

Gyógyszerkémiai kutatásaink a nitrogén-hídfős vegyületek körében

HERMECZ István

BME Kihelyezett Gyógyszeripari Tanszék, Sanofi-aventis/Chinoïn, Tó utca 1-5, 1045 Budapest, Magyarország

Tisztelt Akadémikustársaim köszönöm bizalmatokat. *Antus Sándor, Blaskó Gábor és Szántay Csaba* akadémikus uraknak megtisztelő jelölésemet, amely alapján e nagy tekintélyű tudóstársaság, a Magyar Tudományos Akadémia tagjai sorába választott a 180. küldött közgyűlésen, abban az évben, amikor a Chinoïn alapításának 100. évfordulóját ünnepli.¹ Hölgyeim és Uraim! Köszönöm, hogy e szimbolikus nap örömét önökkel megoszthatom.

Székfoglaló előadásomat egykori mentoromnak *Mészáros Zoltánnak*, barátomnak, a Chinoïn volt kutatási igazgatójának ajánlom (1. ábra), akivel több mint húsz évvel ezelőtt az akadémikus választás folyamatát részben már átélhettem.²

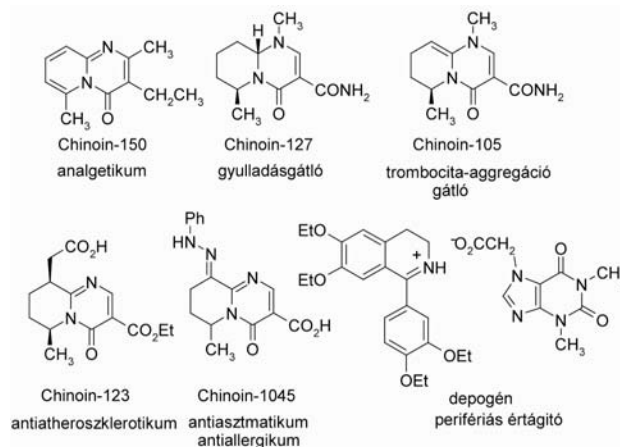


1. Ábra. Mészáros Zoltán a Chinoïn korszerű K+F szervezetének kialakítója.

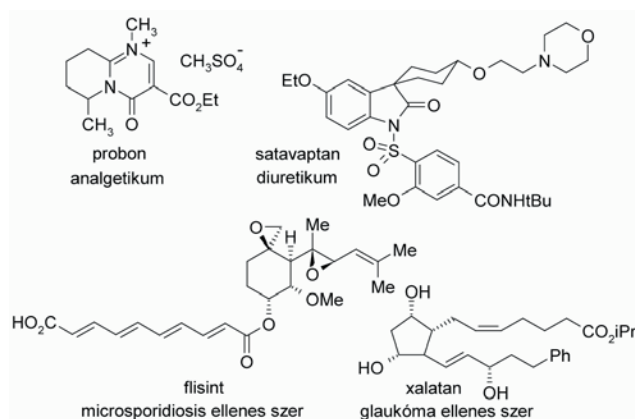
1. Bevezetés

Közös kutatásaink eredménye 6 gyógyszerjelölt (Chinoïn-150,³ Chinoïn-105,⁴ Chinoïn-127,⁵ Chinoïn-123,⁶ Chinoïn-1045,⁷ depogen⁸ (2. ábra) és egy, a gyógyászatba bevezetett analgetikus hatású molekula (probon⁹ 3. ábra). A fentiek kívül a Sanofi vállalatcsoporton belül fejlesztett új hatásmechanizmust képviselő satavaptan¹⁰ diuretikum törzskönyvezés megkezdéséig jutott (3. ábra). E sikerek, kudarcok mellett még 2 molekula vált a mindennapi terápia részévé, amelyek kutatásában, fejlesztésében részt vettem: az AIDS terápiában alkalmazott fumagillin¹¹ hatóanyagú flisint árva gyógyszerként, és a Pharmacia gyógyszer-gyárral együttműködésben fejlesztett, a glaukóma kezelésére áttörő sikerrel bevezetett latanoproszt¹² "blockbuster" molekulaként (3. ábra).

Az MTA Székházban 2010. december 7-én elhangzott székfoglaló előadás szerkesztett változata



2. Ábra. Klinikai vizsgálatokra került gyógyszerjelöltjeink.



3. Ábra. Törzskönyvezésig jutott satavaptan (Sanofi), a gyógyászatba bevezetett probon (Chinoïn), flisint (Sanofi-Synthelabo) és xalatan (Pfizer) készítmények hatóanyagai.

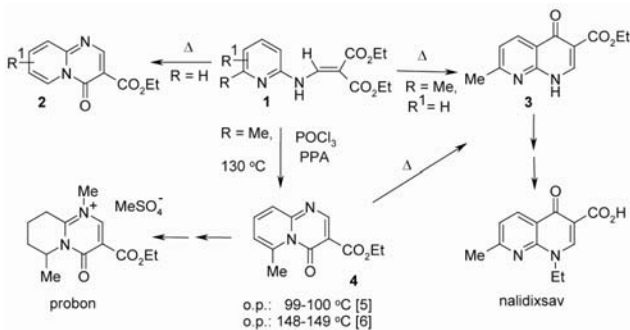
Mészáros Zoltán műegyetemi tanulmányainak befejezése után a központi irányítás a tiszavasvári Alkaloidába helyezte.² A Chinoïnba 1958-ban került, amikor *Mezey Barnát* fejlesztési főmérnöként felhelyezték Budapestre, és magával hozta *Mészárost*, mint a fejlesztés és a kutatás iránt elkötelezett kutatót. A papaverin üzem vezetőjeként, *Issekutz Bélával* együttműködve a papaverin szerkezetmódosításával, annál hatékonyabb perifériás értágítót, az egyik legsikeresebb magyar gyógyszert fejlesztették ki, amely Nospa néven a gyógyszerkincsünk részévé vált.

Diplomamunkámat 1968-ban *Mészáros Zoltán* irányításával készítettem a Chinoïnban a 4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-onok területén, melynek gyógyszerkémiai kutatását ezekben az években kezdte.

2. 3-(2-Piridilamino)akrilátok gyűrűzárása

A hatvanas évek közepén egy újszerkezetű és hatásmechanizmusú antibakteriális vegyület, a nalidixsav robbant be a gyógyszerek közé. A Gram negatív baktériumok által okozott húgyúti fertőzések hatékony kezelésével keltett feltűnést.¹³ A nalidixsav kifejlesztésének előzménye még a negyvenes évek végéig nyúlik vissza. 1948-ban *Lappin* közölte azokat a kísérleteit, amelyekkel megállapította, hogy az **1** 2-piridil-aminometilénmalonátok termikus gyűrűzárása általában a nitrogénhidfős **2** 4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-karboxilátokhoz vezet, kivéve a 6-os helyzetben szubsztituált származékokat, amelyeknél a 6-os helyzetű szubsztituens jelenléte, így a 6-metilszármazéknál is, meggátolja a ciklizációt a szomszédos gyűrűnitrogénen, és így az az aktivált alternatív 3-as helyzetű szénatomon játszódik le **3** 1,8-naftiridin vázas vegyületek képződéséhez vezetve (4. ábra).¹⁴ Mintegy 10 évvel később *Leshner* *N*(1)-etilézés, és észterhidrolízis után jutott a **3** vegyületből az antibakteriális hatású nalidixsavhoz.¹³

Mészáros a gyűrűzárást POCl_3 reagens alkalmazásával kívánta megoldani, hasonlóan a *No-spa* gyártáshoz, ahol ezt a reagenst a *Bischler-Napieralszki* ciklizációnál alkalmazták. A gyűrűzárás végbement, de meglepetésre nem a **3** 1,8-naftiridinszármazék, hanem az irodalmi adatok szerint a nem létképes **4** nitrogénhidfős biciklus képződött (4. ábra). A vegyületet *Knoll József* farmakológus vizsgálta, aki izgatottan hívta fel *Mészáros*ot, mert a vegyület nagyon érdekes farmakológiai hatásokat mutatott.¹⁵ A további években a nitrogén-hidfős vegyületek, köztük a 4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-on származékok, számos farmakológiai aktivitását vizsgáltuk.¹⁶ *Knoll* úgy vélte, hogy érdemes lenne ezeket jobban kivizsgálni, de ehhez egy kicsit több szubsztanciára lenne szüksége.



