató (Bsc. IV. Évfolyam)

Témavezető

Dr. Molnár-Tóth Judit

(kutató)

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem
Szerves Kémia és Technológiai tanszék
2012

A dolgozat bemutatását a TÁMOP - 4.2.2.B-10/1--2010-0009
"Új tehetséggondozó programok és kutatások a Műegyetem tudományos műhelyeiben"
című program támogatta.

Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretném megragadni az alkalmat arra, hogy köszönetemet fejezzem ki mindenkinek, aki szakmai fejlődésemhöz, illetve dolgozatom elkészítéséhez nagyban hozzájárult.

Köszönetemet elsősorban Dr. Molnár-Tóth Juditnak szeretném kifejezni az átadott tudásért, munkám koordinálásáért, a dolgozatírás során nyújtott tanácsaiért és mindenre kiterjedő segítőkészségéért.

Külön köszönettel tartozom Dr. Nyerges Miklósnak útmutatásaiért, türelméért, és azért, hogy bizalmat adott nekem.

Köszönöm Dr. Fejes Imrének építő jellegű kritikáit és szakmai tanácsait.

Hálás vagyok Dr. Ligeti Melindának és Markacsz Piroskának, türelmükért, állandó segítségnyújtásukért és a nyugodt és jó hangulatú munkahelyi légkör megteremtéséért.

Köszönettel tartozom az intézet analitikai divíziójának vegyületeim vizsgálataiért. Külön köszönet illeti Dr. Gáti Tamást segítségnyújtása és részletes magyarázatai miatt.

Köszönöm Dr. Hornyánszky Gábor tanár úrnak, hogy elvállalta a konzulensi szerepet és az ezzel járó feladatokat, ezenkívül szakmai támogatását és rugalmasságát.

Végül, de nem utolsó sorban köszönöm Dr. Blaszkó Gábornak és a Servier Zrt.-nek a lehetőséget a munkám megvalósításához.

Tartalomjegyzék

1.	Rövidítések jegyzéke.....	4
2.	Bevezetés.....	5
3.	Irodalmi áttekintés.....	6
3.1	A gyógyszerkutatás kezdeti folyamata	6
3.2	Pirazolo-kinazolinokkal rokon vegyületek szintézise	10
3.2.1	Az indazolo[2,3- <i>a</i>]kinazolinok szintézise	10
3.2.2	A pirazolo[2,3- <i>a</i>]kinazolinonok előállítása.....	11
3.2.3	A pirazolo[2,3- <i>a</i>]kinazolinok előállítása.....	13
4.	Saját szintetikus munka.....	15
4.1	Előzmények	15
4.2	2-Hidrazino-benzoésavak előállítása	15
4.3	Tandem kondenzáció	18
4.4	Redukció	20
5.	Szerkezetigazolás NMR spektroszkópiával	22
6.	Kísérleti rész.....	24
6.1	I. lépés: Antranilsav-metilészter származékok előállítása (41)	24
6.2	II. lépés: Hidrazino-benzoésavak (38a-c) és hidrazino-benzoésav-metilészterek (38d-f) előállítása	25
6.3	III. lépés: Anellált pirazolo-kinazolinonok előállítása (46-48).....	26
6.4	IV. lépés: Anellált pirazolo-kinazolinok előállítása (49-51)	32
7.	Összefoglalás.....	36
8.	Irodalomjegyzék.....	38

1. Rövidítések jegyzéke

AcOH	Ecetsav
(AcO) ₂ Zn	Cink-acetát
ACN	Acetonitril
ADME	Adszorpció-Disztribúció-Metabolizmus-Exkrécia
BH ₃ .THF	Borán-tetrahidrofurán komplex
DCM	Diklórmétán
DMSO	Dimetil-szolfoxid
DMSO-d ₆	Deutero-dimetil-szulfoxid
EtOH	Etanol
h	óra
HMBC	Hetero Multi Bond Coherence
HSQC	Hetero Single Quantum Coherence
KO ^t Bu	Kálium-terc-butilát
HPLC-MS	Nagyhatékonyságú folyadékkromatográf tömegspektrométerrel
MeOH	Metanol
min	perc
MW	mikrohullám
NaOEt	Nátrium-etilát
PdX _y	Y számú liganddal rendelkező palládium katalizátor
ⁱ Pr ₂ NEt	Diizopropil-etilamin
R	alkil
s	másodperc
r.t.	szobahőfok
THF	Tetrahidrofurán
TMS-CHN ₂	Trimetilszilil-diazometán

2. Bevezetés

A gyógyszerkutatás folyamata a kezdetektől - egy minden hatáság által elfogadott, majd kereskedelmi forgalomba helyezett készítményig - hosszú és nagyon költséges folyamat.

A gyógyszerfelfedezés hatékonyságának növelése érdekében olyan új technológiákat használunk, mint a HTS („high-throughput screening” azaz a nagy áteresztőképességű szűrés) és a fragmens alapú gyógyszerkutatás, melyekkel adott biológiai hatású molekulákat, ún. ’hit’-eket azonosítanak. Az első nagy kihívás tehát a gyógyszer célpont kiválasztása, majd a ’hit’ vegyületek azonosítása, melyek jó eséllyel alapjául szolgálhatnak az ezt követő kémiai optimalizálásnak.

Tudományos Diákköri munkám során a Servier Kutatóintézetben, a Dr. Nyerges Miklós által vezetett kémiai osztályon kapcsolódtam be az ott folyó Hit to Lead munkába. Feladatomul olyan anellált pirazolo-kinazolin származékok előállítását kaptam, melyek szintézise ezidáig az irodalomban nem volt ismert. Az így elkészült molekulák egy titkossági okokból meg nem nevezhető farmakológiai hatásterületen végzett HTS-ből kapott „hit” molekula analogonjai, melyeket a Servier párizsi központjában in vitro teszteken vizsgáltak.

3. Irodalmi áttekintés

3.1 A gyógyszerkutatás kezdeti folyamata

Egy gyógyszer felfedezésére a múltban használt hagyományos módszerek (véletlen felismerés, szisztematikus próbálgatás) mára elavulttá váltak. A gyógyszeripar nagyüzemmé vált: népes kutatócsapatok dolgoznak számítógépek által automatizált készülékeken, a beteg és humán értékeket őrző minőségi és biztonsági óvintézkedések betartásával. A módszerek fejlődése a nagyteljesítményű technológiák megjelenésének, és a kombinációs vegyészetnek tulajdonítható. A biológiában és a genetikában elért úttörő eredmények szintén hozzájárultak a tudományág fejlődéséhez.

A gyógyszerkutatás egy sok lépésből álló folyamat, melynek főbb állomásai: a molekula felfedezése, preklinikai vizsgálatok, humán fázis vizsgálatok, törzskönyvezés, majd végül a már forgalomban lévő gyógyszer fázis IV, illetve poszt-marketing vizsgálata. Az egész folyamat több évtizedet ölel fel.

A korai gyógyszerkutatás több fázisból álló folyamat, mely a cél azonosításán át egészen a gyógyszerjelölt preklinikai fejlesztéséig tart. A legtöbb kutatási program már magába foglalja a kémiai kiindulópont vezérmolekulává történő alakításának folyamatát [1].

A kiinduló vegyület illetve vegyületcsalád többféle módszerrel azonosítható, melyek közül a legelterjedtebb a nagy áteresztőképességű szűrés (HTS, *high-throughput screening*) módszerével történő tesztelés. Ezzel a vizsgálati módszerrel egyszerű, robosztus biológiai sorozatvizsgálatot hajtanak végre ismert szerkezetű kismolekulákon. Azokat a molekulákat, melyek hatással bírnak az adott biológiai környezetben találatnak (*hit*) nevezik. Ezen találatok elemzésével megállapíthatók azok a fontos szerkezeti elemek, melyek a farmakológiai hatást kiváltják. A HTS kampány cégenként különböző méreteket ölthet, ami függ az adott cég molekulakönyvtárának nagyságától. Jellemzően 100 ezer – 1 millió vegyület vizsgálatát jelenti. A könyvtárakat felépítő vegyületek jellemzője, hogy a *Lipinski*-szabálynak megfelelően 500 Dalton körüli molekulatömeggel rendelkeznek, a hidrogénhíd donor- ill. akceptor létesítő atomjainak száma felső határhoz van kötve, és oldhatósági paraméterei is megfelelőek. (Amelyekre igaz a szabály, azokat hívják gyógyszerszerű molekuláknak – *drug like*). A mérés során relatíve kevés fals pozitív és fals negatív eredmény is előfordul, azonban ezek nem jelentenek problémát, ugyanis „nem szükséges a vegyülettár jellemzése szempontjából teljességre törekedni.” Ennek oka, hogy a talált vegyületekből további fejlesztési jelölteket kell előállítani [2].

Újabban egyre inkább előtérbe kerül egy másfajta mérési módszer, a fragmenszűrővizsgálat. Ennek a módszernek a lényege, hogy jóval kisebb, 120-150 Dalton molekulatömegű vegyületeket vizsgálnak, melyek a biológiai tesztben a fehérjekötőhely kisebb részletéhez fognak kötődni. Kötődési erősségük jóval kisebb - ezáltal az aktivitásuk is - , mint a gyógyszereszerű molekuláké. A gyenge affinitás kiküszöbölésére, a HTS szűréshez képest, jóval nagyobb koncentrációjú mintákkal végzik el a teszteket. Ehhez szükséges a molekulák jó oldhatósága, hidrofil jellege. Ez a későbbi optimalizációs lépésnél azonban előnyt jelent [2].

A gyógyszereszerű molekulák kémiai terét közel 10^{60} -on molekulára becsülik. HTS kampányhoz használt könyvtár mérete és a szűrés mintavételezése messze elmarad ettől. A technológia és az idő rengeteg pénzt emészt fel, és az így elért kis találati arány is más utak keresését sürgeti. (Az előbb említett fragmens alapú szűrés is az előbbi okok következménye.) A cél, hogy lecsökkentsük ezt a teret. Csak olyan vegyületeket kerüljenek szóba, melyeknek megvan az esélye az optimalizálás után a klinikai vizsgálatokon is helyt állni [2]. („Faster travel in the chemical space.”)

Erre a célra dolgozták ki a virtuális szűrés (VS, *virtual-screening*) rendszerét. A kémiai teret molekula-modellezési és kémiai informatikai módszerekkel, olyan racionális vegyületekre szűkítik melyek nagy valószínűséggel alakítanak ki kapcsolatot egy adott kémiai célponttal. A költségek és idő lecsökkentésén túl a hatásmechanizmusok és a szerkezet – hatás összefüggések megértésében is szerepe van. Célszerű párhuzamosan használni a VS és HTS szűrést. Ennek okai: a VS megbízhatósága kisebb, mint a HTS-é, a módszer algoritmusainak hiányosságai végett; a HTS által hamis negatívnak minősített találatok újra vizsgálatra kerülhetnek VS együttes alkalmazásával (nem veszítjük el az aktív molekulát), stb. A virtuális szűrési rendszer több lépésből áll, ahol a szűrési kritériumok nagymértékben befolyásolják a módszer hatékonyságát [2].

A szűrésen sikeresen átvutott hiteket validálni kell. Ez első körben a szűrővizsgálat megismétlését jelenti. A korábban aktívnak mutatkozó fals pozitív vegyületek így módon azonnal kiszűrhetők. Ezt követi a kémiai szerkezet ismételt igazolása, a minta tisztaságának újbóli ellenőrzése, és a koncentrációfüggés meghatározása [2].

A validálást a kémiai kiindulópontok átfogó jellemzése követi. Általánosan jellemző, hogy a vezérmolekulától a klinikai kipróbálásig eljutó gyógyszerjelölt molekulatömege (MW), lipofilitása (clogP), hidrogénkötés donor- és akceptorainak száma nő. Ezek mellett a

molekulában található gyűrűk száma, ill. a forgatható kötések száma is növekedést mutat. Ezért nagyon fontos az, hogy a kémiai kiindulópont kis komplexitású és kis lipofilitású legyen. Azokat a molekulákat nevezhetjük vezérmolekula-szerű vegyületeknek melyekre igaz, hogy $MW = 200-350$ Da, $clogP < 1-3$, legfeljebb 1 töltött atomot tartalmaz, és nem rendelkezik reaktív és toxikus csoportokkal. Az előbbi kritériumoknak megfelelő molekulákat ezután jellemezni kell az ADME paraméterek szempontjából és a célpontra való specifitását is meg kell vizsgálni [2].

