

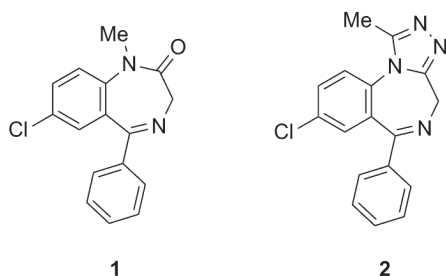
Pirrolotriazepin-származékok előállítása

FÖLDESI Tamás,^a VOLK Balázs^a és MILEN Mátyás^{a,*}

^aEgis Gyógyszergyár Zrt., Hatóanyagfejlesztési igazgatóság, 1106 Budapest, Keresztúri út 30–38.

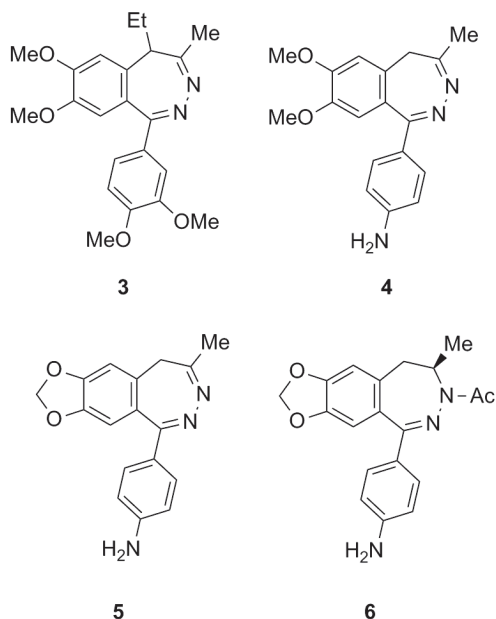
1. Bevezetés

A héttagú nitrogén heterociklusok kutatása és gyógyításban történő alkalmazása hosszú múltra tekint vissza. Az első ilyen jelentős vegyületcsalád az 1,4-benzodiazepinek közé tartozik. A diazepam (1), az alprazolam (2) és több más hasonló szerkezetű vegyület a múlt század második felében gyógyszerként került forgalomba (1. ábra).¹



1. Ábra. A diazepam (1) és az alprazolam (2) szerkezete.

Az 1,4-benzodiazepinek a gamma-amino-vajsav (GABA) neurotransmitter hatását fokozzák, ennek eredményeképpen számos módon hatnak az idegrendszerre. Ezek közül a legismertebbek az izomrelaxáns, nyugtató, görcsoldó, szorongásoldó és altató hatások, valamint nem kívánt mellékhatásaik is vannak, például függőséget okoznak.¹ Ez utóbbi tulajdonság kiküszöbölése érdekében intenzív kutatás folyt hasonló szerkezetű molekulák előállítására és vizsgálatára.

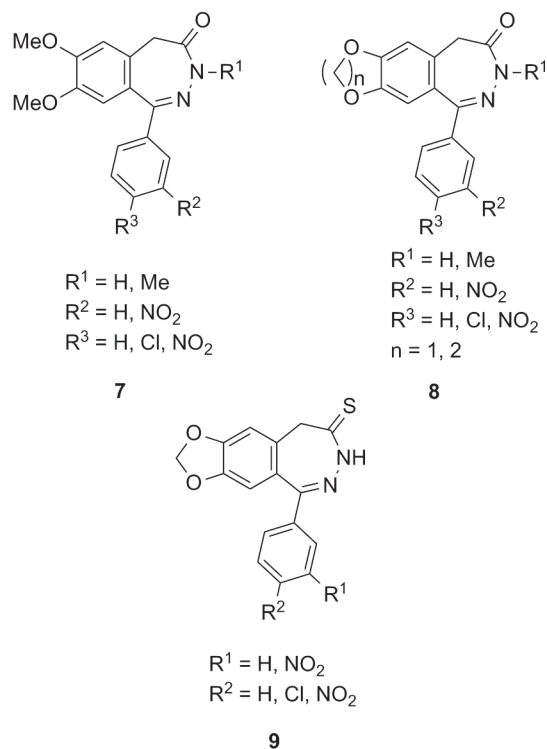


2. Ábra. Gyógyszerkémiailag jelentős 2,3-benzodiazepin-származékok.

A következő nagy vegyületcsalád a 2,3-benzodiazepinek csoportja, melyek kutatásában az Egyesült Gyógyszer- és Tápszergyár (EGYT, ma Egis Gyógyszergyár Zrt.) és a néhai Gyógyszerkutató Intézet (GYKI) jártak az élen. Az intenzív munka eredményeképpen került piacra 1974-ben a tofisopam (Grandaxin, 3, 2. ábra), amely – különösen a vegetatív tünetekkel járó szorongásos betegségek esetében – jó szorongásoldó gyógyszernek bizonyult. Hatalmas előnye, hogy nincs altató és nyugtató hatása, az idegrendszert nem tompítja, emellett tartós alkalmazása esetén sem alakul ki függőség. Sajnos a tofisopam pontos hatásmechanizmusa máig sem ismert.² A 2,3-benzodiazepinek kutatása tovább folytatódott. A nerisopam (4) klinikai vizsgálatokig jutott, azonban gyógyszerként nem került forgalomba.³

Közben a GYKI-52466 vegyületről (5) kiderült, hogy 2-amino-3-(5-metil-3-oxo-1,2-oxazol-4-il) propánsav (AMPA) antagonistá hatású.

Ezért az 5 benzodiazepin-származéknak ezt a tulajdonságát az agyi érelzáródás következményeként kialakuló elégtelen vérrellátás által okozott agyi károsodás megakadályozására lehetne felhasználni.⁴ Ezen a területen a talampanel (6) jutott el a klinikai kipróbálásig (2. ábra).⁵

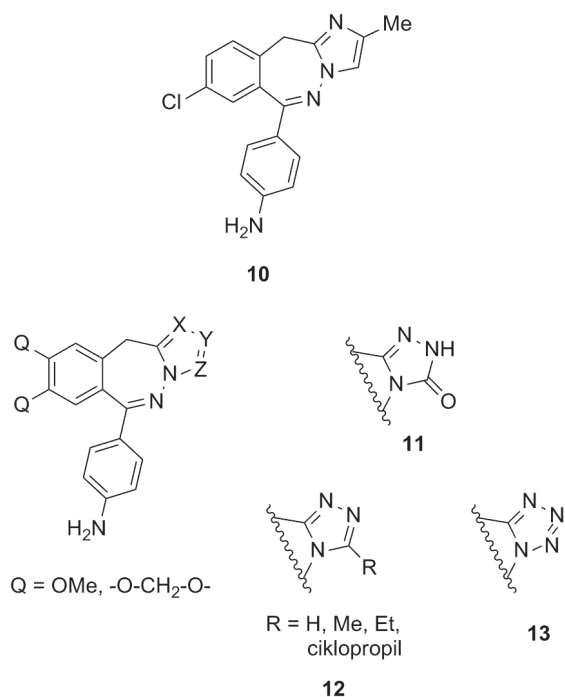


3. Ábra. 2,3-Benzodiazepin-4-on és tioanalóg vegyületek.