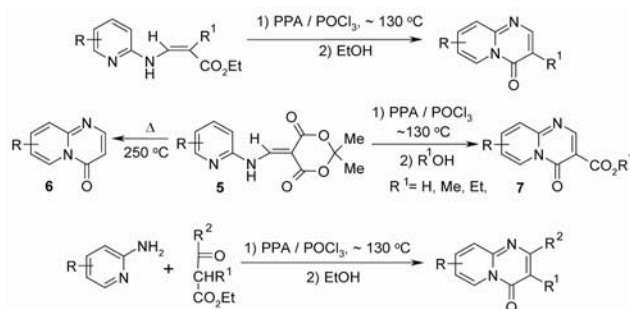
4. Ábra. A nalidixsav és a proben szintézise.

Mészáros megismételte a reakciót laboránsával, *Czibula Irén*nel, és a lelkére kötötte, hogy a POCl_3 -t előbb gondosan desztillálja le. A megismételt reakció sikertelennek bizonyult, nem történt gyűrűzárás. *Mészáros* napokig faggatta *Babikát*, hogy melyik készülékben milyen keverőt választott, hogyan dolgozta fel a reakcióelegyet. Néhány nap múlva *Babikának* eszébe jutott, hogy egy régebben használt nagyobb üveg alján lévő reagenst használt. Ezt elmondta *Mészáros*nak, aki arra gondolt, hogy az üveg nyitogatásakor a reagens nedvességet, vizet szívott, és emiatt részben foszforsavvá hidrolizált. A következő kísérletnél egy kevés vizet is adtak a reakcióelegyhez. A ciklizáció így megint végbe ment. [Később a vizet polifoszforsavval (PPA) helyettesítettük]. A **4** vegyület hidrogénezésével és Me_2SO_4 -

tal történő kvaternerezésével kaptuk a probon néven gyógyszerré vált molekulát (4. ábra).⁹

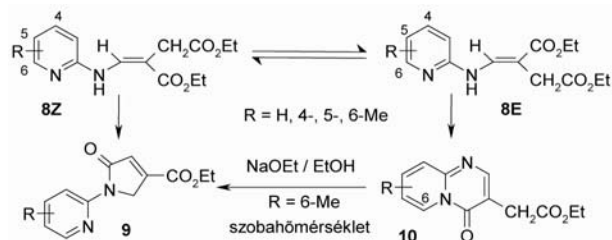
Ha a **4** pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-on termikusan 250 °C-on melegítettük, akkor az a **3** 1,8-naftiridinszármazékká alakult.¹⁷ A felismert új gyűrűtranszformációs reakció alapján több független szabadalmi eljárást dolgoztunk ki a nalidixsav előállítására, amelyeket a *Chinoin* a gyakorlatban is hasznosított.¹⁸

Velünk közel egy időben dél-afrikai kutatók is elvégezték az **1** 2-piridil-aminometilénmalonát 6-metilszármazékának ($\text{R} = \text{Me}$, $\text{R}^1 = \text{H}$) a gyűrűzárását polifoszforsavban.¹⁹ Azt állították, hogy a **4** pirido-pirimidint kapták, de kb 50 °C-kal magasabb olvadáspontot közöltek az általunk kapottnál. Megismételve kísérletüket megállapítottuk, hogy megkaphatták e vegyületet, de a sűrű, mézgaszerű reakcióelegy jégre öntése, és az elegy lúgos semlegesítése során a **4** vegyület hidrolízist szenvedve **1** félsva félészter származékává alakul. E származékot független úton is előállítottuk, amely a szerzők által megadott olvadásponton olvadt.^{9a} Esetünkben a reakcióelegy etanollal történő megbontásakor a **4** vegyület hidrogénklorid sója kristályosan kiválik és szűréssel eltávolítható.



5. Ábra. 4*H*-Pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-on származékok előállítása POCl_3 /PPA rendszerben.

Tisztáztuk, hogy a POCl_3 -PPA rendszerben a POCl_3 csak oldószer szerepét játssza, és a gyűrűzárás a PPA hatására megy végbe.²⁰ Az új ciklizációs módszert sikerrel próbáltuk ki további 4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-onok és analógjaik előállítására részben *Bernáth Gábor* és *Fülöp Ferenc* professzor urakkal közösen (5. ábra).²¹



6. Ábra. A 2-[(2-piridilamino)etilén]szukcinátok gyűrűzárása.

Míg az **5** izopropilidén észter termikusan a **6** 3-helyettesítetlen 4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-onokat adja, addig POCl_3 -PPA rendszerben, attól függően, hogy a reakcióelegyet vízzel, vagy alkohollal bontottuk meg **7** 3-savat ($\text{R}^1 = \text{H}$), vagy az alkalmazott alkoholnak megfelelő észtert ($\text{R}^1 = \text{Me}$, Et) kaptuk. 2- Aminopiridinek helyett sikerrel alkalmaztunk 2- aminopirimidint, 2-aminokinolint, 1-aminoizokinolint,

2-aminotiazolt, 2-aminobenzoxazolt, 2-aminobenzotiazolt, 2-aminoimidazolt is. Viszont a 2-aminopirazin és a 2-aminoxalin alkalmazásakor erős kátrányosodás lépett fel.

A homológ **8** vegyületek alkalmazásával vizsgáltuk, hogy a piridingyűrű 6-os helyzetében jelenlévő metilcsoport kifejt-e valamilyen szterikus árnyékolást a gyűrűnitrogénen történő gyűrűzárásra. A gyűrűzárást 3 körülmény között vizsgáltuk: termikusan 250 °C-on,^{22,23} POCl₃/PPA rendszerben kb. 130 °C-on,^{22,24} és szobahőmérsékleten etanolban NaOEt jelenlétében.^{22,25} Bizonyítottuk, hogy az E és Z geometriai izomeregyensúly az első két gyűrűzárási körülmény között gyorsan beáll, míg etanolban NaOEt jelenlétében a reverzibilis gyűrűzáródás sebességéhez viszonyítva lassabban megy végbe. (Ugyan a gyűrűzárás mechanizmusa a 3 reakciókörülmény között eltérő, de ez nem befolyásolja a vizsgálatok eredményéből levonható következtetéseket.) A vizsgálatokba bevontuk **8** dezmetil és 4-, 5-metil származékait is (6. ábra). Az eredményeket az 1. táblázat mutatja.

1. Táblázat. A **8** 2-[(2-piridilamino)metilén]szukcinátok gyűrűzárása különböző körülmények között.

| | Termikus | | POCl ₃ /PPA | | NaOEt-EtOH | |
|------|------------|------------|------------------------|------------|------------|-----------|
| | 250 °C | | 130 °C | | ~20 °C | |
| | 9 | 10 | 9 | 10 | 9 | 10 |
| H | 28% | 54% | 4% | 82% | 54% | 15% |
| 4-Me | 62% | 21% | 4% | 85% | 55% | 13% |
| 5-Me | 32% | 50% | 4% | 83% | 55% | 11% |
| 6-Me | 36% | 44% | 42% | 40% | 68% | 0% |

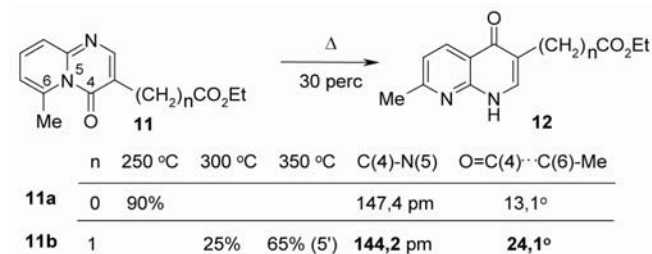
Általában kétféle terméket, **9** pirrolil-piridint és **10** pirido-pirimidint kaptunk. Előbbi a **8** Z geometriai izomerjéből, az utóbbi pedig az E izomerjéből képződik. A kapott eredményekből azt a következtetést vonhattuk le, hogy míg termikusan a 6-os helyzetű metilcsoport szterikusan 250 °C-on nem gátolja a gyűrűnitrogénen történő gyűrűzárást, addig 130 °C-on nehezíti, míg szobahőmérsékleten meggátolja azt. 250 °C-on a két termék arányában talált kisebb különbségeket a metilcsoport elektronos hatásának tudhatjuk be. Ha **10** 6-metilszármazékát szobahőmérsékleten etanolban NaOEt jelenlétében kevertettük rövid idő alatt a **9** pirrolil-piridinné izomerizálódott.^{25a}

A fenti kísérletekből arra a következtetésre jutottunk, hogy **1** 2-piridil-aminometilénmalonát 6-metilszármazékánál (R = Me, R¹ = H) is termikus gyűrűzárás első lépésében **4** pirido-pirimidin képződik, amely a 6 helyzetű metilcsoport szterikus segítségével alakul **3** 1,8-naftiridinné. Az átalakulás hajtó ereje a térközben lévő 6-os helyzetű metilcsoport és 4-es helyzetű karbonilcsoport között fellépő feszültség megszűnése a gyűrűtranszformáció során. Más szavakkal a **4** 4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-on kinetikusan, míg a **3** 1,8-naftiridin termodinamikusan kontrollált termék (4. ábra).