A korai optimalálás (lead optimization) során a fizikai-kémiai és ADME tulajdonságokon kívül a hatékonyság és szelektivitás javítása a feladat. Kétféle módszer használatos: a szekvenciális és párhuzamos stratégia. Az előbbi esetben az optimalálás fókusza az affinitás, melyet az ADME paraméterek optimalálása követ. Ez a stratégia idő- és erőforrás-igényes folyamat. A párhuzamos stratégia során a paraméterek egyidejű optimalálása történik. Egy lépésben történő változtatással a tulajdonságok együttes javulását érjük el. Ez a megoldás bizonyos szempontokból előnyösebb [2].

A korai optimalálás gyógyszerkémiaiailag is értelmezhető. Többfajta stratégia ismeretes. Az evolúciós optimalálás a legelterjedtebb módszer. A kémiai kiindulópontot funkcionálizálással alakítják úgy, hogy az aktivitás és ADME paraméterek javuljanak. Hátránya, hogy a molekula komplexitása és lipofilitása növekszik. Az izosztér helyettesítés lényege a kémiai kiindulópont szerkezeti elemeinek cseréjével történő funkcionálizálás. Előnye, hogy a vezérmolekula-szerű sajátságok kedvezőek maradnak. Hátránya, hogy az affinitás és ADME paraméterek együttes optimalálását nehezíti. A fragmentálás módszere a biológiai aktivitással kapcsolatba hozható fragmensek kiválasztása, és a hatástalan szerkezeti elemek eltávolítása. Aktív fragmentum ezután evolúciósan optimalizálható, de az izosztérhelyettesítési stratégia is alkalmazható. Másik elterjedt fragmentálási módszer az adott kémiai kiindulópont aktív fragmenseinek és más molekulák aktív fragmentjeinek kombinációja. A fragmentálás előnye, hogy egy komplex kiindulási vegyület is kedvező sajátságok irányába alakítható. Hátrányként viszont előfordulhat, hogy alkalmazásával gyenge, vagy inaktív fragmentumokat kapunk. Célszerű más stratégiákkal kombinálva használni [2].

A korai optimalálási projektek során néhány hónap alatt pár száz vegyület készül el. Alkalmas molekula híján a kutatás újra kezdődik egy másik kiindulóponton.

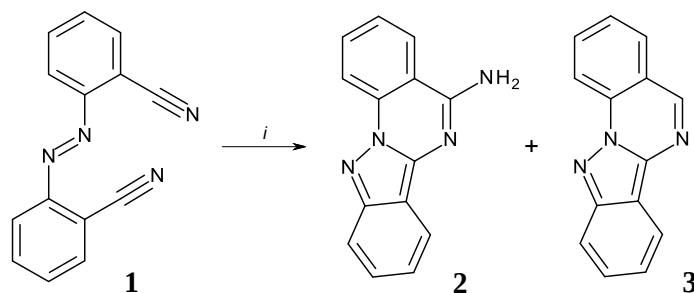
A vezérmolekula azonosítás az a lépés, mikor kiválasztjuk azt a kedvező sajátságokkal rendelkező vegyületet mellyel, teljes sebességgel lehetséges optimálási folyamatot végezni. A vezérmolekula és a klinikai jelölt molekula között szerkezetileg kis különbségek vannak. A vezérmolekula legalább két helyen kell, hogy módosítható legyen az ideális szerkezetoptimáláshoz. Ezen szerkezetoptimálás a legnehezebb és legfontosabb feladat. Rengeteg munkát és időt emészt fel, ezért a vezérmolekula kiválasztása kulcsfontosságú lépés. A gyógyszerjelölt (*drug candidate*) hatóanyagnak kellően hatásosnak és ártalmatlannak kell lennie, megfelelően kell felszívódnia, hatásidejének és szervezetben történő lebomlásának a biztonságosnak mondható határokon belül kell maradnia. A feltételek teljesülése után a gyógyszerjelölt tovább folytathatja útját a preklinikai fázisban történő fejlesztéssel [2].

A Servierben a Hit to Lead osztályon a kémiai kiindulópontok korai optimálása folyik. Munkám során anellált pirazolo-kinazolinokat előállítását kaptam feladatul. A vázszerkezet több ponton változtatható, így a vegyületek hatékony szintéziséen túl célom volt, hogy a felhasznált reagensekkel bevitt újabb szubsztituensekkel ezt a diverzitást tovább növeljem.

3.2 Pirazolo-kinazolinokkal rokon vegyületek szintézise

3.2.1 Az indazolo[2,3-*a*]kinazolinok szintézise

Hill és munkatársai [3] megismételve Stevens 5-aminoindazolo[2,3-*a*]kinazolin szintézisét, nem várt termék keletkezését tapasztalták. A 2,2'-dicianoazobenzol (1) cink-acetátos savas redukciója során a főtermék (2) mellett 16%-ban indazolo[2,3-*a*]kinazolin (3) keletkezett (1. ábra).

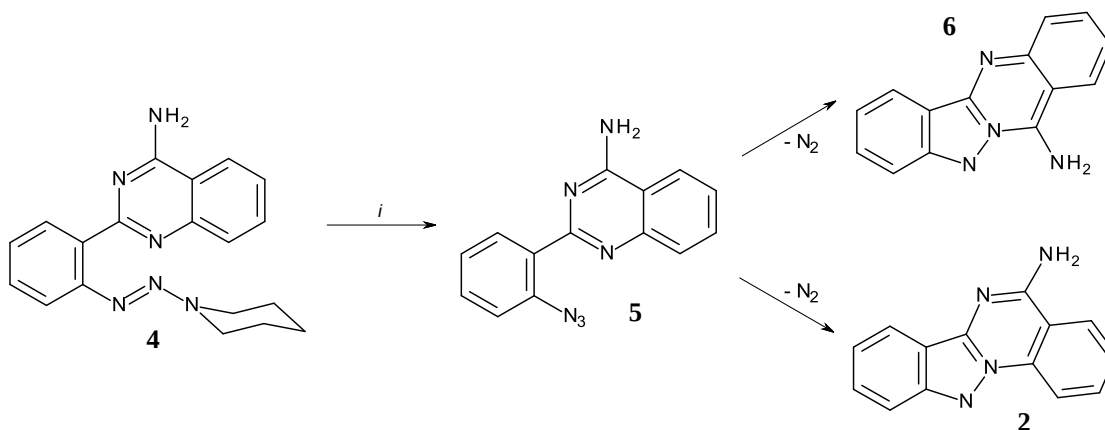


Körülmények: (i) (AcO)₂Zn, AcOH, 1 h, Δ.

1. ábra

A 2 cink poros deaminálásával is előállították 3-at. A körülmények hasonlóak az előbb leírtakkal, azzal a kivétellel, hogy két és fél napig forralták a reakcióelegyet.

Stevens és munkatársai [4] triazin származékokkal folytatott kísérleteikben azt tapasztalták, hogy a 4-amino-2-[2-(piperidin-1-ilazo)fenil]kinazolint (4) jégecetben való rövid forralás után, a megfelelő azid származék (5) állítható elő. Meghosszabbítva az előbbi reakciót azonban aminoindazolo-kinazolinok izomer elegyét (6, 2) kapták (2. ábra).

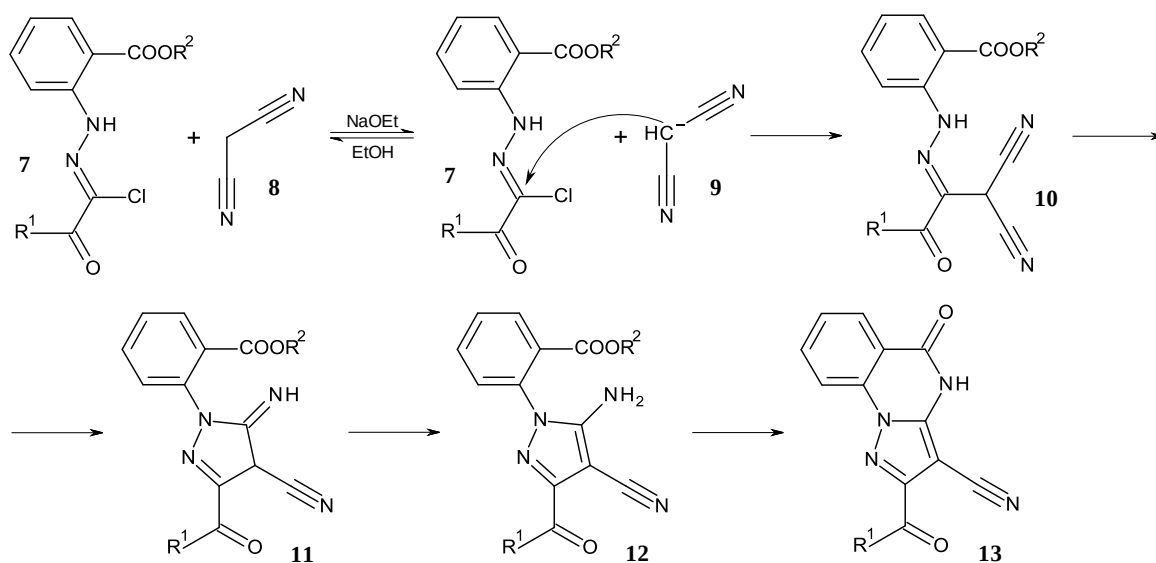


Körülmények: (i) AcOH, Δ.

2. ábra

3.2.2 A pirazolo[2,3-*a*]kinazolinonok előállítása

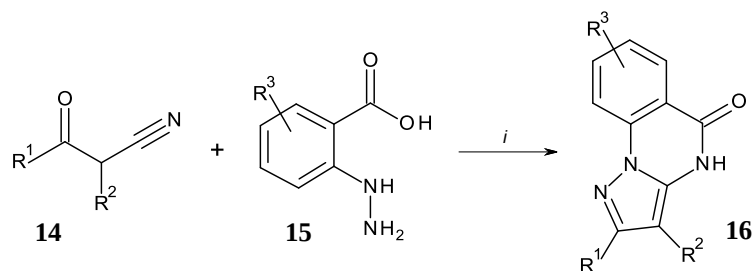
Abdehamid és munkatársai [5] hidrazidoil-halogenidek (**7**) és malonitril (**8**) reakciójával alakították ki a vázszerkezetet (3. ábra). Először a malonitril savas hirogénatomját nátrium-etoxid etanolos oldatában eltávolították, majd az így létrejött nukleofil szénatom már képes betámadni **7** parciálisan pozitív szénatomjára. A kapott **10** ezután tovább alakul *N*-arilezett α -amino-pirazol származékon (**12**) keresztül. A reakció záró lépésében amidkötés létrejöttével gyűrűzáródás következik be.



Körülmények: (i) NaOEt, EtOH, 24 h, r.t.

3. ábra

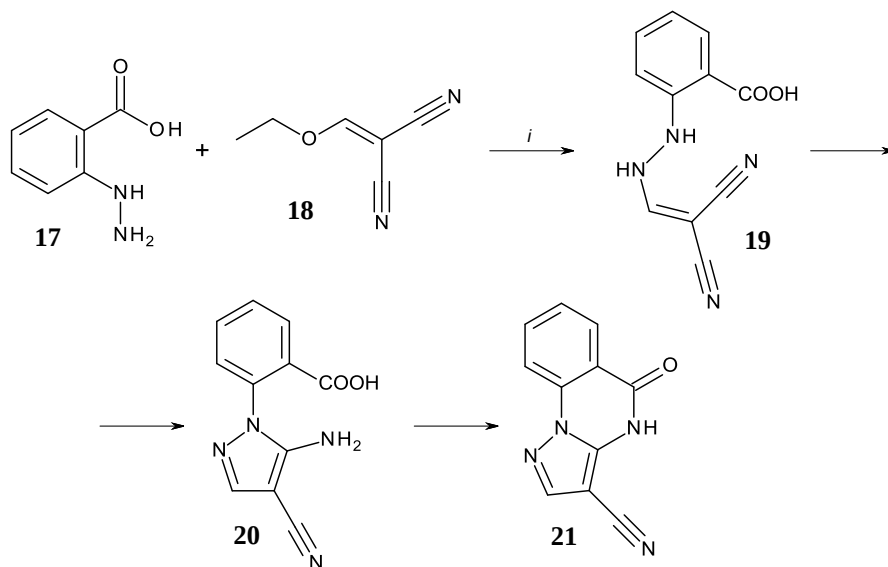
C. Hulme és társai [6] szubsztituált 2-hidrazino-benzoésav származékokkal (**14**) és alifás α -cianoketonokkal (**15**) végzett kondenzációs reakciókban pirazolo-kinazolinonokat állítottak elő (**16**). Jégecetben 5 percig, 150 °C-on, mikrohullámú reaktorban végezték a reakcióikat (4. ábra).



Körülmények: (i) MW, AcOH, 300 s, 150 °C.