* Tel: +36 1 8035874; fax: +36 1 8035613; e-mail: milen.matyas@egis.hu

A 90-es évek második felében a 2,3-benzodiazepin-4-on vegyületek (**7**, **8**) és tio-analógjaik (**9**) keltették fel a kutatók érdeklődését. Az előállított vegyületek között többet találunk, amelyek nagyobb AMPA antagonistá hatást mutatnak, mint a GYKI-52466 (**5**, 3. ábra).⁶

Később részletesen vizsgálták, hogy a benzodiazepin alapvázra kondenzált C-gyűrű hogyan befolyásolja a biológiai aktivitást. A GYKI-47261 imidazolszármazék (**10**) az AMPA antagonistá hatás mellett Parkinson-kór elleni hatást is mutat.⁷ A vizsgált triciklusok közül a **11** triazolonszármazékoknak megnövekedett, míg a triazol- (**12**) és a tetrazolgyűrűvel (**13**) kondenzált származékoknak csökkent az antikonvulzív hatása a GYKI-52466 referencia anyaghoz (**5**) képest (4. ábra).⁸



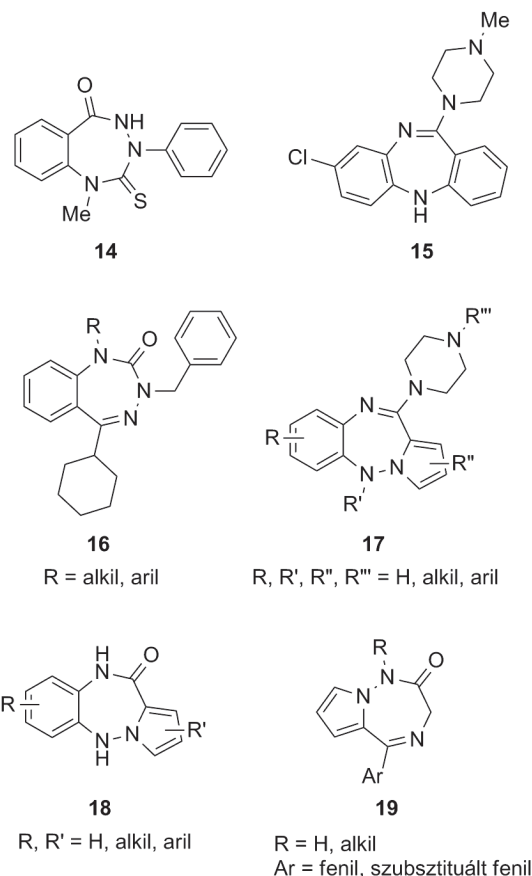
4. Ábra. Kondenzált triciklusos 2,3-benzodiazepinek.

2. Pirrolotriazepin-származékok és előállításuk

A benzolgyűrű és az öttagú, egy heteroatomot tartalmazó heterociklusok, úgymint a tiofén, a furán vagy a pirrol egymás bioizoszterei.⁹ Ebből kifolyólag a benzol heterociklusokkal történő helyettesítése és így új származékok előállítása érdekes területe a gyógyszerkémia.

A benzotriazepin- és benzotriazepinon-származékok változatos biológiai aktivitást mutatnak. Az elmúlt néhány évben számos, gyógyszerkémiai is jelentős vegyületcsaládot írtak le. Például, a **14** vegyület ugyanolyan mértékű antipszichotikus hatást mutat, mint a gyógyszerként forgalomban lévő klopazin (**15**), azonban előzetes kísérletek alapján kevesebb mellékhatással rendelkezik (5. ábra).¹⁰ A benzotriazepin-származékok között találunk nempeptid paratiroid hormon receptor antagonistákat is (**16**, 5. ábra), amelyeket bizonyos rákos sejtbujánzások által előidézett kórosan magas kalcium-vér-szint csökkentésére lehetne

alkalmazni.¹¹ Ezzel szemben, az irodalomból csupán néhány pirrolal kondenzált triazepinszármazékot ismerünk. Ezek közül a **17** és **18** vegyületek különféle pszichotikus zavarok kezelésében lehetnek hasznosak (5. ábra).¹² A pirrolotriazepinek közül nagyon sokáig csak egyetlen egy vegyületcsalád (**19**, 5. ábra) volt ismert, amelynek néhány tagja anxiolitikus és antikonvulzáns aktivitást mutat.¹³

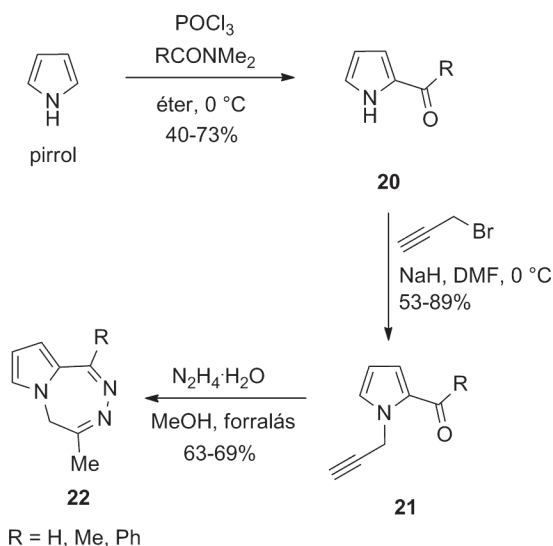


5. Ábra. Néhány jelentős triazepinszármazék.