Wentrup és munkatársai hívták fel a figyelmet arra, hogy a 4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-onok "belső savamid" C(4)-N(5) kötéshossza (147-149 pm) jelentősen eltér a mezomer szerkezettel jellemzett átlagos savamid C-N kötéshosszától

(135 pm).²⁶ Az általuk vizsgált származékoknál a C(4)-N(5) kötéshossza, a kettes és hármas helyzetű szubsztituensektől függően, 144 és 149 pm között változott.

Korábban saját vizsgálatainknál hasonló hosszúságú C(4)-N(5) kötést találtunk a **11** 4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-onoknál (7. ábra).^{27,28} Feltűnő, hogy a **11b** acetátnál ez a kötés mintegy 3 pm-rel rövidebb, mint a homológ **11a**-nál. Azaz a **11b** vegyület erősebb C(4)-N(5) kötéssel rendelkezik, mint a **11a**. Míg a 6-helyettesítetlen 4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-on származékoknál a gyűrűatomokhoz kapcsolódó atomok a biciklusos gyűrű síkjában helyezkednek el, addig a **11** 6-metilszármazékoknál, a szterikus zsúfoltság csökkentése érdekében a 6-metilcsoport és a térközeli karbonilcsoport oxigénje ellentétes irányban kitér a biciklusos gyűrű síkjából.²⁸ A O=C(4)···C(6)-Me szerkezeti elem által bezárt torziós szög közel kétszer nagyobb a **11b** acetátnál, mint a hosszabb C(4)-N(5) kötéssel rendelkező **11a** 3-észterszármazékánál.



7. Ábra. 6-Metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-karboxilát (n=0) és -3-acetát (n=1) termikus átalakítása és röntgendiffrakciós egykristály vizsgálatával talált C(4)-N(5) kötéshossz, és a O=C(4)···C(6)-Me torziós szög.

A **11b** acetát nagyobb termikus stabilitását jelezte a **8** (R = 6-Me) szukcinát termikus gyűrűzárása is, ahol **12b** 1,8-naftiridin képződését nem tapasztaltuk (6. ábra), míg **1** (R = Me, R¹ = H) malonát hasonló körülmények között **3** naftiridint adja (4. ábra). Utóbbi gyűrűzárás anyalúgiában **4** pirido-pirimidin kimutatható, amelyet **1** (R = Me, R¹ = H) malonát formájában kinyerve visszavezethetünk a nalidixsav gyártásban.²⁹

Megvalósítottuk a **11** származékok termikus gyűrűtranszformációs reakcióját.^{17a,28} Míg **11a** már 250 °C-on jó hozammal adta **12a** naftiridint, addig várakozásunknak megfelelően, **11b** csak magasabb hőmérsékleten alakult át **12b** naftiridinné (7. ábra).

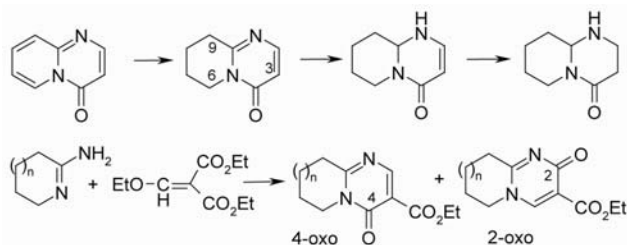
Vizsgálataink során azt is megállapítottuk, hogy ameddig az N(1) atom -CH= csoporttal történő helyettesítésekor (5-szubsztituált kinolizin-4-onok) a termikus gyűrűtranszformáció megvalósítható, addig a hídfontitrogént szénatomra cserélve (5-helyettesített 1,4-dihidrokinolon-4-onok) már nem.³⁰ További vizsgálatokkal és irodalmi példákkal bizonyítottuk, hogy a felismert új gyűrűtranszformáció megvalósítható 5,6-helyzetben gyűrűkondenzált pirimidin-4-on szerkezeti elemet tartalmazó bi- és triciklusos gyűrűrendszerek egész soránál.³¹

A (het)arilamimometilénmalonátok (pl. **1**) gyűrűzárásával foglalkozó irodalomban az 1980-as években, és ezt megelőzően, igen nagyszámú téves közlemény volt található, amely a fentiekben bemutatott általunk felismert új gyűrűtranszformáció reakció ismeretének hiányára volt

visszavezethető. Az ide vonatkozó irodalmat áttanulmányozva a (het)arilamimometilénmalonátok gyűrűzárásának szabályszerűségeit összegeztük.³²

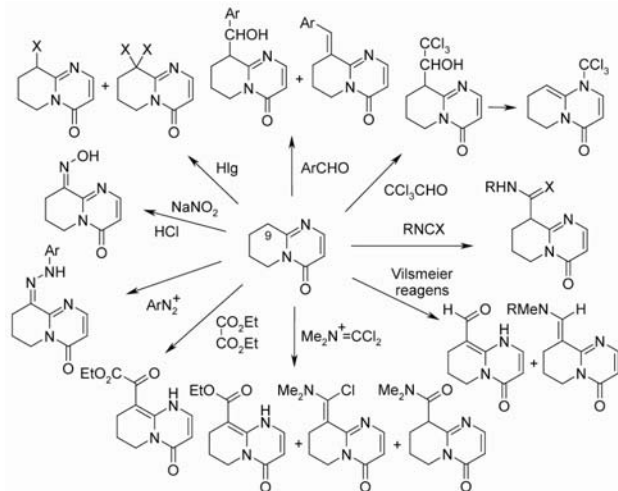
3. 4*H*-Pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-onok tetrahydro- és hexahidroszármazékai

A pirido-pirimidinon váz telítetlen kötéseit fokozatosan telítve tetrahydro-,³³ hexahydro-³⁴ és perhidroszármazékokhoz³⁵ jutottunk (8. ábra). Az előállított származékok jelentős biológiai aktivitást mutattak, ezért Szász György professzor úrral és Takácsné Novák Krisztina professzor asszisztenssel együttműködve szisztematikusan vizsgáltuk a származékok gyógyszereszerű tulajdonságait.³⁶ A legérdekesebb tetrahydrozármazékok előállítására gyűrűs amidinekből kiindulva alternatív előállítást is kidolgoztunk (8. ábra alsó egyenlete).³⁷ E szintézisúton gyűrűhomológokhoz és 2-oxoizomerekhez is eljutottunk. Az aszimmetrikus szénatomot tartalmazó 6-metil-tetrahidropirido-pirimidinonokból kémiai rezolváló ágensekkel Fogassy Elemér professzor úrral optikai aktív származékokat is előállítottunk.³⁸



8. Ábra. 4*H*-Pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-on váz kettős kötéseinek fokozatos telítése és tetrahydro-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-on és 2-oxoizomerjének és ezek homológjainak alternatív előállítása.