4. ábra

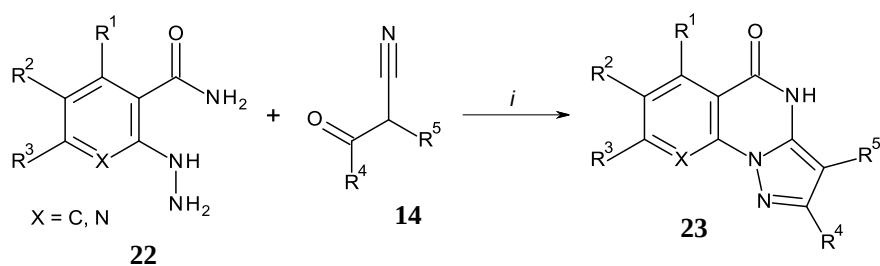
N. P. Peet [7] eltérő reagensekkel hozta létre ugyanezt a vázat. 2-hidrazino-benzoészav (**17**) és etoximetilén-malononitril (**18**) reakciója hasonló lépéseket keresztül játszódik le, mint az előbb említett szintézisben (5. ábra).



Körülmények: (i) NaOEt, EtOH, 20 h, Δ .

5. ábra

J. Frankenpohl és munkatársai [8] a szubsztituált 2-hidrazino-benzamidok (**22**) és α -cianoketonok (**14**) közt lejátszódó kondenzációt jégecetűs oldatban, négy órán át tartó refluxáltatással vitték véghez. Szintén pirazolo-kinazolinon (**23**) váz lett a termék (6. ábra).

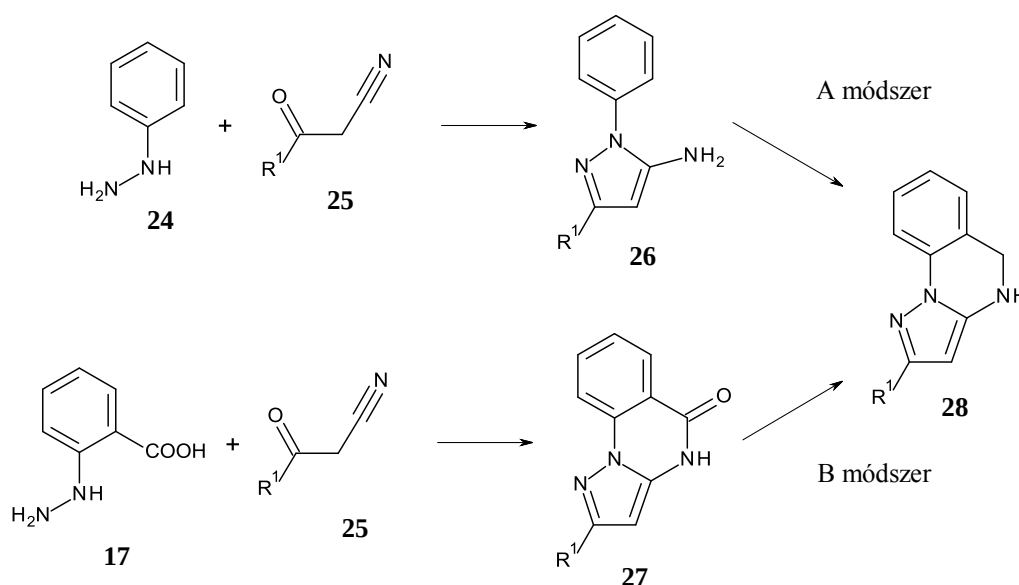


Körülmények: (i) AcOH, 4h, Δ .

6. ábra

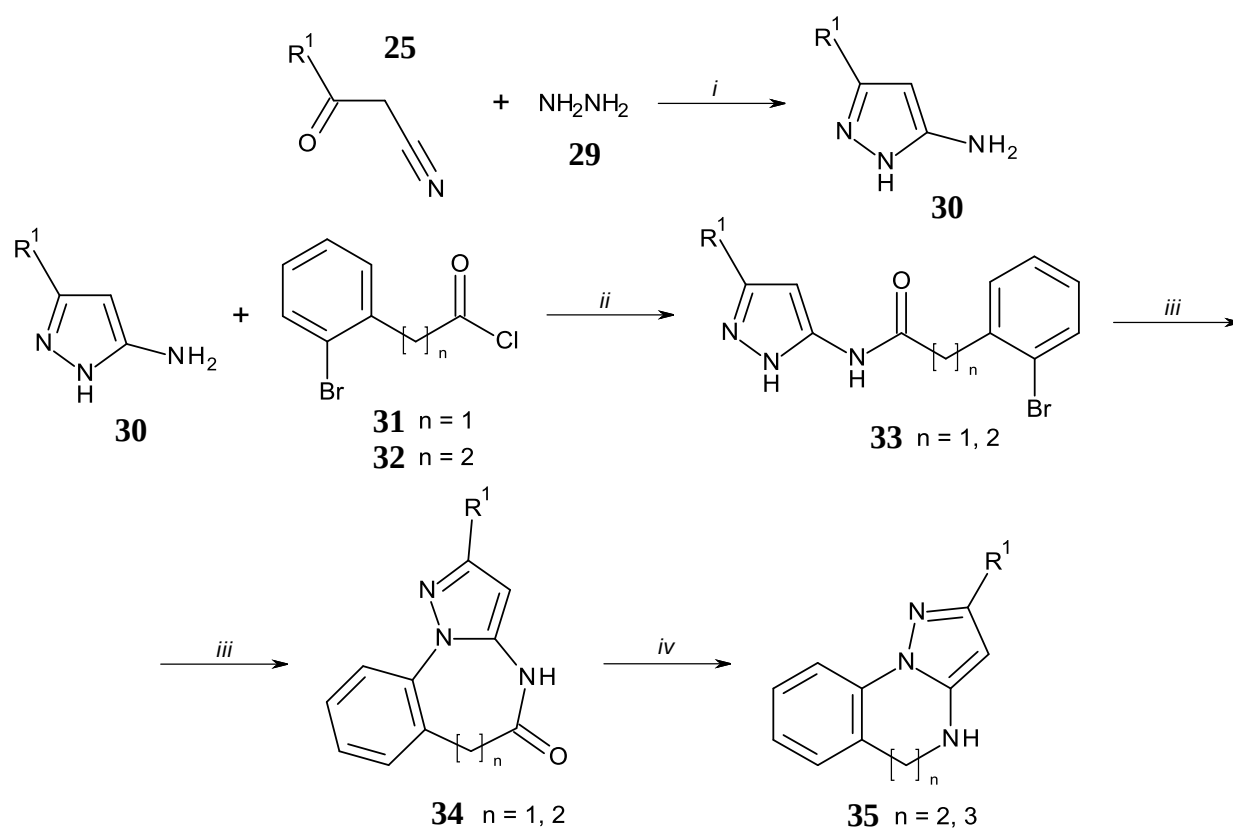
3.2.3 A pirazolo[2,3-a]kinazolinok előállítása

P. F. Cirillo és munkatársai [9] két módszert írtak le a pirazolo-kinazolinok előállítására. Fenilhidrazin (**24**) és a szubsztituált 3-oxo-propilnitril (**25**) reakciója szubsztituált 5-amino-1-fenilpirazolt (**26**) eredményez. Ezt tovább reagáltatva savas, vagy semleges közegben formaldehiddel (ún. *Pictet-Spengler* reakció) megkapjuk a terméket (**28**) (7. ábra, A módszer). A másik, alternatív út a korábban már tárgyalt 2-hidrazino-benzoészav (**17**) és a szubsztituált 3-oxo-propilnitril (**25**) tandem kondenzációja. Az így kapott laktám vegyület (**27**) megfelelő redukálószerrel, például LiAlH_4 -del, biztosítja a pirazolo-kinazolint (**28**) (7. ábra, B módszer).



7. ábra

Munkájuk során központi gyűrű növelésére egy eltérő szintézis dolgoztak ki (8. ábra). Az aminopirazol intermediert (**30**) szubsztituált 3-oxo-propilnitril (**25**) és hidrazin (**29**) reakciójával állították elő. Ezt a következő lépésben brómfenilacetyl-kloriddal (**31**, $n=1$) vagy brómfenilpropionyl-kloriddal (**32**, $n=2$) bázis jelenlétében reagáltatták. Az így keletkező intermedier (**33**) triciklusos vegyületté (**34**) válik palládium és erős bázis jelenlétében. **34**-et redukálva megkapták a kívánt terméket (**35**).



Körülmények: (i) MeOH, Δ . (ii) DCM, iPr_2NEt . (iii) KO^tBu , PdX_y , THF. (iv) $LiAlH_4$, THF.

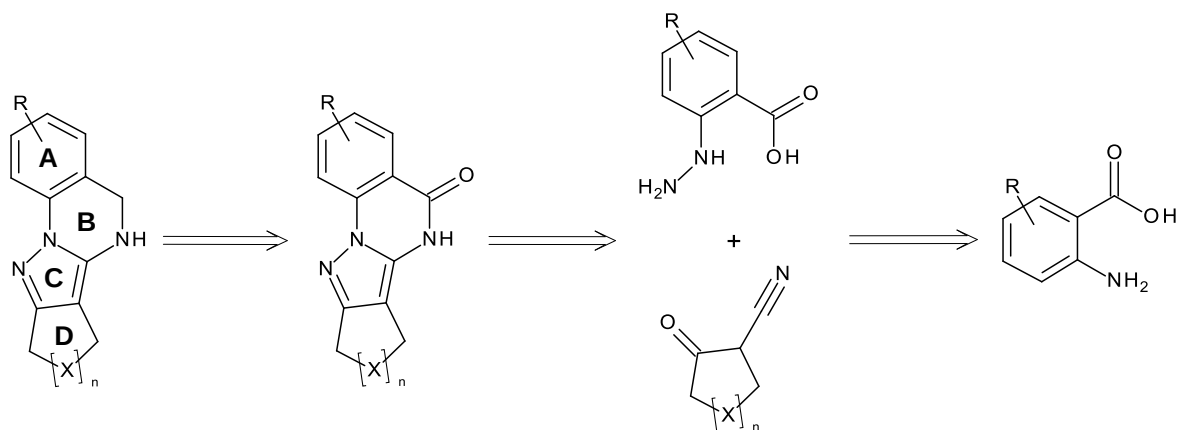
8. ábra

4. Saját szintetikus munka

4.1 Előzmények

A Servier Kutatóintézetében a Dr. Nyerges Miklós által vezetett kémiai osztályon új, tetraciklusos pirazolo-kinazolinok szintézisébe kapcsolódtam be, melyek előállítását az alábbi retroszintetikus ábrán mutatom be (9. ábra). Az anelleált pirazolo-kinazolin formális oxidációval visszavezethető pirazolo-kinazolinonná. A vázszerkezet kialakítására 2-hidrazino-benzoésavak és gyűrűs α -cianoketonok tandem kondenzációjával nyílik lehetőség. Az „A” gyűrűben diverzitás bevezetésére a megfelelően szubsztituált antranilsav-származékból kiinduló aril-hidrazinok képzésével van lehetőség, míg a „D” gyűrű a megfelelő α -ciano-ke-ton megválasztásával áll elő.

A megfelelő farmakológiai hatással bíró molekula a „B” gyűrű nitrogénjének szubsztituálásával állt elő, azonban ez a titkossági szempontok miatt nem képezheti a dolgozat tárgyát.

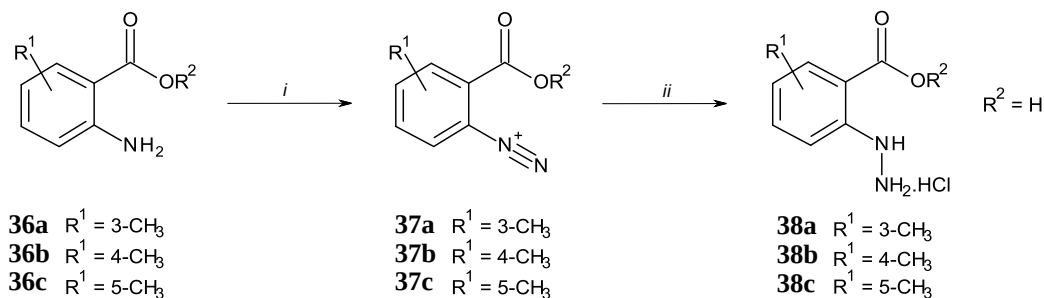


9. ábra: Retroszintézis

4.2 2-Hidrazino-benzoésavak előállítása

Az általam használni kívánt vegyületek többsége a kereskedelembe elérhető, áruk azonban magas, így célszerű azokat szintetizálni.