2.1. 5H-pirrolo[2,1-d][1,2,5]triazepinek (**22**) és a 4-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,1-d][1,2,5]triazepin-1-on (**26**) előállítása

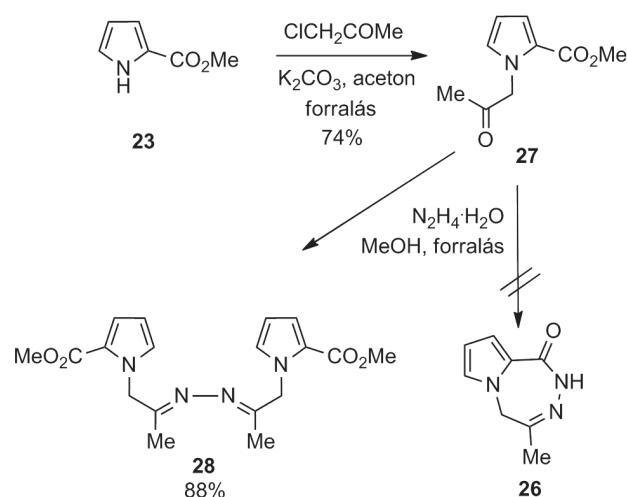
Az alábbi pirrolotriazepinokat (**22**) Balci és munkatársai állították elő¹⁴ a következő úton: a pirrol 2-es szénatomját Vilsmeier körülmények között acilezték, majd nitrogénatomját propargil-bromiddal alkilezték. Az oxo- és acetilén funkciós csoportot egyaránt tartalmazó intermediereket (**21**) hidrazin-hidráttal reagáltatva kapták a megfelelő triazepinszármazékokat (**22**, 6. ábra).

Ugyanezen szerzők a **26** pirrolotriazepinont is előállították az előzőekkel analóg módon metil 1H-pirrol-2-karboxiláttól (**23**) kiindulva (7. ábra). Azonban a várt termék (**26**) csak gyenge hozammal keletkezett a **25** pirrolpirazinon-származék mellett. Ennek okát részletesen vizsgálták és megállapították, hogy a két izomer termék közül a hatagú gyűrűs forma a stabilabb. Ezt kvantumkémiai számításokkal alátámasztották, illetve megfigyelték a **26** vegyület kloroformban végbemenő teljes izomerizációját.¹⁴



6. Ábra. A 22 pirrolotriazepinek szintézise.

A 26 pirrolotriazepinont megpróbálták előállítani hidrazin-hidráttal és metil 1-(2-oxopropil)-1*H*-pirrol-2-karboxilát (27) reakciójával is.¹⁴ Azonban a várt terméket (26) még nyomokban sem sikerült kimutatni, helyette a 28 diazinszármazék keletkezett (8. ábra).

8. Ábra. Metil 1-(2-oxopropil)-1*H*-pirrol-2-karboxilát (27) reakciója hidrazin-hidráttal

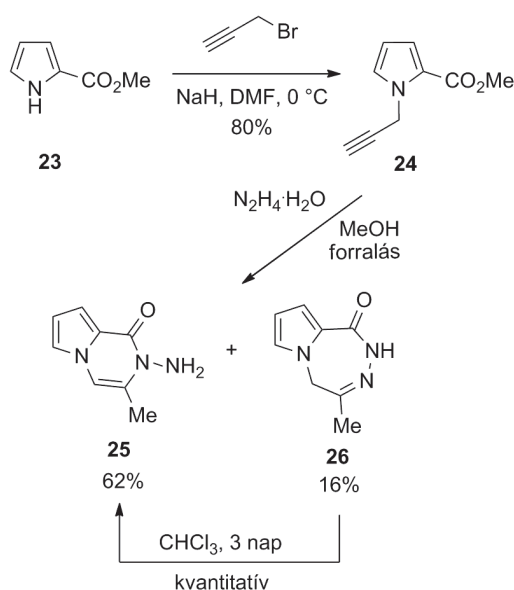
etil-brómacetáttal alkileztük cézium-karbonát jelenlétében, majd az így előállított vegyületeket (30) hidrazin-hidráttal reagáltattuk forró etanolban. Ilyen körülmények között a 31 savhidrazidokat izoláltuk, melyek gyűrűzárásával jutottunk el a kívánt pirrolotriazepinekhez (32). A szintézis utolsó lépése, a gyűrűzárás katalitikus mennyiségű sósav jelenlétében (9. ábra, C módszer), vagy propánfoszfonsav anhidrid (T3P®) reagens segítségével (9. ábra, D módszer) játszódott le.

2.3. 2-Aril-6-arilimidazo[1,2-*b*]pirrolo[1,2-*e*][1,2,5] triazepinek szintézise

A 2,3-benzodiazepin-4-on származékok (7, 8) analógiájára a 32 pirrolotriazepinon típusú vegyületek jól használhatóak várhatóan biológiailag hatékony, bonyolultabb kondenzált triciklusok előállítására. Az imidazollal kondenzált pirrolotriazepinekhez (34) két lépésben jutottunk el a már rendelkezésre álló 32 vegyületekből (10. ábra).¹⁶ Először a triazepinyűrű karbonil csoport melletti nitrogénatomját alkileztük különféle 2-jódacetofenon-származékokkal, majd az így kapott 33 intermediereket forró ecetsavban ammónium-acetáttal reagáltatva jutottunk el a kívánt kondenzált triciklusokhoz (10. ábra).

2.4. 6-Aril-pirrolo[1,2-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*b*][1,2,5] triazepinek szintézise

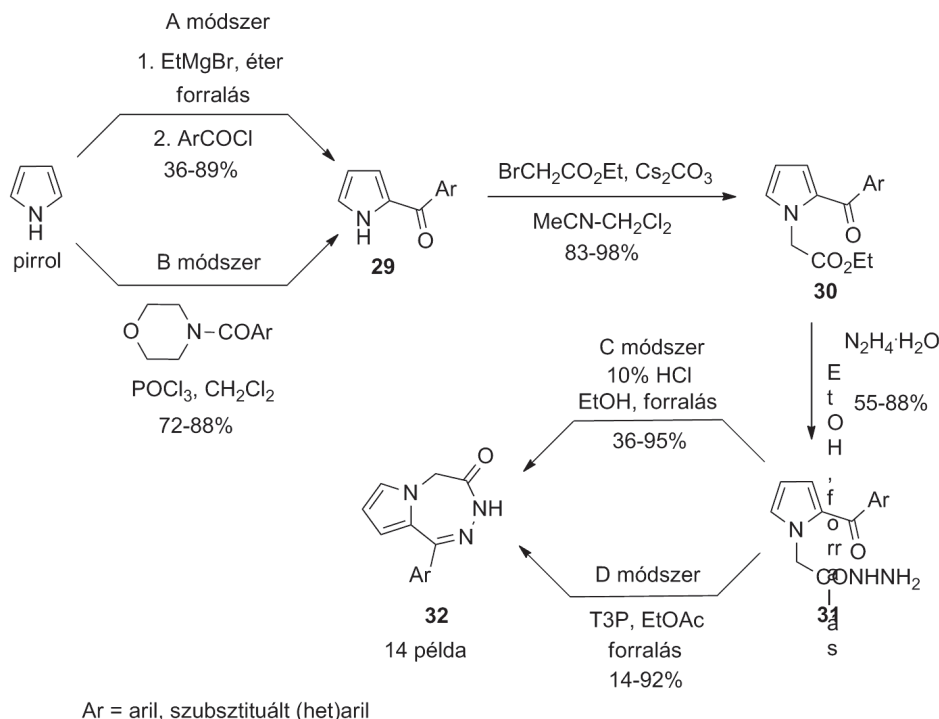
A triazollal kondenzált pirrolotriazepinek (37) kiindulási anyagai szintén a már korábban előállított 32 vegyületek voltak.¹⁶ A kívánt termékekhez oly módon jutottunk el, hogy a pirrolotriazepinon-származékokban (32) lévő karbonil oxigénatomot Lawesson-reagenssel kénatomra cseréltük, ezt követően a tiovegyületeket (35) különböző savhidrazidokkal reagáltattuk (11. ábra, A módszer). Néhány esetben azonban csak gyenge termeléssel, vagy egyáltalán nem keletkezett a várt termék. Ekkor egy kerülő úton állítottuk elő a 37 pirrolotriazolotriazepineket. A tiovegyület (35) kénatomját metil-jodiddal alkileztük, majd az *S*-metilszármazékot (36) katalitikus mennyiségű tömény sósav jelenlétében butanolban forraltuk a megfelelő savhidraziddal (11. ábra, B módszer).