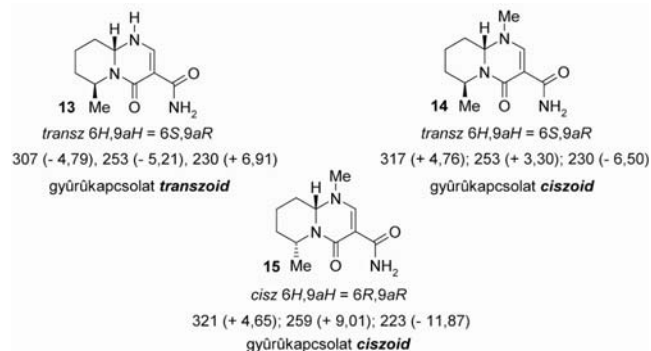
Náray-Szabó Gábor akadémikus úr kvantum kémiai számítások alapján is felhívta figyelmünket arra a tényre, hogy a tetrahydrozármazékok 9-es helyzetben aktív metilénsoportot tartalmaznak.³⁹ E lehetőséget széles körben kiaknáztuk. A 9. ábra sematikusabban ábrázolja az aktív 9-metilénsoport reakcióját különféle elektrofil reagensekkel.⁴⁰ A vizsgált reakciók tanulmányozása során szoros együttműködést alakítottunk ki Bitter István és Tóth Gábor professzor urakkal. A reakciók nagy részét elvégeztük gyűrűhomológokkal, 2-oxoizomerekkel és triciklusos analógokkal is. Részletesen vizsgáltuk a sztereokémiai érdekességeket is.⁴¹



9. Ábra. Aktív metilénsoport tanulmányozott reakciói.

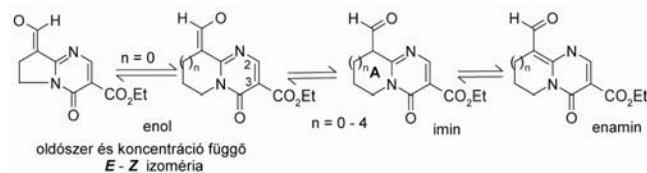
E helyzetbe szubsztituent beépítve az alapvegyületek analgetikus, gyulladásgátló hatása háttérbe szorult és más kedvező (antiateroszklerotikus^{6d} és antiasztmatikus-antiallergiás) hatások váltak kiaknázhatókká.⁴² Utóbbi kutatást a belga UCB kutatóival együttműködve folytattuk.

A 13-15 hexahidro vegyületek optikailag aktív származékainak kiroptikai tulajdonságát vizsgálva Kajtár Márton és Surján Péter professzor urakkal egy érdekes jelenségre figyeltünk fel.^{34b} A C(6)-epimer 14 és 15 *N*-metilszármazékok CD spektruma szinte azonos, míg homokirális 14 és 13 *N*(1)-dezmetilszármazéka közel tükörképi (10. ábra). A nem várt jelenségre a röntgendiffrakciós vizsgálatok adták meg a választ. Míg a 13 dezmetilszármazéknál a piridin- és a pirimidingyűrűk kapcsolódása *transzoid*, addig a 14 és 15 *N*-metilszármazékoknál *ciszoid*, az *N*(1)-metilcsoport és a 9-metilénsoport hidrogénjei között fellépő szterikus kölcsönhatás következtében. Igen intenzív CD jeleket kaptunk, mert a molekulák kromofór rendszere, a [*N*(1)-C(2)H=C(3)H-C(4)=O] molekula részlet királis.



10. Ábra. Sztereoiszomer optikailag aktív 13-15 hexahidro-pirido-pirimidin-4-onok.

A 11. ábrán feltüntetett biciklusos vegyületeknél érdekes gyűrűtagszám függő tautomeriát figyeltünk meg, amelyet részletesen tanulmányoztunk UV, ¹H, ¹³C és ¹⁵N NMR spektroszkópiával Tóth Gábor professzor úrral.⁴³ A vizsgálatokhoz rögzített tautomereket is előállítottunk. Az öttagú homológ (*n* = 0) CDCl₃ oldószerben döntően enol tautomerként fordul elő és oldószer- és koncentrációfüggő E-Z izomeriát figyeltünk meg. A hattagú homológiánál (*n* = 1) az imin tautomer a domináns, de a kiátlagolódott spektrumhoz kb. 11%-ban az enol tautomer is hozzájárul (2. táblázat). A héttagú homológ (*n* = 2) spektrumában megjelenik a nemkonjugált formilcsoport elkülönült jele is, amely domináns tautomer a nyolctagú homológiánál (*n* = 3). A hat-nyolctagú 2-oxoizomerek, gyűrűtagszámtól függetlenül, imin-enamin tautomerek egyensúlyi elegyként fordulnak elő, amely elegyben az enamin tautomer domináns. A jelenséget vizsgáltuk a 2,3-benzológok körében is.⁴⁴

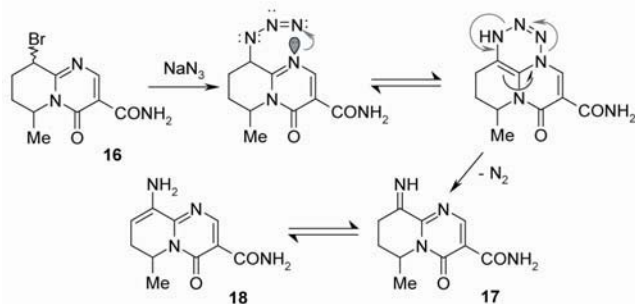


11. Ábra. Homológ biciklusos vegyületek gyűrűtagszám függő tautomeriája.

2. Táblázat. A 11. ábrán feltüntetett homológ biciklusok gyűrűtagszám függő tautomériája CDCl₃ oldószerben.

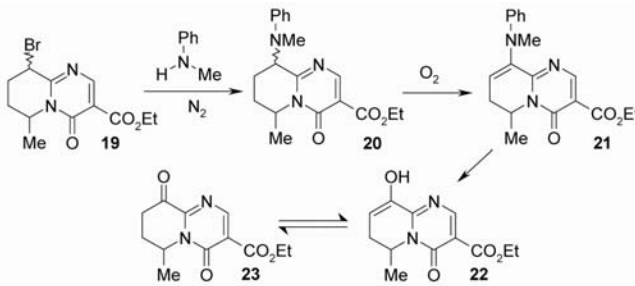
| A gyűrű tagszáma | n | Enol % | Imin % | Enamin % |
|------------------|---|--------|--------|----------|
| öttagú | 0 | ~ 100 | ~ 0 | ~ 0 |
| hattagú | 1 | ~ 11 | ~ 0 | ~ 89 |
| héttagú | 2 | ~ 10 | ~ 15 | ~ 75 |
| nyolctagú | 3 | ~ 2 | ~ 85 | ~ 13 |

4. 9-Bróm-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-onok reakciói N-nukleofilekkel



12. Ábra. A 16 9-bróm-tetrahidro vegyület reakciója NaN₃-dal, a javasolt mechanizmussal.

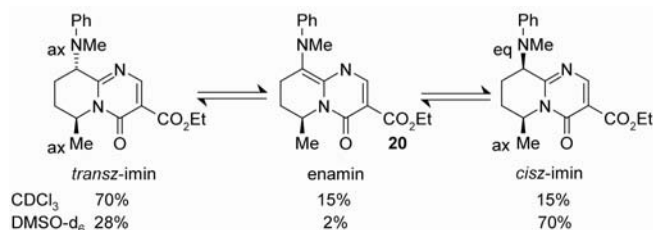
Számos érdekes reakciót valósítottunk meg 9-brom-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-onok és N-nukleofilek reakciójával. A 16 9-brómszármazék epimer elegyét NaN₃-dal reagáltatva a 9-amino-6,7-dihidro tautomer formában stabilis 18 vegyülethez jutottunk. A javasolt mechanizmust a 12. ábra mutatja.⁴⁵



13. Ábra. A 19 9-brom-6-metil-6,7,8,9-tetrahydro-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-karboxilát reakciója N-metil-anilinnal.

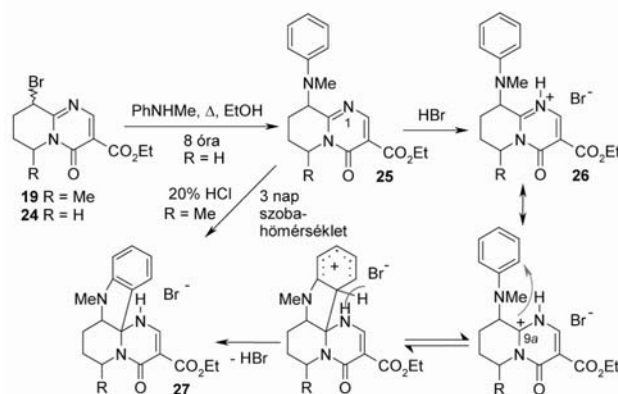
A 19 6-metil-tetrahidro-származékot N-metil-anilinnel reagáltatva ugyancsak egy 6,7-dihidropirido-pirimidint (21) kaptunk.⁴⁶ Azonban, ha a reakciót inert atmoszférában hajtottuk végre, akkor a 20 tetrahidroszármazékot kaptuk, amely a reakcióelegeten történő levegő átbuborékolással 21 dihidroszármazékká oxidálódott (13. ábra). A 21 vegyületből hidrolízissel a 22 9-hidroxi-6,7-dihidro-származékhoz jutottunk, amely oldatban oxo-enol tautomériát mutat.