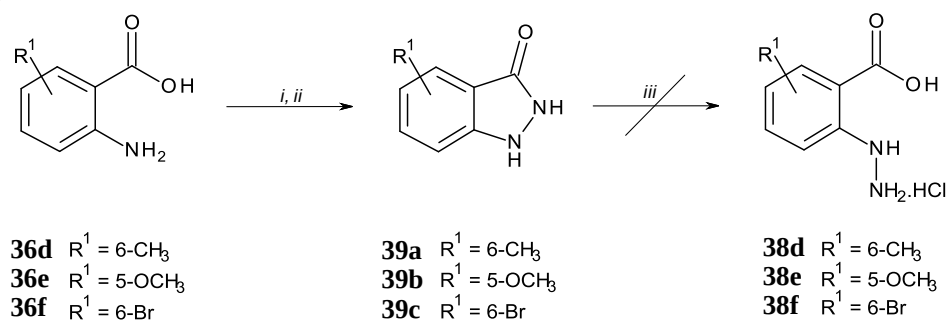
A szintézis első lépése a szubsztituált antranilsavak diazotálása, majd redukálása volt. A diazotálást a megfelelő antranilsav-származékkal (**36a-c**) sósavas közegben nátrium-nitrittel végeztem el. A keletkezett diazóniumsó (**37a-c**) redukálására pedig az ón(II)-klorid bizonyult alkalmasnak (10. ábra).



Körülmények: (i) NaNO_2 , HCl , -5°C , 1 h (ii) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, HCl , -5°C , 1 h.

10. ábra: Hidrazino-benzoecsav származékok előállítása

Bizonyos szubsztituensek esetén (**36d-f**) a várt hidrazinszármazék helyett intramolekuláris gyűrűzáródás során dihidroindazonon (**39a-c**) képződését figyeltük meg (11. ábra).

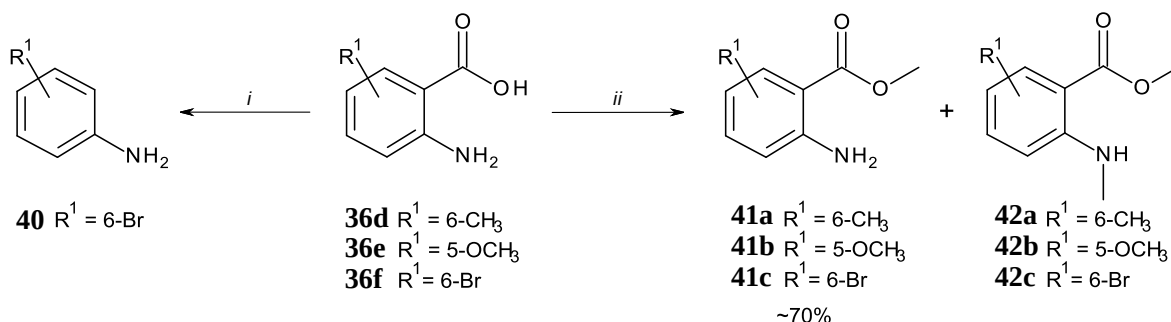


Körülmények: (i) NaNO_2 , HCl , -5°C , 1 h (ii) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, HCl , -5°C , 1 h (iii) KOH , EtOH , 2 nap, Δ .

11. ábra: Intramolekuláris gyűrűzáródás

Az **38d-f** előállítása céljából lúgos hidrolízissel (KOH/EtOH) megpróbáltam a gyűrűzárt formát (**39**) felnyitni. A kísérlet azonban nem járt sikerrel.

A nemkívánt gyűrűzáródás elkerülésének egyik módja lehet, ha megakadályozzuk a víz kilépésével lejátszódó reakciót. Ehhez a karboxilcsoport védelmére van szükség, melyre az észterezés tűnt a legalkalmasabbnak (12. ábra).



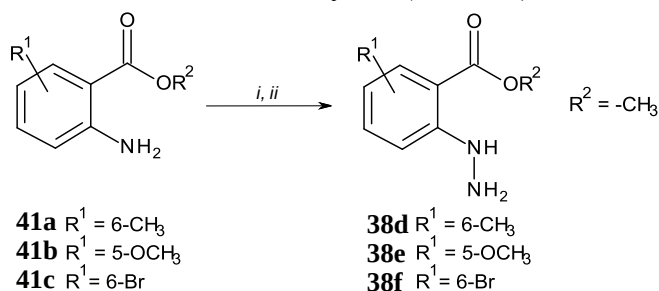
Körülmények: (i) MeOH , H_2SO_4 , Δ / EtOH , HCl , Δ (ii) TMS-CHN_2 , toluol, MeOH , 30 min, r.t.

12. ábra: Észterezés

Először tömény kénsav katalizátor jelenlétében metil-alkohollal forraltam **36f**-et. LC-MS készülékkel követve a reakciót a metil-észter képződését azonban nem tapasztaltam. Helyette a dekarboxilezett származék (**40**) keletkezett, melyet NMR spektroszkópiás módszerrel igazoltam (12. ábra). Ezt követően sósavas etanolban való észteresítéssel próbálkoztam. Azonban ez a reakció is dekarboxileződéshez vezetett. A két sikertelen reakció után etanolos oldatban metán-szulfonsavval próbáltam az O-alkilezést véghezvinni, azonban ez sem vezetett eredményre. Diciklohexil-karbodiimid és dimetilamino-piridin jelenlétében végzett észteresítés (ún. *Steglich*-reakció) által sem jutottam el a szubsztituált antranilsav-észterhez.

Végül trimetilszilil-diazometánnal reagáltatva sikerült a kívánt metil-észtert (**41**) előállítani. **36d-f**-et absz. toluolban és absz. metanolban szuszpendáltam, majd hűtés közben cseppenként hozzáadagoltam a reagenst. A reakció végén az HPLC-MS két jelentős csúcsot mutatott. Oszlopkromatográfiás tisztítás után, sikeresen elválasztottam a mellékterméktől a szubsztituált antranilsav-metilésztert (**41**). A meghatározó mennyiségben jelen levő szennyező az *N*-metil észter származék volt (**42**) (12. ábra).

A szubsztituált antranilsav-metilészterekkel végzett diazotálás és redukció a megfelelő 2-hidrazino-benzoésztereket eredményezte (13. ábra).



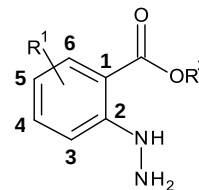
Körülmények: (i) NaNO_2 , HCl , $-5\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h (ii) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, HCl , $-5\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h.

13. ábra: Hidrazino-benzoészter származékok előállítása

Kísérleteim során összesen hat hidrazino-benzoésztert, illetve hidrazino-benzoészter-metilésztert állítottam elő, melyekre vonatkozó termelési adatokat az 1. táblázat foglalja össze.

1. táblázat

	Kiindulási vegyület	Termék	R ¹	R ²	Termelés [%]
1	36a	38a	3-CH ₃	H	kvant.
2	36b	38b	4-CH ₃	H	89,6
3	36c	38c	5-CH ₃	H	kvant.
4	41a	38d	6-CH ₃	CH ₃	87,6
5	41b	38e	5-OCH ₃	CH ₃	63,6
6	41c	38f	6-Br	CH ₃	72,8

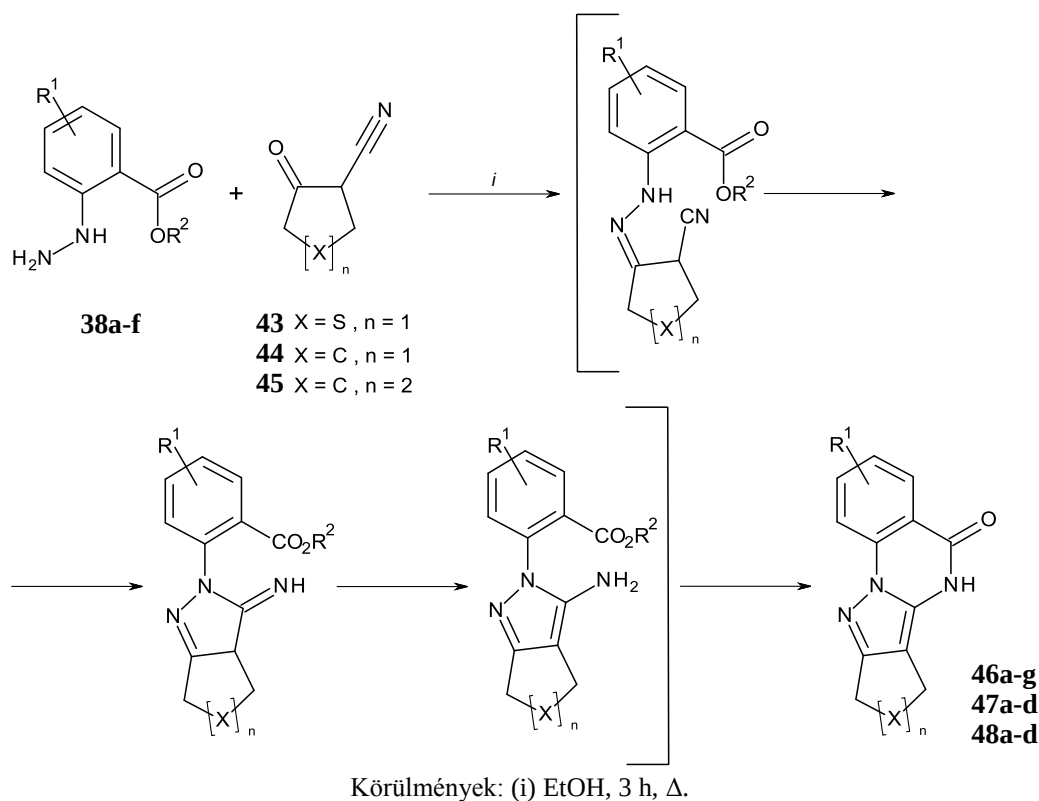


A metilszubsztituensekkel rendelkező vegyületekről elmondható, hogy kitűnő termeléssel állíthatók elő. A metoxi-, ill. bróm-származékok termelése a közepes-jó tartományba esik.

A diazotálás és az azt követő redukció során nem figyeltem meg tendenciát arra vonatkozólag, hogy mikor, melyik származék kívánja meg az észteresítést. A reakció során mind a szubsztituensek minősége és helyzete hatással volt a reakció kimenetelére.

4.3 Tandem kondenzáció

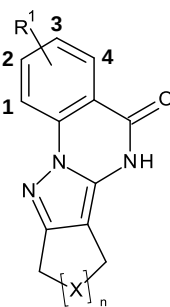
A szintézis kulcslépése a 2-hidrazino-benzoésavak és az α -ciano-keetonok kondenzációs reakciója (14. ábra). A keletkező vegyületek tetraciklusos anellált pirazolo-kinazolinonok (**46-48**). A feltételezett mechanizmus szerint a reakció hidrazon képzéssel indul, ezután az *N*-arilezett α -amino-pirazol származékon keresztül, az amidkötést formáló gyűrűzárással fejeződik be. A reakció one-pot módszerrel végrehajtható, és nagy tisztaságú terméket eredményez.



14. ábra: Tandem kondenzáció

2. táblázat

	Kiindulási vegyület (hidrazin- származék)	R ¹	R ²	Kiindulási vegyület (hetero- ciklus)	X	n	Termék	R ¹	Termelés [%]
1	17	H	H	43	S	1	46a	H	74
2	38a	3-CH ₃	H				46b	1-CH ₃	9
3	38b	4-CH ₃	H				46c	2-CH ₃	49
4	38c	5-CH ₃	H				46d	3-CH ₃	43
5	38d	6-CH ₃	CH ₃				46e	4-CH ₃	15
6	38e	5-OCH ₃	CH ₃				46f	3-OCH ₃	56
7	38f	6-Br	CH ₃				46g	4-Br	9
8	17	H	H	44	C	1	47a	H	54
9	38a	5-CH ₃	H				47b	3-CH ₃	44
10	38e	5-OCH ₃	CH ₃				47c	3-OCH ₃	30
11	38f	6-Br	CH ₃				47d	4-Br	8
12	17	H	H	45	C	2	48a	H	55
13	38a	5-CH ₃	H				48b	3-CH ₃	47
14	38e	5-OCH ₃	CH ₃				48c	3-OCH ₃	52
15	38f	6-Br	CH ₃				48d	4-Br	3



Az anellált pirazolo kinazolinonok előállítása során a legjobb termelést a szubsztituátlan hidrazino-reagensekkel végzett reakciók során értem el. A 2-es és 3-as pozícióban helyettesített termékekről általánosan elmondható, hogy közepes termeléssel

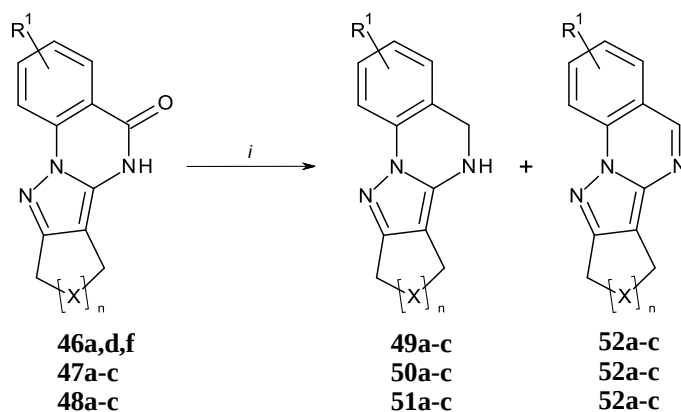
állíthatók elő. Az 1-metil-származék a mechanizmusa során képződő planáris intermedier C-N kötés körüli rotációja a metil-csoport miatt szterikusan gátolt. Gyenge termelése a reakcióidő növelésével javítható lehet.