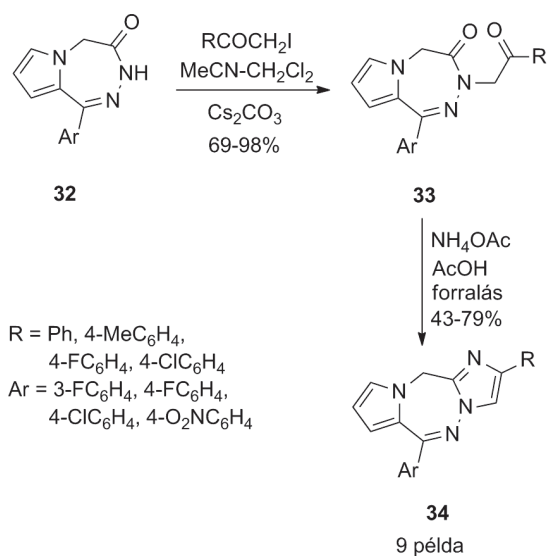
7. Ábra. A 25 pirrolopirazinon és a 26 pirrolotriazepinon előállítása.

2.2. Az 1-aryl-3*H*-pirrolo[2,1-*d*][1,2,5]triazepin-4(5*H*)-on vegyületcsalád szintézise

Kutatócsoportunkban az előzőekben bemutatott 26 pirrolotriazepinhez némileg hasonló vegyületeket szintetizáltunk a következő módon.¹⁵ Elsőként 2-acilpirrolokat (29) állítottunk elő a pirrol etil-magnézium-bromiddal, majd a megfelelő savkloriddal történő kezelésével (9. ábra, A módszer), vagy a megfelelő acilmorfolinnal Vilsmeier körülmények között (9. ábra, B módszer). A következő lépésben a 29 intermedierek nitrogénatomját



9. Ábra. 1-Aril-pirrolotriazepinon-származékok (32) előállítása.



10. Ábra. Imidazolo[4,5-b]pyrrolo[1,2-e]triazepin-3-one (34) előállítása.

2.5. 6-Aril-11H-pirrolo[1,2-e]tetrazolo[1,5-b][1,2,5]triazepin-3-onok szintézise

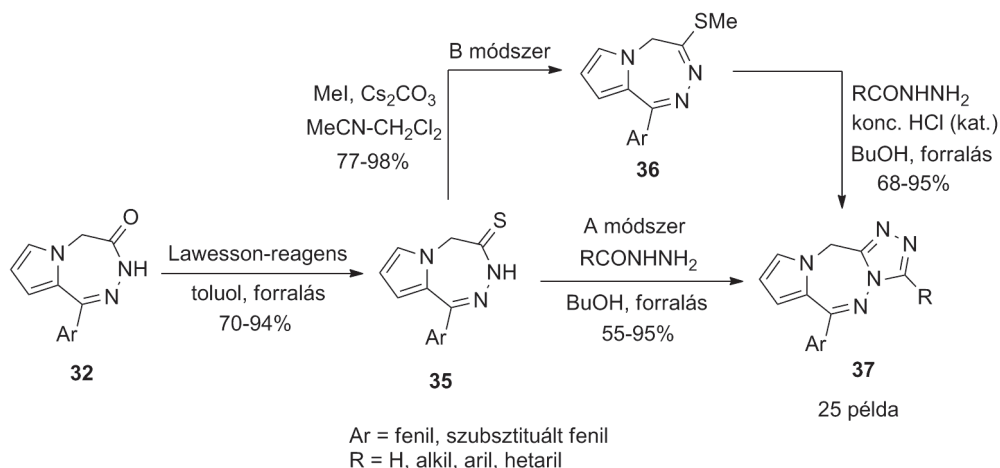
A tetrazolgyűrűt tartalmazó **39** triciklusokat már az előzőleg bemutatott **35** tiovegyületekből állítottuk elő két lépésben

(12. ábra).¹⁶ A tiovegyületeket (**35**) először hidrazin-hidráttal szobahőmérsékleten, tetrahydrofuranban reagáltattuk, majd a képződött hidrazonok (**38**) diazotálásával kaptuk a kívánt termékeket (**39**).

2.6. 6-Aril-pirrolo[1,2-e][1,2,4]triazolo[4,3-b][1,2,5]triazepin-3-onok szintézise

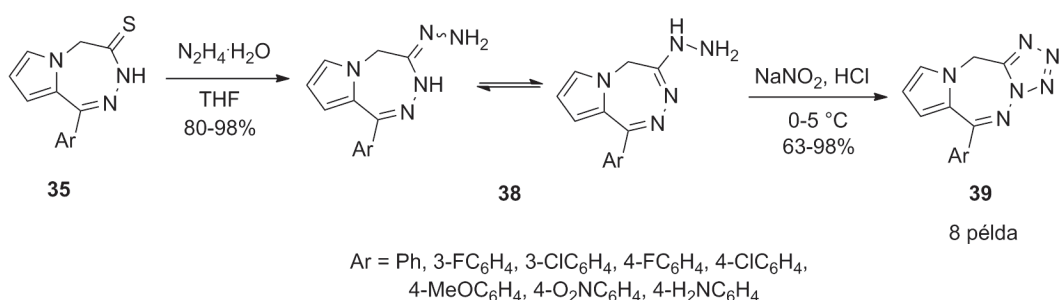
Az irodalmi bevezetőben már említést tettünk arra, hogy Chimirri és munkatársai által leírt triciklusos benzodiazepin-származékok közül a **11** triazolonyűrűt tartalmazó vegyületek voltak a legjobb AMPA antagonisták. Így fontosnak tartottuk a 13. ábrán látható **40** pirrolanalógok előállítását.