A 20 9-(N-metil-N-fenilamino)-6-metil-6,7,8,9-tetrahydro-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-karboxilát, hasonlóan egyéb származékaihoz, oldószerfüggő tautomériát mutat (14. ábra).⁴⁷



14. Ábra. A 20 tetrahidroszármazék oldószerfüggő tautomériája.

Ha hasonló reakciót a 24 6-dezmetilszármazékkal hajtottuk végre, akkor meglepetésre 37%-ban 27 (R = H) tetraciklust kaptunk, amelynek szerkezetét egykristály röntgendiffrakciós mérésekkel is bizonyítottuk (15. ábra).⁴⁸

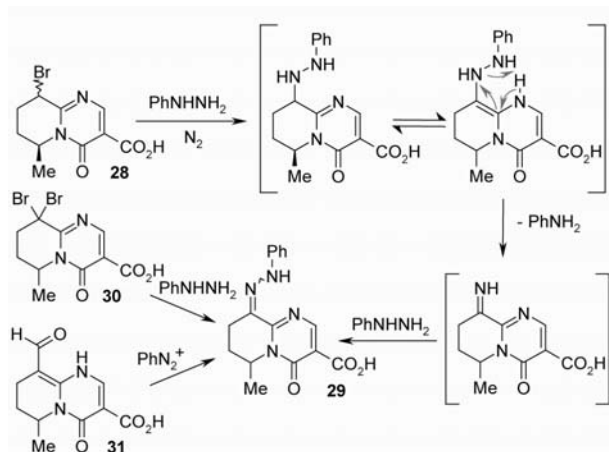


15. Ábra. 9-Bróm-6,7,8,9-tetrahydro-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-karboxilátok és N-metil-anilin reakciójára javasolt mechanizmus.

A 27 (R = H) képződésénél feltételeztük, hogy a brómatom szubsztitúciója során felszabaduló HBr protonálja a 25 (R = H) pirido-pirimidin egyes helyzetű nitrogénatomját, majd 26 elektronhiányos C(9a) atomja elektrofil támadást intéz a fenilgyűrű egyik *ortho* helyzetű szénatomja ellen, majd a képződött σ -komplex proton ledobással stabilizálódva adja a 27 tetraciklust. Azaz 27 tetraciklus savkatalizált folyamatban képződik a 9-(N-metil-N-fenilamino)-6,7,8,9-tetrahydro-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-karboxilátból. A javasolt mechanizmust alátámasztja, hogy 19 6-metil-tetrahidroszármazékból is megkaptuk a 27 (R = Me) tetraciklusos vegyületet, ha 19 vegyületet 20% HCl-t tartalmazó etanolban 3 napig szobahőmérsékleten kevertettük.

A 9-brom-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-onokból hidrazinokkal még inert atmoszférában is az oxidálódott 9-hidrazono-tetrahidro-származékokat kaptunk.³⁸ Így 28 vegyületből fenilhidrazinnal 29 vegyülethez jutottunk. A 28 típusú vegyületek oldatban *E-Z* izomériát mutatnak. A 6,7-dihidro tautomert (en-hidrazin tautoméria) csak a 9-(N²-arilidénhidrazonok)-nál tudtuk kimutatni. 29 képződését a cukorkémiából ismert oszazon-típusú mechanizmussal értelmeztük (16. ábra).⁴⁹

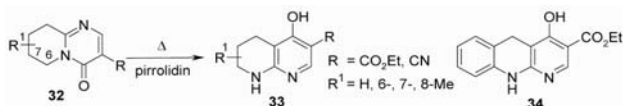
Mivel a hidrazono vegyületek igen kiemelkedő antiasztmatikus-antiallergiás hatást mutattak, a szabadalmi helyzet erősítésére a 29 típusú vegyületeket, gyűrűhomológjait, triciklusos analógjait egyéb utakon is előállítottuk. Így például a 30 dibrom vegyületből hidrazinnal,



16. Ábra. 9-Hidrazono-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-onok előállítása.

a 6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidinokból és a 31 formil- származékokból aril-diazóniumsókkal is megkaptuk.

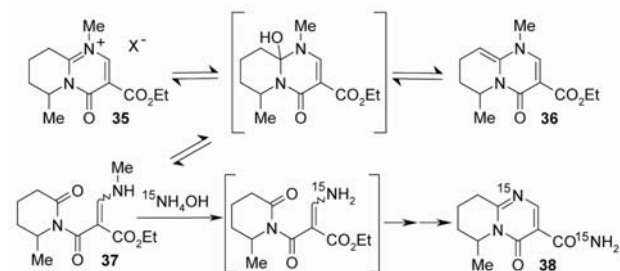
5. Gyűrűtranszformációs reakciók



17. Ábra. A 32 6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-onok bázis katalizálta gyűrűtranszformációja.

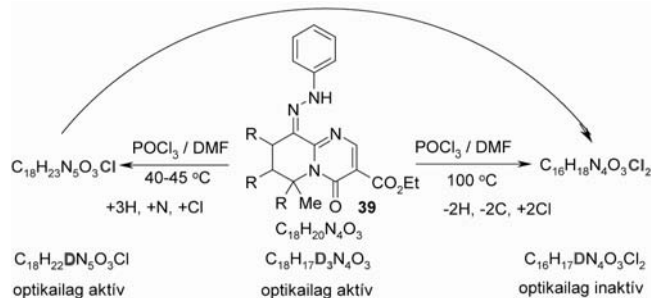
Vizsgálataink során számos új gyűrűtranszformációs reakciót ismertünk fel. Például az aktívabb 9-metilén-csoportot tartalmazó 32 6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-onok bázis katalizálta reakcióban átalakíthatók 33 5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridinekké.⁵⁰ A reakció megvalósítható a 32 (R = CO₂Et) 6,7-benzolójával is (1-oxo-5,6-dihidro-1H-pirimido[1,2-a]kinolin-2-karboxilát), amely 34 triciklusos vegyületet adja (17. ábra).

6,7,8,9-Tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-onok kvaterner sói a 18. ábrán bemutatott tautomer rendszert alkotják.⁵¹ A probonnál a 35 kvaterner só mellett izolálni tudtuk a 36 1,6,7,8-tetrahidro és *E-Z* izomer elegyként a 37 gyűrűnyílt formákat is. A tautóméria jelenségét felhasználtuk az egyes helyzetben ¹⁵N izotópban dúsított származékok előállítására. A 35 kvaterner só ¹⁵N izotópban dúsított vizes ammónium-hidroxid-oldatában degeneratív gyűrűtranszformáció során az izotópjelzett 38 savamiddá alakul, amely kiválik az oldatból.^{34b}



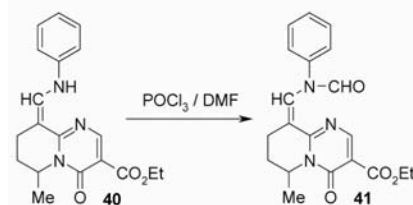
18. Ábra. A 35 típusú tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-on kvaterner sók tautomeriája, és 35 degeneratív gyűrűtranszformációja 38 vegyületté.

A 39 (R = H) fenil-hidrazono-származékot POCl₃/DMF Vilsmeier-Haack reagenssel 100 °C-on melegítve összetett folyamatban két klóratomot tartalmazó C₁₈H₁₈N₄O₃Cl₂ összetételű származékká alakul (19. ábra).⁵² Ha a reakciót 40-45 °C-on végezzük, akkor egy eltérő összetételű, egy klóratomot tartalmazó vegyületet kaptunk, amely összetétele C₁₈H₂₃N₅O₃Cl. Utóbbi 100 °C-on átalakul a két klóratomot tartalmazó származékká. Azaz az alacsonyabb hőmérsékletű reakció során a kiindulási 39 (R = H) összegképlete három hidrogénatommal, egy-egy nitrogénatommal és klóratommal gyarapszik, míg magasabb hőmérsékleten két-két hidrogénatommal és szénatommal csökken, továbbá két klóratommal növekszik.