A 4-Br származékokat feltűnően rossz termeléssel nyertem ki. Ennek okát még jelenleg is keressük, mert ezen származékok előállítása nagy jelentőséggel bír az „A” gyűrű további helyettesítőinek bevezetése szempontjából.

A hidrazino-reagensekkel végzett reakciók attól függően, hogy sav vagy metiléészter csoporttal rendelkeztek, a gyűrűzárási reakcióban nem mutattak szignifikáns eltérést. Hasonlóan a különböző gyűrűs-cianoketonok sem mutatnak lényegi eltérést a termelésekben.

4.4 Redukció

A szintézis záró lépése az anellált pirazolo-kinazolinok (**46-48**) redukciója, melyet $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ komplexszel végeztem (15. ábra). A kívánt termék mellett minden esetben megfigyeltem telítetlen származék (**52-54**) képződését is. Az oxidáció levegőn spontán lejártszódik, sebességét R^1 szubsztituens minősége befolyásolja. Az **52c**, **53c** és **54c** származékok esetén ($\text{R}^1 = -\text{OCH}_3$) ez olyan jelentős, hogy napok alatt mennyiségük jelentős része átalakul.

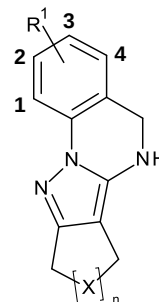


Körülmények: (i) absz. THF, $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$, 4 h, r.t.

15. ábra: Redukció

3. táblázat

	Kiindulási vegyület	R ¹	X	n	Termékek			
					49-51	T [%]	52-54	T [%]
1	46a	H			49a	51	52a	1
2	46d	3-CH ₃	S	1	49b	95	52b	4
3	46f	3-OCH ₃			49c	85	52c	10
4	47a	H			50a	87	53a	2
5	47b	3-CH ₃	C	1	50b	87	53b	8
6	47c	3-OCH ₃			50c	57	53c	9
7	48a	H			51a	26	54a	1
8	48b	3-CH ₃	C	2	51b	44	54b	3
9	48c	3-OCH ₃			51c	32	54c	10



A reakciók közepes-jó termeléssel játszódtak le. A táblázatban szereplő, oxidált származékokra vonatkozó termelésadatok a feldolgozást követő HPLC vizsgálatból származnak. Ebből megállapítható, hogy a szubsztituátlan termékek a legkevésbé, a metoxi-csoporttal rendelkezők, pedig a leginkább hajlamosak az oxidációra.

5. Szerkezetigazolás NMR spektroszkópiával

A kutatóintézetben többfajta mérési technika használatos az előállított vegyületek vizsgálatára. Egyik ilyen módszer az HPLC-HRMS-el történő vizsgálat. Ezzel a vegyület tisztasága és pontos molekulatömege határozható meg. Az elemanalízissel a mintákban található elemek mennyiségét határozzák meg. Míg az infravörös spektroszkópiával a vizsgált anyagok kötéseiről, funkciós csoportjairól kapunk képet.

Azonban számunkra a szerkezet megerősítésére a leginformatívabb méréstechnikai módszer az NMR spektroszkópia. A következőekben leegyszerűsített képet szeretnék adni arról, hogyan történt az általam előállított vegyületek NMR vizsgálata.

^1H -NMR mérés egyik spektrális paramétere a jelek száma és intenzitásuk nagysága. Ebből a molekulában található hidrogénatomok számára következtethetünk. A spektrum jeleit integrálva megállapítható, hogy az adott vegyület mennyi hidrogénatommal rendelkezik. Egy másik paraméter a kémiai eltolódás, melyeket relatív skálán értelmezzük. A felvett spektrumokon a DMSO 2,5 ppm-es eltolódása a referencia pont, a többi jelet ehhez viszonyítjuk. A jelek multiplicitása megadja, hogy az adott hidrogénatom, mely másik közelben lévő hidrogénnel csatol. (A csatolás következménye a jel felhasadása). Beszélhetünk két kötésen keresztüli geminális, három kötésen keresztüli vicinális hidrogén-hidrogén csatolásról. Létezik még több kötésen keresztüli távolható csatolás is azonban számunkra a molekulaszerkezet meghatározásánál a vicinális csatolás a legfontosabb. Az, hogy ennek mekkora az értéke függ a diéderes szögtől. Amikor a két hidrogén egy síkban helyezkedik el, értéke ekkor maximumot vesz fel (8-12 Hz), ha merőleges helyzetben vannak egymáshoz viszonyítva, akkor a két hidrogén között nincs csatolás (0 Hz).

Az általam előállított vegyületekre az aromás rendszer hidrogén csatolásai jellemzők. Ez mindenképpen informatív az aromás gyűrűn elhelyezkedő szubsztituensek helyzetének meghatározásában. A gyűrűn az egymáshoz viszonyított *orto*-helyzetű hidrogének csatolnak, a csatolás értéke nagyságrendileg 8 Hz körül van. A *meta*-helyzetben levők is csatolnak, azonban e csatolás értéke kisebb, 1-2 Hz körüli. A *para*-helyzetű hidrogének nem csatolnak. A csatolások alapján kiderül, hogy a hidrogének milyen spinrendszerben vannak, így azok helyzete meghatározható.

A ^{13}C -NMR (DEPTQ) spektrumon a szénatomokról szerzünk közvetlen információkat. A kémiai eltolódás itt is jelen van, azonban hidrogén spektrumhoz képest jóval szélesebb tartományban jönnek a szénatomok jelei. Míg a hidrogén jelek általában 0-13 ppm közt jönnek, addig a szén jelek 0-220 ppm közti eltolódással rendelkeznek. A multiplicitások nem látszódnak a spektrumon, mert ez egy szélessávú proton lecsatolt mérés. A mérés a kémiai eltolódásokon kívül még fázis információkat is szolgáltat.

A kétdimenziós NMR méréstechnikai módszerek közé tartozik a HSQC mérés. A felvett spektrum két tengelyén a kémiai eltolódás skálán hidrogén jelek, a másik tengelyen a szén NMR jelek találhatók. A spektrumon az egy kötésen keresztüli szén-hidrogén korrelációk látszódnak, így meghatározható, hogy a hidrogének mely szénatomokhoz kapcsolódnak a molekulában.

A legpontosabb képet azonban a HMBC módszer adja. Ezen mérés megmutatja 2-3 kötésen keresztüli szén-hidrogén korrelációkat is. Ezáltal az egyes molekularészletekről kapunk pontos leírást. A meglévő molekularészleteket ezt követően már csak össze kell illeszteni, hogy a teljes molekula képe kirajzolódjon.

Az előbb említett négy méréstechnikai módszer az síkban elhelyezkedő molekularészletekről nyújt részletes információkat. Léteznek még egyéb felvételi módok, pl. a NOE mérés és a fehérjék szerkezetének meghatározásához használt dinamikus NMR méréstechnikai módszerek. Mivel az általam előállított vegyületek közel egy síkban elhelyezkedő tetraciklusok, ezért a fenti négy vizsgálati mód elegendő volt a szerkezet pontos meghatározásához.

6. Kísérleti rész

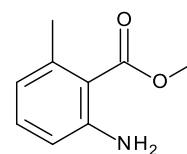
Az ^1H és a ^{13}C NMR spektrumokat Bruker AVANCE III 400 és 500 MHz-es spektrométeren, DMSO- d_6 oldószerben vettük fel. A kísérleti részben megadott NMR kémiai eltolódások megadásában az oldószer kémiai eltolódását vettük referenciaként. Proton kémiai eltolódások esetén $\delta = 2.50$ ppm, szén kémiai eltolódások esetében $\delta = 40.0$ ppm. Az infravörös spektroszkópiával készült spektrumok Bruker Tensor 27 FT IR készülékkel lettek felvéve. A készülék ATR reflexiós feltétellel van felszerelve, felbontása 0.99 cm^{-1} .

6.1 I. lépés: Antranilsav-metilészter származékok előállítása (41)

A megfelelő antranilsav-származékot (36) (1 mmol) absz. toluol (7,11 mmol) és absz. metanol (5,607 mmol) elegyében szuszpendáljuk, majd jeges hűtés közben a trimetilszilil-diazometánt cseppenként hozzáadagoljuk. A reakcióelegyet fél óráig szobahőfokon keveredni hagyjuk. A feleslegben maradt reagenst ecetsavval bontjuk el, mely adagolását addig végezzünk, amíg a képződő nitrogén gáz fejlődése meg nem áll. Az oldatot bepároljuk, a képződött olajos terméket oszlopkromatográfiásan tisztítjuk. (Eluens: heptán : etil-acetát = grad. elúció)

- Metil-2-amino-6-metilbenzoát (41a)

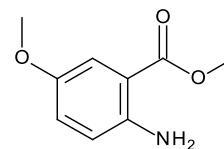
$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_2$; M: 165,19; Megjelenés: sárga olaj.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 7,01 (t, 1H, $J_1=8,0$ Hz, $J_2=7,2$ Hz, Ar-4'H), 6,58 (d, 1H, $J=8,0$ Hz, Ar-3'H), 6,38 (d, 1H, $J=7,2$ Hz, Ar-5'H), 5,78 (s, 2H, NH_2), 3,79 (s, 3H, COOCH_3), 2,27 (s, 3H, CH_3)

- Metil-2-amino-5-metoxibenzoát (41b)

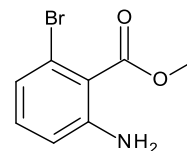
$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_3$; M: 181,19; Megjelenés: barnászörös olaj.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 7,16 (d, 1H, $J=2,8$ Hz, Ar-6'H), 6,96 (dd, 1H, $J_1=3,2$ Hz $J_2=8,8$ Hz, Ar-4'H), 6,73 (d, 1H, $J=8,8$ Hz, Ar-3'H), 6,26 (s, 2H, NH_2), 3,78 (s, 3H, COOCH_3), 3,65 (s, 3H, OCH_3)

- Metil-2-amino-6-brómbenzoát (**41c**)

$C_8H_8BrNO_2$; M: 165,19; Megjelenés: barnásvörös olaj.



1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 7,01 (t, 1H, J = 8,0 Hz, Ar-4'H), 6,77

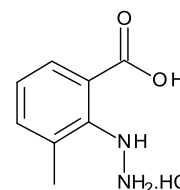
(dd, 1H, J_1 = 0,75 Hz, J_2 = 7,8 Hz, Ar-3'H), 6,71 (d, 1H, J = 8,3 Hz, Ar-5'H), 5,65 (s, 2H, NH_2), 3,82 (s, 3H, CH_3).

6.2 II. lépés: Hidrazino-benzoésavak (38a-c) és hidrazino-benzoésav-metilészterek (38d-f) előállítása

A megfelelő antranilsav-származékot (1mmol) 6 N sósavban (2,4 ml) szuszpendáljuk, majd -5 °C-ra hűtjük. Cseppenként hozzáadagoljuk a vízben (0,4 ml) oldott nátrium-nitritet (1,1 mmol). A reakcióelegyet egy órán át kevertetjük az adott hőmérsékleten. Ezt követően intenzív keverés közben cseppenként adagoljuk az elegyhez a 6 N sósavban (0,6 ml) szuszpendált ón(II)-kloridot (2 mmol). A kivált hidrazino-benzoésav-hidroklorid származékot szűrjük, vízzel mossuk (a 3' és 6' metil-hidrazino-benzoésavszármazék kivételével), majd liofilizációval szárítjuk.

- 2-Hidrazino-3-metilbenzoésav-hidroklorid (**38a**)

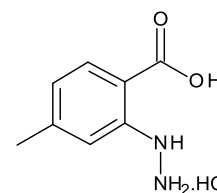
$C_8H_{10}N_2O_2 \cdot HCl$; M: 166,18; Megjelenés: barnásfehér por.