Irodalmi analógiák alapján először a **35** és **36** tiovegyületek és etil-karbazát (H₂NNHCO₂Et) reakciójával próbáltunk eljutni a **40** vegyületekhez,^{8a} azonban ezek a kísérletek nem vezettek eredményre. Ezt követően megvizsgáltuk, hogy az általunk már korábban előállított **38** hidrazonokba hogyan lehet C=O egységet beépíteni és így kialakítani a triazolonyűrűt. Többféle reagenst kipróbáltunk (karbonil-diimidazol, dietil-karbonát, trifoszfén), amelyek közül – ugyan közepes termeléssel – de egyedül trifoszfén (Cl₃COCO₂CCl₃) sikerült előállítani a kívánt vegyületeket (**40**, 13. ábra).¹⁷



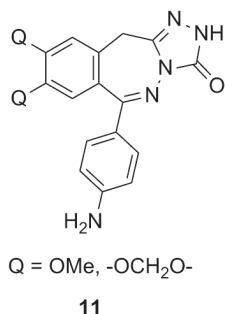
25 példa

11. Ábra. Triazolopirrolotriazepinek (37) előállítása.

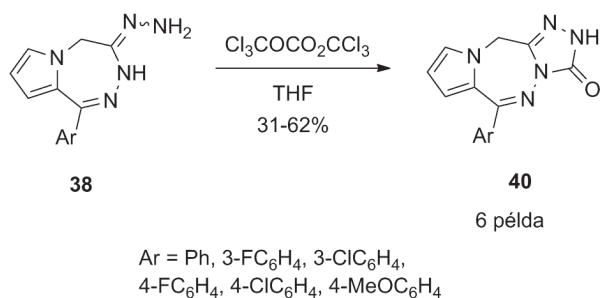


8 példa

12. Ábra. Tetrazolopirrolotriazepinek (39) előállítása.



11



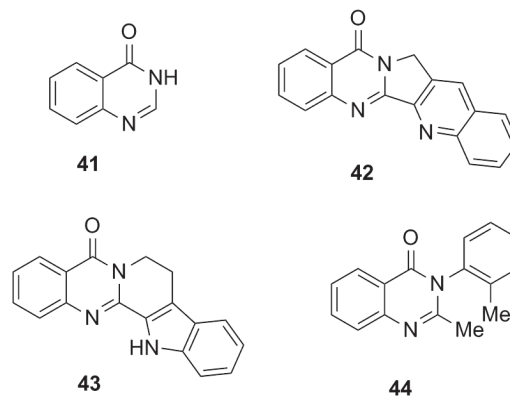
6 példa

13. Ábra. Pirrolotriazolotriazepinon-származékok (40) előállítása.

3. 14-Artilpirrolo[20,10:4,5][1,2,5]triazepino[7,1-b] kinazolin-11(5H)-onok szintézise

A kinazolinon-származékok (kinazolin-4(3H)-on, **41**, 14. ábra) jelentős része a biológiailag hatékony molekulák közé tartozik.¹⁸ A vegyületsorozat számos egyszerűbb

és bonyolultabb szerkezetű tagja izolálható különféle növényekből és állatokból.¹⁹ Például a loutonin A (**42**) a Kínában honos *Peganum nigellastrum* gyógynövényben található alkaloid, amely rákellenes hatást mutat.²⁰ A kinazolinon-alkaloidok egy másik fontos képviselője a pentaciklikus rutekarpin (**43**), amelyet az *Evodia rutaecarpa* szárított terméséből izoláltak.²¹ Magát a növényt a kínai orvoslás régóta alkalmazza kolera és emésztőrendszeri fertőzések ellen.²²

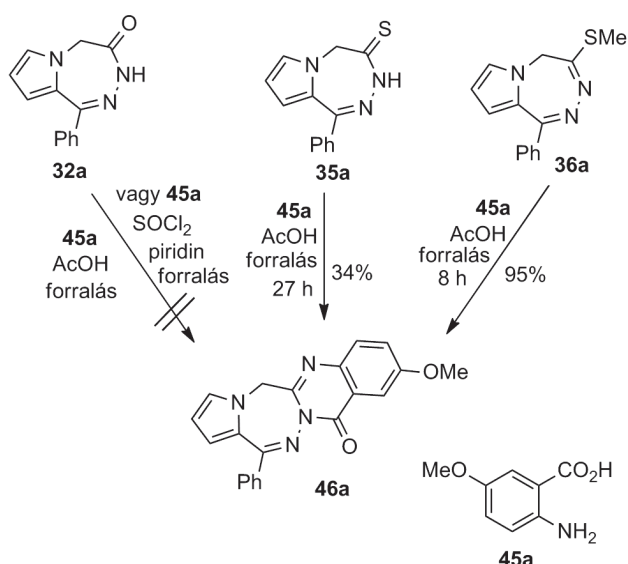


14. Ábra. Biológiailag hatékony kinazolinonszármazékok.

Az előzőleg bemutatott természetes anyagokon kívül számos mesterségesen előállított származék ismert, melyek között találunk antibakteriális,²³ rákellenes,²⁴ magasvérnyomás ellenes,²⁵ gyulladásgátló,²⁶ diabétesz ellenes²⁷ és antikonvulzáns²⁸ hatású vegyületeket. Ez utóbbira példa a metakvalon (**44**, 14. ábra), amely széles körben alkalmazott

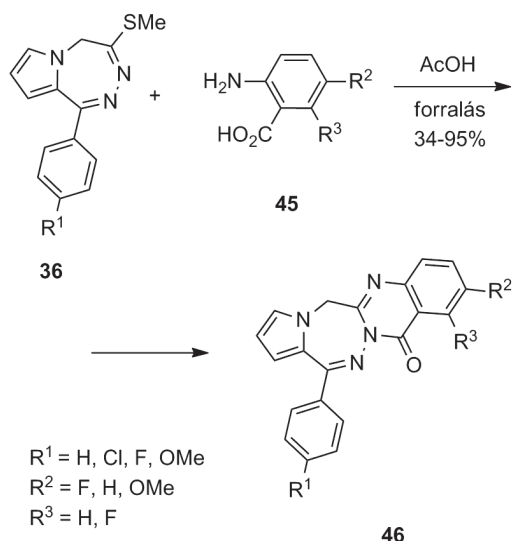
anxiolitikus és szedatív-hipnotikus gyógyszer.²⁹ A kinazolinon-származékok széleskörű biológiai aktivitása a struktúrákór kiterjedt kutatásához vezetett.³⁰

Az előzőek alapján látható, hogy a kinazolinon-származékok igen jelentős vegyületek. Ezért munkánk további céljával azt tűztük ki, hogy az általunk már korábban előállított pirrolotriazepin szerkezeti elemre kinazolinongyűrűt felépítve – biológiailag várhatóan hatékony – új tetraciklusos vegyületcsaládot hozunk létre.³¹



15. Ábra. Kísérletek a **46a** vegyület előállítására.