19. Ábra. A 39 9-fenilhidrazono-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-karboxilát reaktivitásának vizsgálata egy Vilsmeier-Haack reagenssel.

Ha 39 (R = D) trideuteroszármazékával végeztük el a reakciót, akkor mindkét esetben csak egy-egy deutérium atom maradt a molekulában. Ha 39 (R = H) optikailag aktív származékából indultunk ki, az optikai aktivitás még megmaradt az alacsonyabb hőmérsékleten képződött terméknel, míg magasabb hőmérsékleten optikailag inaktív vegyülethez jutottunk.



20. Ábra. A 40 9-(fenilaminometilén)-származék reakciója.

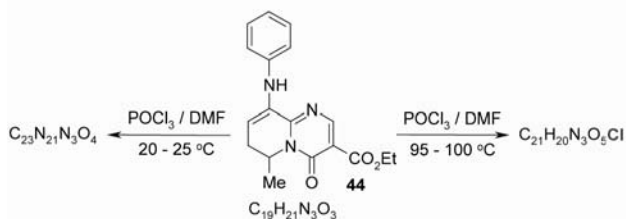
Hasonló átalakulást a 40 9-(fenilamino)metilén-származéknál nem lehetett kiváltani, csak *N*-formileződés történt 41 képződéséhez vezetve. Ez alapján azt feltételeztük, hogy a 36 vegyületnél az *en*-hidrazin tautomer, a 9-fenilhidrazino-6,7-dihidro forma vesz részt a reakció első lépésében. Hasonló tautomer kialakulása nem történik 40 származéknál. Közismert, hogy arilhidrazino vegyületek Fischer-féle indolszintézisnél az említett *en*-hidrazin tautomer vesz részt a reakcióban. Ha 42 származékot Fischer-féle szintézis körülményei között melegítettük 85%-os foszforsavban, akkor a 43 dekarboxileződött indolszármazékhoz jutottunk (21. ábra).

Ezek után vizsgáltuk a dominánsan 6,7-dihidro tautomerként előforduló 44 9-fenilamino-6,7-dihidro-származék viselkedését Vilsmeier-Haack reakcióban. Most is két terméket kaptunk a reakció hőmérsékletétől függően. Alacsonyabb hőmérsékleten végrehajtott reakció során nem épült be klóratom a termékbe.



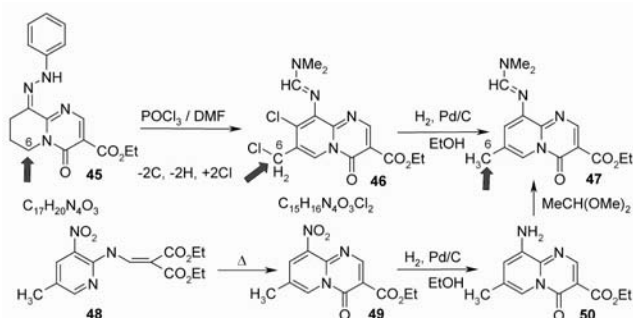
21. Ábra. A **42** 9-fenilhidrazono-származék Fischer-féle átalakítása **43** kondenzált indolszármazékká.

Ez csak magasabb hőmérsékleten történt meg. Az alacsonyabb hőmérsékleten képződött termék itt is átalakítható a magasabb hőmérsékleten kapottá.



22. Ábra. A **44** 9-fenilamino-6,7-dihidro-származék Vilsmeier-Haack reakciója.

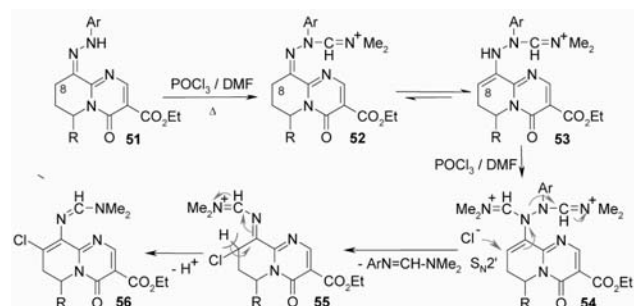
Úgy véltük, ha **45** 6-dezmetilszármazékból indulunk ki, akkor egyszerűbb ^1H NMR spektrumot kaphatunk. A $100\text{ }^\circ\text{C}$ -on végzett reakció terméke az aromás tartományban 3 jelet tartalmazott, szemben a kiindulási **45** spektrumában található hattal. Arra számítottunk, hogy ha katalitikusan hidrogénezzük a terméket, akkor az aromás tartományban megjelenő jelek száma csökkenni fog. A várakozással ellentétben e tartományban eggyel növekedett a jelek száma. Egymással *meta* csatolást mutató 2 dublett jelent meg. Ezek közül a 9 ppm felett jel arra utalt, hogy ez a karbonilcsoporttal szomszédos 6-os helyzetű hidrogénatom lehet és a jele a karbonilcsoport anizotróp hatása miatt tolódott az észlelt tartományba. A spektrumban megjelent egy 3 proton intenzitású szingulett is, amely egy aromás metilcsoport jelenlétére utalt. Alapvetően ezen információk alapján a hidrogénezett termék szerkezetére a pirido-pirimidin gyűrű hetes helyzetében metilcsoportot tartalmazó **47** képletet írtuk fel. A **47** vegyülethez független szintézissel is eljutottunk 2-amino-3-nitro-5-metil-piridinből. A 2-aminopiridinből dietil-(etoximetilén-malonát) reakciójában kapott **48** vegyületet termikusan gyűrűzártuk. A kapott **49** 9-nitroszármazéket Pd katalizátor jelenlétében hidrogéneztük **50** 9-aminoszármazékká (23. ábra).



23. Ábra. A **45** 9-(fenilhidrazino)-6,7,8,9-tetrahidro-4-oxo-4H-pirido-[1,2-a]pirimidin-3-karboxilátból kapott **47** 4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-karboxilát és szerkezetbizonyító szintézise.

Aminocsoport jelenléte megakadályozta a piridingyűrű kettős kötéseinek a telítését, szemben az aminocsoportot nem tartalmazó származékokkal. Az **50** 9-aminoszármazékból kapott termék minden tulajdonságában azonosnak bizonyult a korábban kapottal.^{52a} A gyűrűtranszformációban kapott, 2 klóratomot tartalmazó terméket ^1H NMR spekroma alapján a **46** képlettel jellemeztük, ahol a kettős gyűrű nyolcas helyzetében klóratomot és a hetes helyzetében klórmethylcsoportot tartalmaz. Utóbbi a kiindulási tetrahidroszármazék 6-os helyzetű metilcsoportjával azonos, és egy korábban nem ismert gyűrűtranszformációs reakcióban kerül a hetes helyzetbe.

A **44** 9-fenilamino-6,7-dihidro-származék, továbbá a **39** és **45** 9-fenilhidrazono-6,7,8,9-tetrahidro-származékok reakcióit egybevetve világossá vált, hogy a fenilhidrazono-származékoknál az alacsony hőmérsékleten megfigyelt klóratom beépülés és a magasabb hőmérsékleten megvalósuló gyűrűtranszformációs folyamat egymástól független.

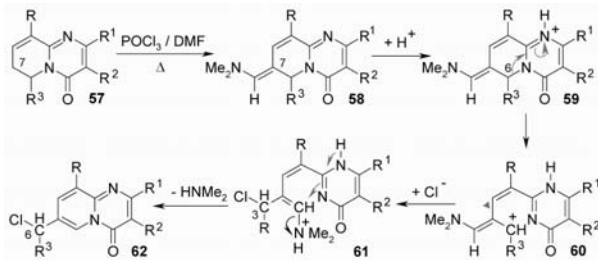


24. Ábra. A klóratom beépülés javasolt mechanizmusa az **51** 9-arylhidrazono-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-onoknál.