1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 9,96 (brs, 4H, $COOH$, NH_2), 8,54 (brs, 2H, NH), 7,82 (d, 1H, J = 6,0 Hz, Ar-6'H), 7,50 (d, 1H, J =6,0 Hz, Ar-4'H), 7,24 (t, 1H, J = 6,2 Hz, Ar-5'H), 2,40 (s, 3H, CH_3)

- 2-Hidrazino-4-metilbenzoésav-hidroklorid(**38b**)

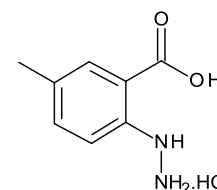
$C_8H_{10}N_2O_2 \cdot HCl$; M: 166,18; Megjelenés: barnásfehér por.



1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 10,52 (brs, 3H, $COOH$, NH_2), 9,07 (brs, 1H, NH), 7,77 (d, 1H, J = 8,0 Hz, Ar-6'H), 6,97 (s, 1H, Ar-6'H), 6,76 (d, 1H, J = 8,0 Hz, Ar-5'H), 2,32 (s, 3H, CH_3)

- 2-Hidrazino-5-metilbenzoésav-hidroklorid (**38c**)

$C_8H_{10}N_2O_2 \cdot HCl$; M: 166,18; Megjelenés: barnásfehér por.

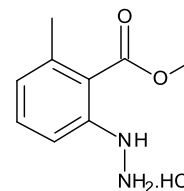


1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 10,02 (brs, 4H, $COOH$, NH , NH_2), 7,69 (d, 1H, J = 1,6 Hz, Ar-6'H), 7,37 (dd, 1H, J_1 = 2,0 Hz J_2 = 8,5 Hz, Ar-4'H), 7,04 (d, 1H, J = 8,5 Hz, Ar-3'H), 2,24 (s, 3H, CH_3)

- Metil-2-hidrazino-6-metilbenzoát-hidroklorid (**38d**)

$C_9H_{12}N_2O_2 \cdot HCl$; M: 180,20; Megjelenés: fehér por.

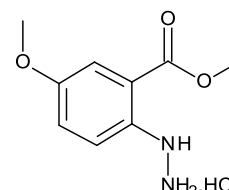
1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 10,18 (brs, 3H, NH_2), 8,03 (brs, 1H, NH), 7,37 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz, Ar-4'H), 6,96-6,89 (m, 2H, Ar-3'H, Ar-5'H), 3,87 (s, 3H, CH_3), 2,30 (s, 3H, CH_3)



- Metil-2-hidrazino-5-metoxibenzoát-hidroklorid (**38e**)

$C_9H_{12}N_2O_3 \cdot HCl$; M: 196,20; Megjelenés: barna por.

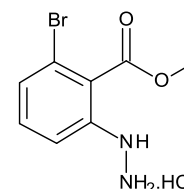
1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 9,96 (s, 3H, NH_2), 8,56 (s, 1H, NH), 7,40 (d, 1H, $J = 3,2$ Hz, Ar-6'H), 7,29 (dd, 1H, $J_1 = 2,8$ Hz $J_2 = 9,2$ Hz, Ar-4'H), 7,11 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz, Ar-3'H), 3,86 (s, 3H, $COOCH_3$), 3,75 (s, 3H, OCH_3)



- Metil-2-bróm-6-hidrazinobenzoát-hidroklorid (**38f**)

$C_8H_9BrN_2O_2 \cdot HCl$; M: 245,07; Megjelenés: barnásfehér por.

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 9,99 (brs, 3H, NH_2), 8,14 (brs, 1H, NH), 7,39 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz, Ar-4'H), 7,28 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, Ar-5'H), 7,06 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, Ar-3'H), 3,86 (s, 3H, CH_3)



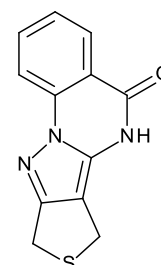
6.3 III. lépés: Anellált pirazolo-kinazolinonok előállítása (46-48)

A megfelelő 2-hidrazino-benzoésavat/2-hidrazino-benzoésav-metilésztert (1,1 mmol), és az α -ciano-ketont (1 mmol) etanolban szuszpendáljuk, majd a reakcióelegyet három órán keresztül refluxáltatjuk. A reakcióelegyet ezt követően szobahőfokra hűtjük, a kivált terméket szűrjük, etanollal mossuk, majd szárítószekrényben szárítjuk.

- 6,7-Dihidro-9H,8-tia-6,10,10a-triaza-pentaleno[2,1-a]naftalin-5-on (**46a**)

$C_{12}H_9N_3OS$; M: 243,30; Megjelenés: fehér por.

1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 12,28 (s, 1H, NH), 8,11 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz, Ar-4'H), 7,97 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, Ar-1'H), 7,84 (t, 1H, $J = 8,4$ Hz, Ar-2'H), 7,45 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz, Ar-3'H), 4,02 (s, 2H, H-9), 3,83 (s, 2H, H-7)



^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6): 161,3 (C_q), 158,8 (C_q), 138,5 (C_q), 135,6 (CH), 132,7 (C_q), 128,6 (CH), 125,5 (CH), 116,2 (C_q), 114,6 (CH), 104,7 (C_q), 28,9 (CH_2), 26,8 (CH_2)

IR (cm^{-1}): 2820, 1667.

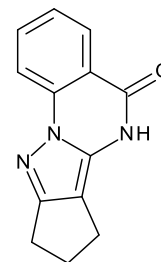
- 6,7,8,9-Tetrahidro-6,10,10a-triaza-pentaleno[2,1-a]naftalin-5-on (**47a**)

$C_{13}H_{11}N_3O$; M: 225,25; Megjelenés: fehér por.

1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 12,09 (s, 1H, NH), 8,08 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz, Ar-4'H), 7,97 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, Ar-1'H), 7,81 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz, Ar-2'H), 7,39 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz, Ar-3'H), 2,70 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz, H-9), 2,61 (t, 2H, $J = 7,0$ Hz, H-7), 2,37 (m, 2H, H-8)

^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6): 164,9 (C_q), 159,0 (C_q), 138,9 (C_q), 135,4 (CH), 132,6 (C_q), 128,6 (CH), 124,6 (CH), 114,4 (CH), 106,7 (C_q), 29,8 (CH_2), 25,0 (CH_2), 22,7 (CH_2)

IR (cm^{-1}): 1668, 1485, 1381.



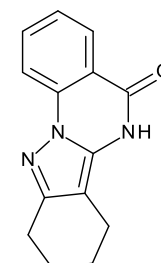
- 7,8,9,10-Tetrahidro-6H-indazolo[2,3-a]kinazolin-5-on (**48a**)

$C_{14}H_{13}N_3O$; M: 239,28; Megjelenés: fehér por.

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 12,10 (s, 1H, NH), 8,10 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, Ar-4'H), 7,97 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, Ar-1'H), 7,81 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz, Ar-2'H), 7,40 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz, Ar-3'H), 2,65 (t, 2H, $J = 6,2$ Hz, 10-H), 2,48 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz, 7-H), 1,77 (m, 2H, 9-H), 1,70 (m, 2H, 8-H)

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6): 159,2 (C_q), 152,3 (C_q), 138,1 (C_q), 135,4 (CH), 134,9 (C_q), 128,6 (CH), 124,9 (CH), 116,1 (C_q), 114,4 (CH), 98,1 (C_q), 23,9 (CH_2), 23,1 (CH_2), 23,0 (CH_2), 19,5 (CH_2)

IR (cm^{-1}): 2940, 1661.

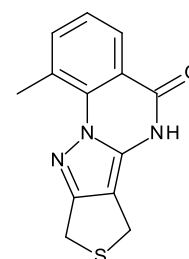


- 1-Metil-6,7-dihidro-9H,8-tia-6,10,10a-triaza-pentaleno[2,1-a]naftalin-5-on (**46b**)

$C_{13}H_{11}N_3OS$; M: 257,31; Megjelenés: fehér por.

1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 12,37 (s, 1H, NH), 8,05 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz, Ar-4'H), 7,68 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz, Ar-2'H), 7,36 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz, Ar-3'H), 4,04 (s, 2H, 9-H), 3,87 (s, 2H, 7-H), 2,85 (s, 3H, CH_3)

^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6): 160,4 (C_q), 159,0 (C_q), 138,7 (CH), 137,2 (C_q), 133,1 (C_q), 126,9 (C_q), 126,8 (CH), 125,1 (CH), 117,5 (C_q), 104,0 (C_q), 29,2 (CH_2), 27,0 (CH_2), 23,4 (CH_3)



IR (cm⁻¹): 1682.

- 2-Metil-6,7-dihidro-9H,8-tia-6,10,10a-triaza-pentaleno[2,1-*a*]naftalin-5-on (**46e**)

C₁₃H₁₁N₃OS; M: 257,31; Megjelenés: fehér por.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 12,21 (s, 1H, NH), 7,99 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz, Ar-4'H), 7,82 (s, 1H, Ar-1'H), 7,28 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz, Ar-3'H), 4,01 (s, 2H, 9-H), 3,84 (s, 2H, 7-H), 2,50 (s, 3H, CH₃)

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): 161,2 (C_q), 158,8 (C_q), 146,5 (C_q), 138,4 (C_q), 132,9 (C_q), 128,6 (CH), 126,7 (CH), 114,5 (CH), 113,8 (C_q), 104,6 (C_q), 28,9 (CH₂), 26,8 (CH₂), 22,1 (CH₃)

IR (cm⁻¹): 2804, 1676.

- 4-Metil-6,7-dihidro-9H,8-tia-6,10,10a-triaza-pentaleno[2,1-*a*]naftalin-5-on (**46e**)

C₁₃H₁₁N₃OS; M: 257,31; Megjelenés: fehér por.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 12,08 (s, 1H, NH), 7,90 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz, Ar-1'H), 7,68 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz, Ar-2'H), 7,23 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz, Ar-3'H), 4,01 (s, 2H, 9-H), 3,83 (s, 2H, 7-H), 2,76 (s, 3H, CH₃)

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): 161,3 (C_q), 159,8 (C_q), 142,7 (C_q), 139,7 (C_q), 134,6 (CH), 132,5 (C_q), 128,6 (CH), 114,1 (C_q), 112,9 (CH), 103,9 (C_q), 28,9 (CH₂), 26,8 (CH₂), 23,1 (CH₃)

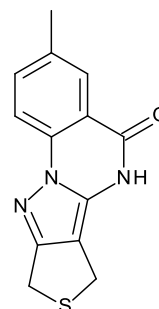
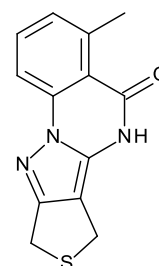
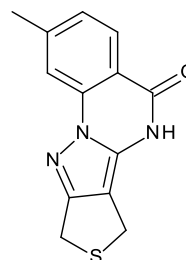
IR (cm⁻¹): 2818, 1673.

- 3-Metil-6,7-dihidro-9H,8-tia-6,10,10a-triaza-pentaleno[2,1-*a*]naftalin-5-on (**46d**)

C₁₃H₁₁N₃OS; M: 257,31; Megjelenés: fehér por.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 12,20 (s, 1H, NH), 7,91 (brd, 1H, Ar-4'H), 7,88 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz, Ar-1'H), 7,67 (dd, 1H, *J*₁ = 1,6 Hz *J*₂ = 8,4 Hz, Ar-2'H), 4,01 (s, 2H, 9-H), 3,83 (s, 2H, 7-H), 2,42 (s, 3H, CH₃)

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): 160,9 (C_q), 158,8 (C_q), 136,5 (C_q), 136,4 (CH), 135,0 (C_q),



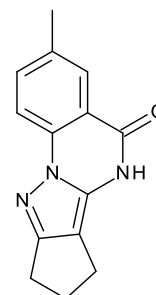
132,4 (C_q), 128,2 (CH), 116,0 (C_q), 114,5 (CH), 104,6 (C_q), 28,9 (CH₂), 26,8 (CH₂), 21,0 (CH₃)

IR (cm⁻¹): 2824, 1681, 1514.

- 3-Metil-6,7,8,9-tetrahidro-6,10,10a-triaza-pentaleno[2,1-*a*]naftalin-5-on (47b)

C₁₄H₁₃N₃O; M: 239,28; Megjelenés: fehér por.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 12,00 (s, 1H, NH), 7,88 (d, 1H, *J* = 1,6 Hz, Ar-4'H), 7,86 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz, Ar-1'H), 7,62 (dd, 1H, *J*₁ = 8,2 Hz, *J*₂ = 1,6 Hz, Ar-2'H), 2,69 (t, 2H, *J* = 7,4 Hz, 9-H), 2,61 (t, 2H, *J* = 7,0 Hz, 7-H), 2,40 (s, 3H), 2,36 (quint.)