Kinazolinongyűrű kiépítésére leggyakrabban a Niementowski-reakciót alkalmazzák, amely antranilsavak és különféle karbonsavszármazékok (savamidok, tioamidok, amidinek, iminoészterek) kondenzációja.³² Munkánk során először a **32a** pirrolotriazepinon vegyületet reagáltattuk 5-metoxi-antranilsavval (**45a**) forró ecetsavban, azonban ez a reakció sikertelennek bizonyult (15. ábra). Irodalmi analógia alapján³³ megkíséreltük előállítani a **46a** vegyületet tionil-kloriddal piridinben, azonban így sem jártunk sikerrel. A **35a** tioamid és az 5-metoxi-antranilsav (**45a**) forró

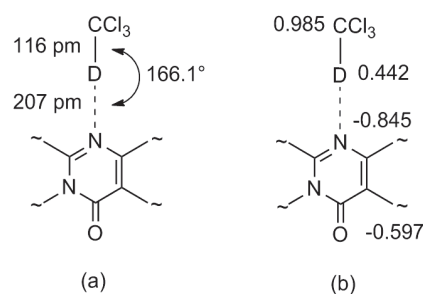
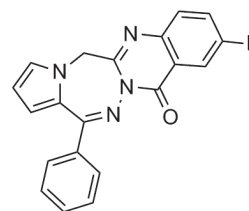
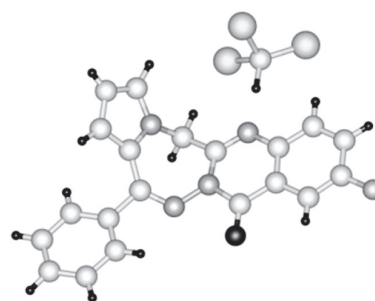


16. Ábra. Az előállított **46** kondenzált tetraciklusok.

ecetsavban történő reakciója már eredményes, de rendkívül lassú volt. 27 óra reakcióidő után a várt **46a** vegyületet 34% termeléssel kaptuk, valamint a kiindulási tioamidot (**35a**) 62%-ban visszanyertük. A megoldást a **36a** S-metil származék adta. Ebből kiindulva 95% termeléssel sikerült a kívánt **46a** tetraciklust előállítanunk.

Az optimális körülmények megkeresése után a reakciót kiterjesztettük, és összesen hét új kinazolinon-származékot (**46**) szintetizáltunk (16. ábra).

A **46b** ($R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{F}$, $R^3 = \text{H}$) vegyület CDCl_3 -ból növesztett egykristályáról röntgendiffrakciós felvételt készítettünk. A szerkezet érdekessége az a hidrogénkötés, amely a kinazolinongyűrű $\text{C}=\text{O}$ csoportjával szemben lévő nitrogénatom és a CDCl_3 deutériumatomja között alakult ki (17. ábra). Az irodalomban csak néhány példa ismert ilyen típusú hidrogénkötésre.³⁴



17. Ábra. A **46b** vegyület szerkezete, (a) mért geometriai adatok, (b) számított töltéseloszlás.

4. Összefoglalás

A 2,3-benzodiazepinek a központi idegrendszerre ható vegyületek jelentős képviselői. A tofisopam (**3**, Grandaxin®) hatékony anxiolitikus gyógyszer, amely alacsony toxicitása mellett számos előnyös tulajdonsággal rendelkezik. A 2,3-benzodiazepinek új származékainak előállítása fontos területe a gyógyszerkémia. Az alapváz benzolgyűrűjének különféle heterociklusokkal történő cseréje új gyűrűrendszerek előállítását és így a meglévő biológiai hatásprofil módosítását teszi lehetővé. Munkánk során a

benzodiazepinekkel analóg pirrolotriazepin-származékokat állítottunk elő.