A 9-fenilhidrazono-6,7,8,9-tetrahidro-származékoknál az alacsony hőmérsékleten történő klóratom beépülést a 24. ábra szerint értelmeztük. A Vilsmeier-Haack reagens már alacsony hőmérsékleten is könnyen reagál az **51** hidrazonocsoportjának NH egységével. Az így elektronvonzóbbá vált 9-es szubsztituens eltolja a 6,7,8,9-tetrahidro \rightleftharpoons 6,7-dihidro tautomer egyensúlyt ($52 \rightleftharpoons 53$, *en-hidrazin* tautomeria) az utóbbi felé. Ezt korábban tapasztaltuk a 9-benzilidénhidrazono-tetrahidro-származékoknál, ha a fenilgyűrű *para* helyzetében nitrocsoport volt.⁵³ Az **53** vegyületben megjelenő NH csoport azonnal reagál a feleslegben lévő Vilsmeier-Haack reagenssel. A képződött **54** dikationban a nyolcas enamín helyzetű szénatom $[\text{C}(8)=\text{C}(9)\text{-NH}]$ egység] olymértékben elszegényedik elektronokban, hogy könnyen támadhatóvá válik a jelenlévő klóranionnal. Ennek során a klóratom $\text{S}_{\text{N}}2'$ folyamatban, folytonos elektroneltolás során beépül a nyolcas helyzetbe, miközben ArN-CH=NMe_2 vegyület távozik a molekulából. A képződött **55** származék proton ledobással stabilizálódva alakul az **56** 9-[(dimetil-amino-metilén)amino]-6,7-dihidro-származékká.

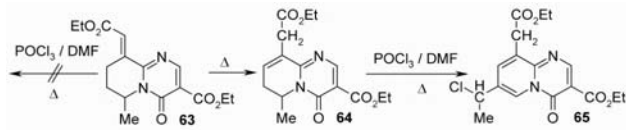
A fenti megfigyelésekkel összhangban az **57** 6,7-dihidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-onok magasabb hőmérsékleten lejátszódó degeneratív gyűrűtranszformációjára a 25. ábrán látható mechanizmust javasoltuk. A reaktív allil-helyzetű 7-metilcsoport könnyen reagál Vilsmeier-Haack reagenssel az **58** 7-dimetilaminometilén-származéket adva. A reakcióban keletkező HCl protonálja a biciklus egyes helyzetű nitrogénatomját és magasabb hőmérsékleten az **59** ső az ábrán jelzett elektroneltolás során a gyűrűnyílt **60**

karboniumionná alakul. Ha optikailag aktív 6-szubsztituált vegyületből indultunk ki, akkor ebben a lépésben veszítjük el az optikai aktivitást. A C(6)-C(7) egyes kötési körüli rotáció után a protonált dimetilamino-csoport a korábban jelzett elektroneltolódással ellentétes folyamatot indukál, amely során az egyes helyzetű nitrogénatom deprotonálódik, miközben HNMe₂ távozása mellett új kötés létrejöttével ismét kialakul a 4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-on váz.



25. Ábra. A javasolt reakciómechanizmus az 57 6,7-dihidro-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-onok degeneratív gyűrűtranszformációjára.

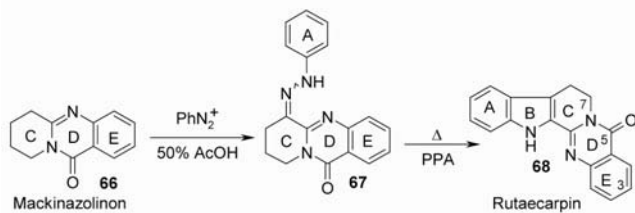
További kísérlet is bizonyította, hogy a felismert új gyűrűtranszformációs reakció a 6,7-dihidro-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-onokra jellemző. Míg a 63 tetrahidroszarmazék gyűrűtranszformációját nem tudtuk kiváltani 100 °C-on, mert a kettős kötés izomerizációja csak 200 °C-on történik meg, addig a termikus körülmények között kapott 64 dihidroszarmazéknál a reakció lejátszódott (26. ábra).



26. Ábra. A 64 3-etoxikarbonil-4-oxo-6,7-dihidro-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-9-acetát reakciója egy Vilsmeier-Haack reagenssel.

Az aktív metilencsoport reaktivitásának kiaknázásával a korábbi szintéziseknél egy egyszerűbb, igen jó hozamú totálszintézist valósítottunk meg a kínai népgyógyászatból ismert 68 rutaecarpin alkaloidnak az ugyancsak alkaloid 66 mackinazolinnal kiindulva (27. ábra).^{54a} A 67 vegyület fenilhidrazino-csoportját a korábban ismert utakon alakítottuk ki a 66 származék aktív metilencsoportján.⁵⁵

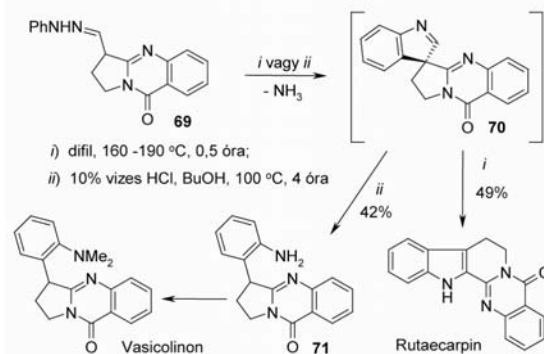
A rutaecarpinnak számos érdekes biokémiai és farmakológiai hatását írták le,⁵⁶ ezért eljárásunkat kiterjesztettük E gyűrűben 1,2,3,4-tetrahidro, debenzo, C gyűrűben homológ, oxocsoport helyzetében izomer, A és C gyűrűkben szubsztituált származékainak, C gyűrűben nyitott, 3-aza, 7-aza és 5-szulfá analógok előállítására is.^{54b-1}



27. Ábra. A kínai népgyógyászatból ismert 68 rutaecarpin alkaloid előállítása a 66 mackinazolinnal kiindulva.

A rutaecarpin alkaloidhoz eljutottunk a dezoxivasicinon alkaloidból előállított 69 6-(fenilhidrazino-metil)dezoxivasi-

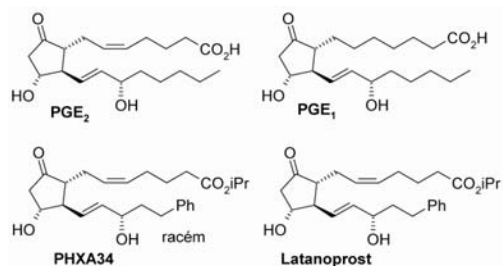
cinonból is termikus úton. Ha 69 származékot savas közegben melegítettük, akkor a 71 6-(2-aminofenil)-származékot kaptuk, amely egyszerűen átalakítható vasicolinon alkaloiddá 37%-os vizes formaldehiddel reagáltatva NaBH₃CN jelenlétében szobahőmérsékleten.⁵⁷ Mindkét reakciókörülmény között első lépésben NH₃ kilépéssel a 70 spirociklus képződik, amely az alkalmazott reakciókörülmények között egy gyűrűbővülési, vagy egy retro-aldol reakció során alakul át rutaecarpinná, vagy a 71 triciklussá.



28. Ábra. A rutaecarpin és 71 triciklus előállítása 69 gyűrűtranszformációs reakciójával.

6. Prostaglandinok ipari totálszintézise

A Chinoin Szántay Csaba javaslata alapján az 1970-es évek elején Mészáros vezetésével valósította meg a „high tech” elemeket is igénylő, endogén PGF_{2α} totálszintézisét. A PGF_{2α}-t túlnyomóan a nagyüzemi állattartásban alkalmazták szinkronizálásra. A nyolcvanas évek végén, a váltózó gazdasági körülmények között Szabó Tiborral elhatároztuk a prosztoglandin portfólió kiterjesztését humán terápiában alkalmazott vegyületekre.⁵⁸ Ezt sikerrel valósítottuk meg a PGE_{2α} gyártástechnológia átültetésével PGE₂ szintézisére, majd a PGE₂ adott intermedierjében a felső lánc kettős kötésének szelektív katalitikus hidrogénezésével PGE₁ gyártására.⁵⁹ A nyolcvanas évek végén a Pharmacia kutatói megkeresték a Chinoint azzal, hogy vállalkoznánk-e az antiglaukóma hatású PHXA34 jelű racém prosztoglandin eljárásának üzemeltetésére és gyártására. A megbeszélés során örömmel vették javaslatunkat, hogy inkább az egységes, optikailag aktív formát, később latanoprost névvel jelzett vegyület szintézisét valósítsuk meg.¹²



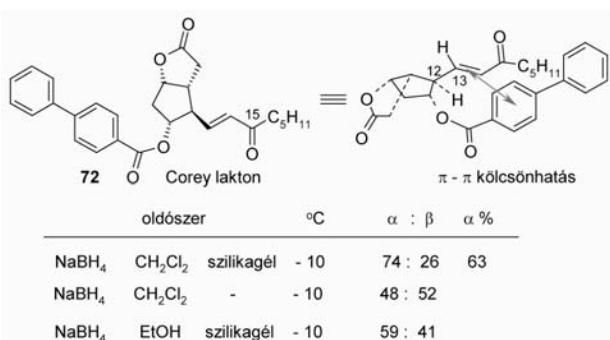
29. Ábra. Humán terápiába bevezetett prosztoglandinok ipari totálszintézisének megvalósítása.