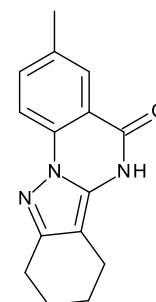
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): 164,4 (C_q), 159,0 (C_q), 136,9 (C_q), 136,3 (CH), 134,0 (C_q), 132,3 (C_q), 128,2 (CH), 115,5 (C_q), 114,4 (CH), 106,5 (C_q), 29,7 (CH₂), 25,0 (CH₂), 22,7 (CH₂), 20,9 (CH₃)

IR (cm⁻¹): 2812, 1665, 1514.

- 3-Metil-7,8,9,10-tetrahidro-6H-indazolo[2,3-*a*]kinazolin-5-on (48b)

C₁₅H₁₅N₃O; M: 253,31; Megjelenés: fehér por.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 12,04 (s, 1H, NH), 7,88-7,85 (m, 2H, Ar-4'H, Ar-1'H), 7,61 (dd, 1H, *J*₁ = 1,9 Hz, *J*₂ = 8,4 Hz, Ar-2'H), 2,63 (t, 2H, *J* = 6,1 Hz, 10-H), 2,47 (t, 2H, *J* = 5,9 Hz, 7-H), 2,40 (s, 3H, CH₃), 1,75 (m, 2H, 9-H), 1,69 (m, 2H, 8-H)



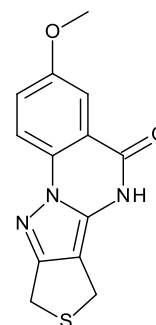
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): 159,2 (C_q), 151,8 (C_q), 136,3 (CH), 134,6 (C_q), 134,2 (C_q), 128,2 (CH), 115,9 (C_q), 114,4 (CH), 97,9 (C_q), 23,9 (CH₂), 23,2 (CH₂), 23,0 (CH₂), 21,0 (CH₃), 19,5 (CH₂)

IR (cm⁻¹): 2829, 1673, 1514.

- 3-Metoxi-6,7-dihidro-9H,8-tia-6,10,10a-triaza-pentaleno[2,1-*a*]naftalin-5-on (**46f**)

$C_{13}H_{11}N_3O_2S$; M: 253,31; Megjelenés: fehér por.

1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 12,30 (s, 1H, NH), 7,92 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz, Ar-1'H), 7,53 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz, Ar-4'H), 7,45 (dd, 1H, $J_1 = 3,0$ Hz $J_2 = 9,0$ Hz, Ar-2'H), 4,00 (brs, 2H, 9-H), 3,86 (s, 3H, OCH₃), 3,83 (brs, 2H, 7-H)



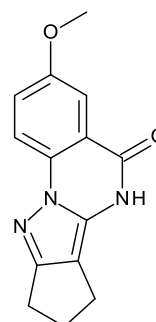
^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6): 160,4 (C_q), 158,6 (C_q), 156,9 (C_q), 132,8 (C_q), 131,9 (C_q), 123,7 (CH), 117,1 (C_q), 116,4 (CH), 110,0 (CH), 104,4 (C_q), 56,1 (CH₃), 28,9 (CH₂), 26,7 (CH₂)

IR (cm⁻¹): 3366, 2774, 1650, 1504.

- 3-Metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-6,10,10a-triaza-pentaleno[2,1-*a*]naftalin-5-on (**47c**)

$C_{14}H_{13}N_3O_2$; M: 255,28; Megjelenés: fehér por.

1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 12,11 (s, 1H, NH), 7,91 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz, Ar-1'H), 7,51 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz, Ar-4'H), 7,42 (dd, 1H, $J_1 = 3,0$ Hz $J_2 = 9,0$ Hz, Ar-2'H), 3,85 (s, 3H, OCH₃), 2,69 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz, 9-H), 2,60 (t, 2H, $J = 7,0$ Hz, 7-H), 2,36 (m, 2H, 8-H).



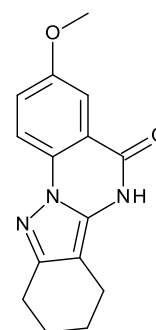
^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6): 164,0 (C_q), 159,8 (C_q), 156,4 (C_q), 133,3 (C_q), 131,8 (C_q), 123,7 (CH), 116,6 (C_q), 116,2 (CH), 110,0 (CH), 106,3 (C_q), 56,1 (CH₃), 29,8 (CH₂), 25,0 (CH₂), 22,8 (CH₂).

IR (cm⁻¹): 3484, 2958, 1650, 1510.

- 3-Metoxi-7,8,9,10-tetrahidro-6H-indazolo[2,3-*a*]kinazolin-5-on (**48c**)

$C_{15}H_{15}N_3O_2$; M: 269,31; Megjelenés: fehér por.

1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 12,15 (s, 1H, NH), 7,91 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz, Ar-1'H), 7,53 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz, Ar-4'H), 7,42 (dd, 1H, $J_1 = 3,0$ Hz $J_2 = 9,0$ Hz, Ar-2'H), 3,85 (s, 3H, OCH₃), 2,64 (t, 2H, $J = 6,2$ Hz, 10-H), 2,47 (t, 2H, $J = 6,2$ Hz, 7-H), 1,76 (m, 2H, 9-H), 1,69 (m, 2H, 8-H).



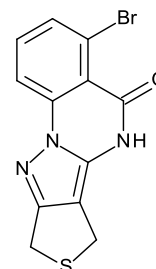
^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6): 159,0 (C_q), 156,5 (C_q), 151,4 (C_q), 134,1 (C_q), 132,6 (C_q), 123,6 (CH), 117,0 (C_q), 116,2 (CH), 110,1 (CH), 97,8 (C_q), 56,1 (CH₃), 23,8 (CH₂), 23,2

(CH₂), 23,0 (CH₂), 19,5 (CH₂).

IR (cm⁻¹): 2833, 1665, 1511.

- 4-Bróm-6,7-dihidro-9H,8-tia-6,10,10a-triaza-pentaleno[2,1-a]naftalin-5-on (**46g**)

C₁₂H₈BrN₃OS; M: 322,18; Megjelenés: fehér por.



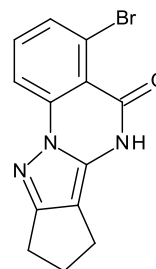
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 12,29 (s, 1H, NH), 8,05 (dd, 1H, *J*₁ = 1,5 Hz *J*₂ = 8,0 Hz, Ar-1'H), 7,69 (dd, 1H, *J*₁ = 1,5 Hz *J*₂ = 8,0 Hz, Ar-3'H), 7,66 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz, Ar-2'H), 4,01 (s, 1H, 9-H), 3,82 (s, 2H, 7-H)

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): 161,8 (C_q), 157,2 (C_q), 140,7 (C_q), 135,6 (CH), 132,5 (C_q), 132,2 (CH), 123,3 (C_q), 114,8 (CH), 113,6 (C_q), 104,3 (C_q), 28,8 (CH₂), 26,7 (CH₂)

IR (cm⁻¹): 2815, 1673.

- 4-Bróm-6,7,8,9-tetrahidro-6,10,10a-triaza-pentaleno[2,1-a]naftalin-5-on (**47d**)

C₁₃H₁₀BrN₃O; M: 304,14; Megjelenés: világosbarna por.



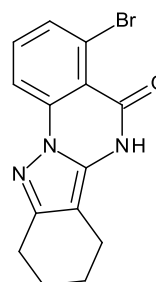
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 12,09 (s, 1H, NH), 8,04 (m, 1H, Ar-3'H), 7,61 (m, 1H, Ar-1'H), 7,61 (m, 1H, Ar-2'H), 2,69 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz, 9-H), 2,59 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz, 7-H), 2,36 (quint., 2H, 8-H)

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): 165,5 (C_q), 157,4 (C_q), 141,1 (C_q); 135,5 (CH), 132,3 (C_q), 131,4 (CH), 123,2 (C_q), 114,7 (CH), 113,0 (C_q), 106,3 (C_q), 29,7 (CH₂), 25,0 (CH₂), 22,7 (CH₂)

IR (cm⁻¹): 1657, 1594.

- 4-Bróm-7,8,9,10-tetrahidro-6H-indazolo[2,3-a]kinazolin-5-on (**48d**)

C₁₅H₁₅N₃O; M: 253,31; Megjelenés: fehér por.



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 12,13 (s, 1H, NH), 8,04 (dm, 1H, *J*₁ = 7,0 Hz, Ar-3'H), 7,64 (d, 1H, *J* = 5,5 Hz, Ar-1'H), 7,62 (t, 1H, *J*₁ = 5,5 Hz, *J*₂ = 7,0 Hz, Ar-2'H), 2,64 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz, 10-H), 2,47 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz, 7-H), 1,75 (m, 2H, 8-H), 1,69 (m, 2H, 9-H)

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): 157,5 (C_q), 152,9 (C_q), 140,3 (C_q), 135,5 (CH), 134,6 (C_q),

131,6 (CH), 123,2 (C_q), 114,6 (CH), 113,4 (C_q), 97,7 (C_q), 23,9 (CH₂), 23,1 (CH₂), 22,9 (CH₂), 19,5 (CH₂)

IR (cm⁻¹): 2934, 1667, 1596.

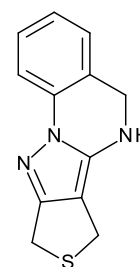
6.4 IV. lépés: Anellált pirazolo-kinazolinok előállítása (49-51)

A megfelelő anellált pirazolo-kinazolinont (**46-48**) (1 mmol) inert atmoszférában absz. tetrahidrofuránban (30 ml) szuszpendáljuk, majd -5 °C-on BH₃.THF (28 ml) komplexet adagoljuk hozzá cseppenként. Az elegyet négy órán át kevertetjük szobahőfokon. A reakcióelegyben feleslegben maradt borán komplexet sósavval bontjuk meg. A sósav adagolását addig végezzük, míg az elegyből nem szabadul fel több hidrogéngáz. Az elegyhez 2 N NaOH-t adunk (pH=13), majd 2x 200 ml diklórmetánnal kirázzuk, szárítjuk, bepároljuk. A kapott anyagot oszlopkromatográfiásan tisztítjuk. (*Eluens*: heptán : etil-acetát = 3 : 1)

- 6,7-Dihidro-5H,9H-8-tia-6,10,10a-triaza-pentaleno[2,1-a]naftalin (**49a**)

C₁₂H₁₁N₃S; M: 229,31; Megjelenés: fehér por.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 7,45 (dm, 1H, *J*= 8,0 Hz, Ar-1'H), 7,29 (m, 1H, Ar-2'H), 7,23 (dm, 1H, *J*= 7,3 Hz, Ar-4'H), 7,09 (m, 1H, Ar-3'H), 6,75 (brs, 1H, NH), 4,34 (brs, 2H, 5-H), 3,85 (brt, 2H, 9-H), 3,68 (brt, 2H, 7-H).



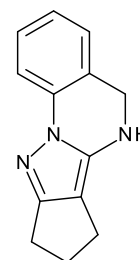
¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): 160,3 (C_q), 140,8 (C_q), 135,9 (C_q), 128,7 (CH), 126,8 (CH), 124,6 (CH), 121,5 (C_q), 113,7 (CH), 102,5 (C_q), 42,8 (CH₂), 28,9 (CH₂), 26,7 (CH₂).

IR (cm⁻¹): 3280, 2916.

- 6,7,8,9-Tetrahidro-5H-6,10,10a-triaza-pentaleno[2,1-a]naftalin (**50a**)

C₁₃H₁₃N₃; M: 211,27; Megjelenés: fehér por.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 7,43 (dm, 1H, *J*= 8,0 Hz, Ar-1'H), 7,26 (m, 1H, Ar-2'H), 7,21 (dm, 1H, *J*= 7,3 Hz, Ar-4'H), 7,03 (m, 1H, Ar-3'H), 6,49 (brt, 1H, N-6'H), 4,27 (d, 2H, *J*= 1,4 Hz, 5-H), 2,53 (t, 2H, *J*= 7,4 Hz, 9-H), 2,45 (t, 2H, *J*= 7,0 Hz, 7-H), 2,28 (m, 2H, 8-H).



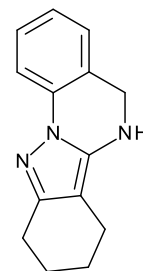
¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): 163,8 (C_q), 140,7 (C_q), 136,5 (C_q), 128,5 (CH), 126,7 (CH), 123,8 (CH), 121,5 (C_q), 113,6 (CH), 104,4 (C_q), 43,2 (CH₂), 29,8 (CH₂), 24,9 (CH₂), 22,5 (CH₂).