Hivatkozások

1. a) Calcaterra, N. E.; Barrow, J. C. *ACS Chem. Neurosci.* **2014**, *5*, 253–260. b) Verster, J. C.; Volkerts, E. R.; *CNS Drug Rev.* **2004**, *10*, 45–76.
2. a) Horváth, E. J.; Horváth, K.; Hámori, T.; Fekete, M. I. K.; Sólyom, S.; Palkovits, M. *Prog. Neurobiology* **2000**, *60*, 309–342. b) Pellow, S.; File, S. E. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **1986**, *10*, 221–227. c) Goldberg, H. L.; Finnerty, R. J. *Am. J. Psychiatry* **1979**, *136*, 196–199.
3. Palkovits, M.; Baffi, J. S.; Berzsényi, P.; Horváth, E. J. *Eur. J. Pharmacol.* **1997**, *331*, 53–63.
4. Sólyom, S.; Tarnawa, I. *Curr. Pharm. Des.* **2002**, *8*, 913–939.
5. Tarnawa, I.; Berzsényi, P.; András, F.; Botka, P.; Hámori, T.; Ling, I.; Körösi, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 99–104.
6. a) Chimirri, A.; De Sarro, G.; De Sarro, A.; Gitto, R.; Grasso, S.; Quartarone, S.; Zappala, M.; Giusti, P.; Libri, V.; Constanti, A.; Chapman, A. G. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1258–1269. b) Wang, Y.; Konkoy, C. S.; Ilyin, V. I.; Vanover, K. E.; Carter, R. B.; Weber, E.; Keana, J. F. W.; Woodward, R. M.; Cai, S. X. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2621–2625. c) Grasso, S.; De Sarro, G.; De Sarro, A.; Micale, N.; Zappala, M.; Puia, G.; Baraldi, M.; De Micheli, C. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4414–4421. d) Micale, N.; Colleon, S.; Postorino, G.; Pellicano, A.; Zappala, M.; Lazzaro, J.; Diana, V.; Cagnotto, A.; Mennin, T.; Grasso, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 2200–2211.
7. Ábrahám, G.; Sólyom, S.; Csuzdi, E.; Berzsényi, P.; Ling, I.; Tarnawa, I.; Hámori, T.; Pallagi, I.; Horváth, K.; András, F.; Kapus, G.; Hársing Jr., L. G.; Király, I.; Patthy, M.; Horváth, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 2127–2143.
8. 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.; András, F.; Ling, I.; Simay, A.; Gál, M.; Horváth, K.; Szentkúti, E.; Szöllősy, M.; Pallagi, I. PCT Intern. Patent WO 9728163, 1997; *Chem. Abstr.* **1997**, *127*, 205597.
9. 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.
10. Ibrahim, S. M.; Baraka, M. M.; El-Sabbagh, O. I.; Kothayer, H. *Med. Chem. Res.* **2013**, *22*, 1488–1496.
11. McDonald, I. M.; Austin, C.; Buck, I. M.; Dunstone, D. J.; Gaffen, J.; Griffin, E.; Harper, E. A.; Hull, R. A. D.; Kalindjian, S. B.; Linney, I. D.; Low, C. M. R.; Patel, D.; Pether, M. J.; Raynor, M.; Roberts, S. P.; Shaxted, M. E.; Spencer, J.; Steel, K. I. M.; Sykes, D. A.; Wright, P. T.; Xun, W. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 4789–4792.
12. a) Fischer, R.; Künzle, F. M.; Schmutz, J. U.S. Patent 4,450,108, **1984**. b) Effland, R. C.; Davis, L.; Kapples, K. J.; Olsen, G. E. *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27*, 1015–1019.
13. Effland, R. C.; Klein, J. T.; Hamer, R. R. L.; Lake, B. U.S. Patent 4 517 195, 1985; *Chem. Abstr.* **1985**, *103*, 37509.
14. Menges, N.; Ozlem Sari, O.; Abdullayev, Y.; Erdem, S. S.; Balci, M. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5184–5195.
15. Milen, M.; Ábrányi-Balogh, P.; Dancsó, A.; Simig, G.; Volk, B. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 465–476.
16. Milen, M.; Földesi, T.; Dancsó, A.; Simig, G.; Balázs Volk, B. *Synlett* **2015**, *26*, 2418–2424.
17. Földesi, T.; Dancsó, A.; Volk, B.; Milen, M. *Lett. Org. Chem.* megjelenés alatt.
18. a) Connolly, D. J.; Cusack, D.; O’Sullivan, T. P.; Guiry, P. J. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10153–10202. b) Sharma, P. C.; Kaor, G.; Pahwa, R.; Sharma, A. Rajak, H. *Curr. Med. Chem.* **2011**, *18*, 4786–4812. c) He, L.; Li, H.; Chen, J.; Wu, X.-F. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 12065–12077.
19. a) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 650–668. b) Argade, N. P.; Mhaske, S. B. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9787–9826. c) Eguchi, S. *Top. Heterocycl. Chem.* **2006**, *6*, 113–156. d) Demeunynck, M.; Baussanne, I. *Curr. Med. Chem.* **2013**, *20*, 794–814.
20. a) Ma, Z.-Z.; Hano, Y.; Nomura, T.; Chen, Y.-S. *Heterocycles* **1997**, *46*, 541–546. b) Cagır, A.; Jones, S. H.; Gao, R.; Eisenhauer, B. M.; Hecht, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13628–13629.
21. Asahina, Y.; Kashiwaki, K. *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1915**, 1293.
22. Lee, S.H.; Son, J.-K.; Jeong, B. S.; Jeong, T.-C.; Chang, H. W.; Lee, E.-S.; Jahng, Y. *Molecules* **2008**, *13*, 272–300.
23. Pendergast, W.; Johnson, J. V.; Dickerson, S. H.; Dev, I. K.; Duch, D. S.; Ferone, R.; Hall, W. R.; Humphreys, J.; Kelly, J. M.; Wilson, D. C. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2279–2291.
24. a) Xia, Y.; Yang, Z.-Y.; Hour, M.-J.; Kuo, S.-C.; Xia, P.; Bastow, K. F.; Nakanishi, Y.; Nampoothiri, P.; Hackl, T.; Hamel, E.; Lee, K.-H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1193–1196. b) Jiang, J. B.; Hesson, D. P.; Dusak, B. A.; Dexter, D. L.; Kang, G. J.; Hamel, E. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1721–1728. c) Cao, S.-L.; Feng, Y.-P.; Jiang, Y.-Y.; Liu, S.-Y.; Ding, G.-Y.; Li, R.-T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1915–1917.
25. a) Alagarsamy, V.; Pathak, U. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 3457–3462. b) Chern, J.-W.; Tao, P.-L.; Wang, K.-C.; Gutcait, A.; Liu, S.-W.; Yen, M.-H.; Chien, S.-L.; Rong, J.-K. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3128–3141.
26. Alagarsamy, V.; Solomon, V. R.; Dhanabal, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 235–241.
27. Malamas, M. S.; Millen, J. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1492–1503.
28. Wolfe, J. F.; Rathman, T. L.; Sleeve, M. C.; Campbell, J. A.; Greenwood, T. D. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 161–166.
29. van Zyl, E. F. *Forensic Sci. Int.* **2001**, *122*, 142–149.
30. a) Xu, L.; Jiang, Y.; Ma, D. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1150–1153. b) Adib, M.; Sheikh, E.; Bijanzadeh, H. R. *Synlett* **2012**, 85–88. c) Romero, A. H.; Salazar, J.; López, S. E. *Synthesis* **2013**, 2043–2050. d) Cheng, R.; Guo, T.; Zhang-Negre, D.; Du, Y.; Zhao, K. *Synthesis* **2013**, 2998–3006. e) Wei, H.; Li, T.; Zhou, Y.; Zhou, L.; Zeng, Q. *Synthesis* **2013**, 3349–3354.
31. Földesi, T.; Dancsó, A.; Simig, G.; Volk, B.; Milen, M. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 6759–6763.
32. Hisano, T. *Org. Prep. Proced. Int.* **1973**, *5*, 145–193.
33. Jahng, K. C.; Kim, S. I.; Kim, D. H.; Seo, C. S.; Son, J.-K.; Lee, S. H.; Lee, E. S.; Jahng, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2008**, *56*, 607–609.
34. Khare, B. N.; Mitra, S. S.; Lengyel, G. *J. Chem. Phys.* **1967**, *47*, 5173–5179.