IR (cm⁻¹): 3330, 2855.

- 5,6,7,8,9,10-Hexahidro-indazolo[2,3-*a*]kinazolin (**51a**)

C₁₂H₁₅N₃; M: 225,30; Megjelenés: fehér por.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7,44 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz, Ar-1'H), 7,26 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz, Ar-2'H), 7,22 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz, Ar-4'H), 7,04 (tm, 1H, *J* = 7,4 Hz, Ar-3'H), 6,32 (brt, 1H, NH), 4,29 (d, 2H, *J* = 1,6 Hz, 5-H), 2,5 (brt, 2H, 10-H), 2,30 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz, 7-H), 1,69 (m, 2H, 9-H), 1,66 (m, 2H, 8-H).



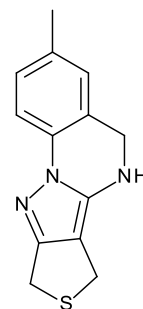
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): 151,2 (C_q), 142,8 (C_q), 135,4 (C_q), 128,5 (CH), 126,6 (CH), 124,0 (CH), 121,7 (C_q), 113,4 (CH), 96,0 (C_q), 43,1 (CH₂), 23,9 (CH₂), 23,3 (CH₂), 23,3 (CH₂), 19,5 (CH₂).

IR (cm⁻¹): 3192, 2926.

- 3-Metil-6,7-dihidro-5H,9H-8-tia-6,10,10a-triaza-pentaleno[2,1-*a*]naftalin (**49b**)

C₁₃H₁₃N₃S; M: 243,33; Megjelenés: fehér por.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 7,33 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz, Ar-1'H), 7,09 (brd, 1H, Ar-2'H), 7,04 (brs, 1H, Ar-4'H), 6,69 (brs, 1H, NH), 4,29 (s, 2H, 5-H), 3,83 (s, 2H, 9-H), 3,67 (s, 2H, 7-H), 2,26 (s, 3H, CH₃).



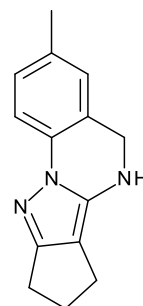
¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): 159,8 (C_q), 140,5 (C_q), 133,7 (C_q), 133,7 (C_q), 129,0 (CH), 127,2 (CH), 121,4 (C_q), 113,6 (CH), 102,4 (C_q), 28,9 (CH₂), 26,7 (CH₂), 21,0 (CH₃).

IR (cm⁻¹): 3292, 2824, 1618.

- 3-Metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,10,10a-triaza-pentaleno[2,1-*a*]naftalin (**50b**)

C₁₄H₁₅N₃; M: 225,3; Megjelenés: fehér por.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 7,32 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz, Ar-1'H), 7,06 (brd, 1H, Ar-2'H), 7,02 (brs, 1H, Ar-4'H), 6,43 (brt, 1H, NH), 4,23 (brs, 2H, 5-H), 2,52 (t, 2H, *J* = 8,0 Hz, 9-H), 2,44 (t, 2H, *J* = 7,0 Hz, 7-H), 2,27 (m, 2H, 8-H), 2,25 (s, 3H, CH₃).



¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): 163,3 (C_q), 140,4 (C_q), 134,3 (C_q), 132,7 (C_q), 128,9 (CH),

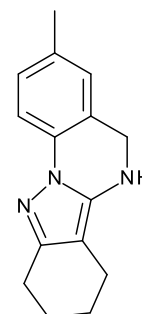
127,1 (CH), 121,5 (C_q), 113,5 (CH), 104,3 (C_q), 29,8 (CH₂), 24,9 (CH₂), 22,5 (CH₂), 20,9 (CH₃).

IR (cm⁻¹): 3235, 2923, 1631.

- 3-Metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-indazolo[2,3-*a*]kinazolin (**51b**)

C₁₅H₁₇N₃; M: 239,32; Megjelenés: fehér por.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 7,32 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz, Ar-1'H), 7,06 (brd, 1H, Ar-2'H), 7,03 (brs, 1H, Ar-4'H), 6,29 (brs, 1H, NH), 4,24 (brs, 2H, 5-H), 2,48 (t, 2H, *J* = 6,3 Hz, 10-H), 2,28 (t, 2H, *J* = 6,1 Hz, 7-H), 2,25 (s, 3H, CH₃), 1,69 (m, 2H, 8-H), 1,64 (m, 2H, 9-H).



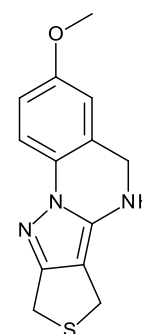
¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): 150,7 (C_q), 142,6 (C_q), 133,5 (C_q), 132,9 (C_q), 128,9 (CH), 127,2 (CH), 121,9 (C_q), 113,4 (CH), 96,0 (C_q), 43,2 (CH₂), 24,1 (CH₂), 23,5 (CH₂), 23,4 (CH₂), 20,9 (CH₃), 19,7 (CH₂).

IR (cm⁻¹): 3187, 2920, 1617.

- 3-Metoxi-6,7-dihidro-5H,9H-8-tia-6,10,10a-triaza-pentaleno[2,1*a*]naftalin (**49c**)

C₁₃H₁₃N₃OS; M: 259,33; Megjelenés: fehér por.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 7,38 (m, 1H, Ar-1'H), 6,87 (m, 1H, Ar-2'H), 6,86 (m, 1H, Ar-4'H), 6,65 (brt, 1H, NH), 4,30 (brd, 2H, 5-H), 3,83 (s, 2H, 9-H), 3,74 (s, 3H, OCH₃), 3,67 (s, 2H, 7-H)



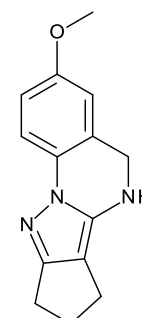
¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): 159,3 (C_q), 156,5 (C_q), 140,1 (C_q), 129,7 (C_q), 123,0 (C_q), 114,8 (CH), 113,7 (CH), 112,4 (CH), 102,5 (C_q), 55,8 (CH₃), 43,0 (CH₂), 28,9 (CH₂), 26,8 (CH₂)

IR (cm⁻¹): 3245, 2987, 1632, 1246.

- 3-Metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,10,10a-triaza-pentaleno[2,1-*a*]naftalin (**50c**)

C₁₄H₁₅N₃O; M: 241,3; Megjelenés: fehér por.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 7,36 (m, 1H, Ar-1'H), 6,84 (m, 1H, Ar-2'H), 6,84 (m, 1H, Ar-4'H), 6,39 (s, 1H, NH), 4,24 (s, 2H, 5-H), 3,73 (s,

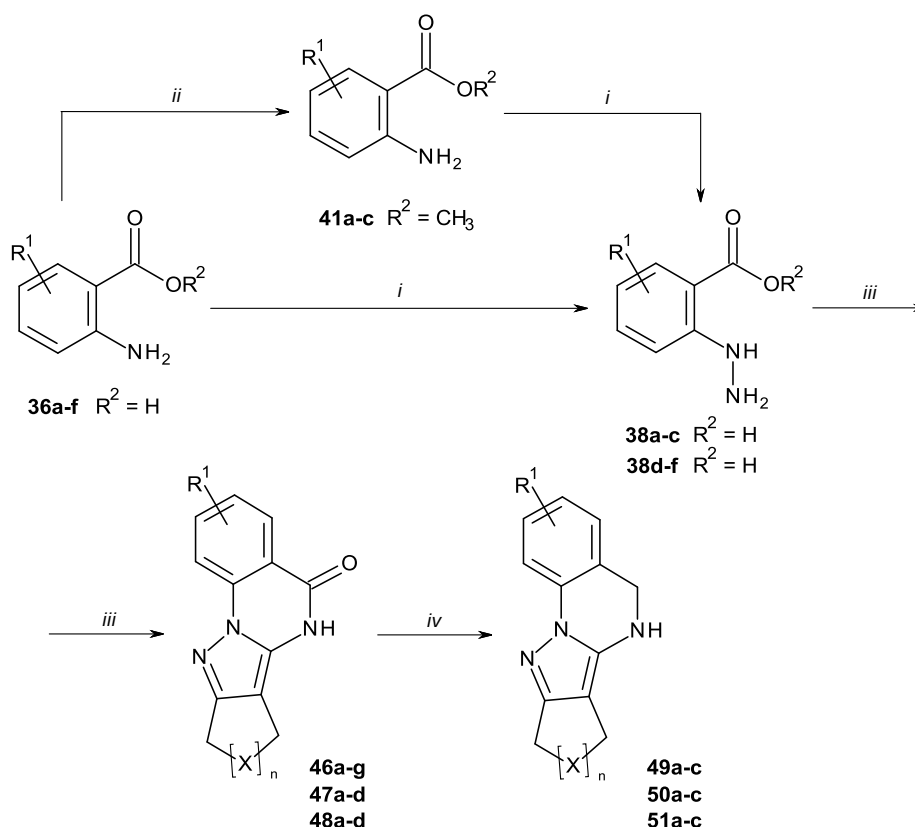


3H, OCH₃), 2,52 (t, 2H, 9-H), 2,44 (t, 2H, 7-H), 2,27 (m, 2H, 8-H)

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): 162,7 (C_q), 156,0 (C_q), 140,0 (C_q), 130,4 (C_q), 123,0 (C_q), 114,6 (CH), 113,5 (CH), 112,3 (CH), 104,3 (C_q), 43,4 (CH₂), 29,8 (CH₂), 24,9 (CH₂), 22,5 (CH₂).

7. Összefoglalás

Tudományos Diákköri Munkám során anellált pirazolo-kinazolin származékokat (**49-51**) állítottam elő. Ezek a molekulák egy titkossági okokból meg nem nevezhető farmakológiai hatásterületen végzett HTS-ből kapott „hit” molekula analogonjai, melyeket a Servier párizsi központjában vizsgáltak. A molekulák vázszerkezete több ponton változtatható, mely diverzitását a felhasznált reagensekkel bevitt újabb szubsztituensekkel tovább növeltem.



Körülmények: (i) $NaNO_2$, HCl , $-5^\circ C$, 1h/ $SnCl_2 \cdot 2H_2O$, HCl , $-5^\circ C$, 1h (ii) $TMS-CHN_2$, toluol, $MeOH$, 30 min, r.t. (iii) **43/44/45**, $EtOH$, 3h, Δ (iv) BH_3 , THF , THF , 4h, r.t.

16. ábra

A vázszerkezet (**46-48**) 2-hidrazino-benzoésavak (**38a-c**), ill. 2-hidrazino-benzoésav-metilészterek (**41a-c**) és α -cianoketonok tandem kondenzációja során jött létre, mely redukcióját követően jutottam el a kívánt tetraciklusos vegyületekhez (**46-48**). A kondenzációs reakcióhoz szükséges 2-hidrazino-benzoésavakat és 2-hidrazino-benzoésav-metilésztereket különböző antranilsavak (**36a-f**) diazotálásával, majd redukálásával állítottam elő.

Munkám során a rövid és hatékony szintézisúton 3 új heterociklusos rendszert hoztam létre, melynek eredményeképpen 27 db új biológiailag aktív vegyületet állítottam elő. Ezen vegyületek előnyös polifunkciós vázszerkezettel rendelkeznek, így további funkcionálásukra van lehetőség.

8. Irodalomjegyzék

- [1] Kitchen D. B., Decornez H., Zhu L., Duffy B. C., *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **20**, 5324-5342 (2012).
- [2] Keserű Gy. M., A gyógyszerkutatás kémiája, *Akadémiai Kiadó* (2011).
- [3] Hill D. T., Stanley K. G., Libsch S. S. and Loev B., *J. Heterocyclic Chem.*, **13**, 1325 (1976).
- [4] Stevens M. F. G., Gescher A., Turnbull C. P., *J.C.S. Perkin I.*, 103-106, (1977)
- [5] Abdehamid A. O., Párkányi C., *J. Heterocyclic Chem.*, **21**, 1049 (1984).
- [6] Hulme C., Vasquez Jr. T. E., Nixey T., Chenere B., Gore V., Bartberger M. D., Sun Y., *Molecular Diversity 7*: 161-164 *Kluwer Academic Publishers* (2003).
- [7] Peet N. P., *J. Heterocyclic Chem.*, **26**, 713 (1989).
- [8] Frankenpohl J., Zeiß H. J., Heinemann I., Willms L., Müller T., Busch M., von Koskull-Döring P., WO 2012/028578 (A1), *PCT Int. Appl.* (2012).
- [9] P. F. Cirillo, E.R. Hickey, J. R. Regan and L.H. Zhang, WO 00/50425 (A1), *PCT Int. Appl.* (2000).