Synthesis of pyrrolotriazepine derivatives

The 2,3-benzodiazepine ring can be found in pharmacologically active compounds. The most important 2,3-benzodiazepine derivative, tofisopam (**3**, Grandaxin®) is a commercially available non-sedative anxiolytic drug. Numerous 2,3-benzodiazepine derivatives were synthesized, but only nerisopam (**4**) became a

former drug candidate among them. Discovery of GYKI-52466 (**5**) opened a new therapeutic field, because of its AMPA antagonist effect. The AMPA antagonist drugs could be used to prevent brain damage caused by insufficient blood supply. In this field, talampanel (**6**) reached the clinical phase. The 2,3-benzodiazepin-4-ones (**7**, **8**), and its thio analogues (**9**) were also found to be AMPA receptor antagonists with marked anticonvulsant activity. Later, the effect of

introducing a further ring into the 2,3-benzodiazepine skeleton was examined exhaustively. The imidazole-condensed benzodiazepine derivative GYKI-47261 (**10**) showed antiparkinson effect beside the expected AMPA antagonist behaviour. Other derivatives containing an additional triazolone, triazole or tetrazole ring were also found to be potent anticonvulsant agents.

The benzene ring and the five-membered heterocycles having one heteroatom, such as thiophene, furan and pyrrole are bioisosteres to each other. Therefore, replacing the benzene ring to heterocycles, and synthesizing new ring systems are a very interesting and important field in pharmaceutical chemistry.

Benzotriazepines and benzotriazepinone derivatives show various biological activities, for example antipsychotic (**14**), and non-peptide parathyroid hormone receptor antagonists (**16**). In contrast, only a few pyrrole-condensed triazepine derivatives are known in the literature. Compounds **17** and **18** among them could be used in treating of psychotic disorders. For a very long time, only one pyrrolotriazepine compound family (**19**) was generally known, and these derivatives show anxiolytic and anticonvulsant activities. The next group of pyrrolotriazepines (**22**) was synthesized by Balci and co-workers. Beside the synthesis, interesting side-reactions and isomerisations were observed.

In a recent publication, we have described an efficient synthetic route for the preparation of 1-aryl-3*H*-pyrrolo[2,1-*d*][1,2,5] triazepin-4(5*H*)-ones (**32**), a compound family structurally related to 1-aryl-2,3-benzodiazepin-4-ones (**7**, **8**). At the first step in the four-step synthetic route, 2-aroilpyrroles **29** were prepared from pyrrole either using ethyl magnesium bromide and appropriate acyl halides (Method A), or treating with Vilsmeier reagent (Method B). *N*-Alkylation of 2-aroilpyrroles **29** with ethyl 2-bromoacetate led to compounds **30**. Subsequent reaction of esters **30** with hydrazine hydrate gave acyl hydrazides **31**. Ring closure of these latter either under acidic conditions in refluxing ethanol (Method C) or by a propanephosphonic acid anhydride (T3P®) promoted cyclisation (Method D) resulted in pyrrolotriazepinones **32**. Similarly to the 1-aryl-2,3-benzodiazepin-4-ones (**7**, **8**), compounds **32** could also be used to prepare various tricyclic systems.

Compounds **34** exhibiting the new imidazopyrrolotriazepine ring system were prepared from pyrrolotriazepinones **32** in two steps. The nitrogen atom adjacent to the carbonyl group was alkylated with various 2-iodoacetophenones to give the new ketones **33**, in an acetonitrile–dichloromethane mixture using cesium carbonate as the base. Then ring closure of compounds **33** was performed with ammonium acetate in refluxing acetic acid to afford tricyclic compounds **34**.

Compounds **37** containing the new pyrrolotriazolotriazepine ring system were also prepared from pyrrolotriazepinones **32**. The carbonyl group of derivatives **32** was converted into a thiocarbonyl moiety by using Lawesson's reagent in toluene leading to

pyrrolotriazepinethiones **35**. Compounds **37** containing the new pyrrolotriazolotriazepine ring system were then prepared from thiones **35** by treatment with various acyl hydrazides in refluxing butanol (Method A) in medium to excellent yields. In certain cases, an alternate approach proved to be more efficient: formation of the *S*-methyl derivative **36** and subsequent treatment with acyl hydrazides (Method B) afforded target compounds **37**.

Tetrazole derivatives **39** were synthesized from thiones **35** in two steps. At first, compounds **35** were treated with hydrazine hydrate at room temperature in THF, after that, the hydrazones **38** given from this step, were reacted with sodium nitrite in aqueous hydrochloric acid.

Among the tricyclic derivatives prepared by Chimirri and co-workers, triazolone derivatives **11** were the strongest AMPA antagonist compounds. Thus, we considered important to synthesize the pyrrole analogues **40**. According to literature procedures, we tried to prepare target compounds by several methods, but only the use of triphosgene led to the desired products.

Quinazolinone (quinazolin-4(3*H*)-one, **41**) derivatives constitute an important class of natural and synthetic compounds. A number of simple or more complex quinazolinones have been isolated and characterized from various plants, animals and microorganisms. For instance, loutonin A (**42**) extracted from the Chinese medicinal plant *Peganum nigellastrum* showed potent anti-tumor activity. Another important representative of the quinazolinone-type alkaloids is the pentacyclic rutaecarpine (**43**), which was isolated from the dried fruit of *Evodia rutaecarpa*, and used as a remedy for cholera, dysentery and worm infestations. Methaqualone (**44**), a synthetic quinazoline derivative, is a widely used anxiolytic and sedative-hypnotic drug. The immense biological significance of quinazolinones has led to extensive studies towards various possible constructions of this core and the synthesis of new derivatives.

Seeing the importance of this compound family, we aimed to fuse the biologically active quinazolinone moiety with the pyrrolotriazepine skeleton synthesized by us, in order to prepare a new tetracyclic ring system with expected biological activity. To reach our target compounds, we tried out a few modifications of the classic Niementowski reaction, which is known to be an efficient tool to prepare quinazolinone derivatives. Among the starting materials derived from pyrrolotriazepinones **32**, the *S*-methyl derivatives **36** proved to be the suitable compound for our purpose: refluxing with anthralinic acids **45** in acetic acid for 4–8 h resulted in tetracycle **46** in good yields. On the perspective view of compound **46b** co-crystallized with the NMR solvent CDCl₃ in a 1:1 molar ratio, an interesting phenomenon could be seen. the deuterium atom of the chloroform occupies a typical H-bond position. The H-donor properties of chloroform were already studied, however, there are only a few examples described in the literature. Here, the shape and the electron distribution of the molecule make the N(6) atom a good hydrogen acceptor, while the strong electron-withdrawing effect of the three chlorine atoms cause chloroform to be a hydrogen donor.