Ez nagymértékben megkönnyítette a készítmény törzskönyvezését. A hazánkban is bevezetett latanoprost hatóanyagú xalatan világgforgalma rövidesen meghaladta az évi 1,5 milliárd dollárt. A xalatan 1990-es évek elején

történt piaci bevezetések az együttműködés kezdetekor még független Chinoin és Pharmacia már az európai Sanofi, illetve az amerikai Pfizer globális gyógyszeróriások részeként működnek.

E fejlesztések eredményeként, illetve folytatásaként a Prostaglandin Üzletág a nyolcvanas évek évi 0,5 millió dolláros árbevétele a 1990-es évek végére 15 millió dollárra, napjainkban 30 millió dollárra növekedett. Az árbevétel mintegy hatvanszorosára növekedését a termelői létszám kb. ötszörös növekedése kísérte.

Új termékek kifejlesztése mellett foglalkoztunk a meglévő gyártástechnológiák fejlesztésével is. Gazdaságosabb eljárást dolgoztunk ki a PGE_{2α} trometamin-sójának előállítására és izolálására.⁶⁰ A prosztoglandinok gyártásának önköltségét, a reakcióbiztonságot jelentősen befolyásolta a prosztoglandin szintézis egyik kulcs lépésének, a **72** lakton sztereoselektív redukciójára kidolgozott eljárásunk.



30. Ábra. A **72** Corey lakton sztereoselektív redukciójának megvalósítása szilikagél jelenlétében.

Corey vizsgálta részletesen a **72** lakton sztereoselektív redukcióját.⁶¹ Kedvező 15α-OH és 15β-OH arányt többek mellett a levegőre és nedvességre igen érzékeny, rendkívül gyúlékony L-Selectriddel -78 °C -130 °C közötti hőmérsékleten pl. a tűzveszélyes tetrahydrofuran és dietil-éter elegyében tudta megvalósítani. Az elért szelektivitásban meghatározó szerepe van a redukáló ágens mellett, a prosztoglandin számozás szerinti 11-es helyzetű 4-fenil-benzoil védőcsoportnak. A védőcsoport benzoilcsoportjának π felhője az alsó lánc kettős kötés π elektronjaival π-π kölcsönhatást létesítve leárnyékolja a karbonilcsoport egyik oldalát, ezáltal kedvezményezettebbé teszi a 15α-OH izomer képződését (30. ábra). Az eljárás multi-kg-os megvalósításánál L-Selectriddel történő redukció során -130 °C-on a gyakorlatban 76 : 24 arányt tudtunk elérni.

Egy véletlen megfigyelésnek köszönhetően a **72** lakton sztereoselektív redukcióját szobahőmérsékleten szilikagél jelenlétében NaBH₄-del halogénezett oldószerben hasonló szelektivitással tudtuk megvalósítani (30. ábra).⁶² Ha a reakciót szilikagél jelenléte nélkül, vagy polárosabb oldószerben – pl. etanolban, amely jelentősen befolyásolja, gyengíti a szilikagél felületén történő kötődést – végeztük, alig tapasztaltunk sztereoselektivitást.

A jelentős energiaköltség megtakarítása mellett (-130 °C-ra történő hűtés és ennek biztosítása a redukció során) a redukcióhoz alkalmazott reagensek és oldószerk anyagköltségét is mintegy tizedére tudtuk csökkenteni az

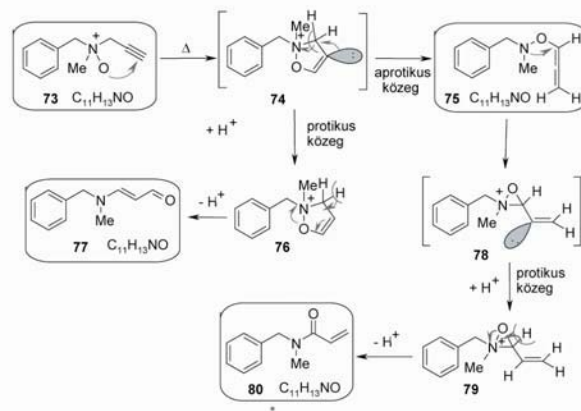
eljárás biztonságának nagymértékű növelésével egy időben (3. táblázat).

3. Táblázat. A **72** lakton redukciójának költsége L-Selectrid és NaBH₄ alkalmazásakor.

| | L-Selectrid-del-130 °C-on | | NaBH ₄ -del 10 °C-on | |
|----------------------------|---------------------------|---------|---------------------------------|--------------|
| | kg | Ft / kg | kg | Ft / kg |
| N ₂ | 107 | 1720 | CH ₂ Cl ₂ | 64 3600 |
| THF | 7 | 5830 | szilikagél | 0,5 300 |
| Et ₂ O | 15 | 13670 | NaBH ₄ | 0,35 2150 |
| L-Selectrid | 5 | 25750 | | |
| Redal | 0,6 | 4540 | | |
| Összes anyagköltség | 51 510 | | | 6 050 |

7. *terc*-Propargil-amin-*N*-oxidok átrendeződési reakciói

Az egyik legsikeresebb eredeti magyar készítmény, a Parkinson kór kezelésében új terápiás lehetőséget kínáló, első szelektív MAO B gátló vegyület a selegilin (deprenil).⁶³ Az *N*-oxid metabolit⁶⁴ viselkedésének vizsgálatokor két új átrendeződési reakciót ismertünk fel. Jól ismert a *tercier*-propargil-amin-*N*-oxidok Meisenheimer típusú [2,3]-szigmatrop átrendeződése, amely során aprotikus közegben melegítve **75** típusú *O*-propándienil-hidroxilammná alakulnak.⁶⁵



31. Ábra. A **73** pargilin-*N*-oxid oldószerfüggő átrendeződése.

A **73** pargilin-*N*-oxidot protikus közegben melegítve (vizes közegben, alkoholokban) két, a kiindulási **73** és a **75** Meisenheimer termékkel azonos összegképletű vegyületet, a **77** enamino-aldehidet és a **80** akrilamidot izoláltunk.⁶⁶ Ezek szerkezetét spektroszkópiai vizsgálatokon kívül független szintézisekkel is igazoltuk. Részletes kinetikai, izotópjelzett vizsgálatokkal és kvantumkémiai számításokkal is alátámasztottuk, hogy a **75** és **77** termékek egy közös **74** gyűrűs köztiterméken keresztül képződnek. Aprotikus közegben **74** a jelzett elektroneltolódások eredményeként **75** termékké alakul. Protikus közegben **74** protonálódva **76** köztiterméké adja, amely proton ledobással és elektroneltolódással alakul **77** enamino-aldehiddé. A **80** akrilamid **75** *O*-propándienil-hidroxilaminból képződik. A nitrogénatom magános elektronpárja által indított támadás során **78** alakul

ki, amely protonálódással 79 oxaziridinné alakul, amelyből deprotonálódást kísérő elektroneltolódással keletkezik a 80 akrilamid.

Köszönetnyilvánítás

Mind a mai napig megkülönböztetett hálával és tisztelettel gondolok egykori mentoromra, *Mészáros Zoltánra*, aki mellett az egyetemi diplomamunkám elkészítésétől kezdve a gyógyszerkutatás és gyógyszerfejlesztés sok kihívást és talán még több kudarcot tartogató, mégis lenyűgöző, egyben felemelő tevékenységével megismerkedhettem, és annak számos fortélyát elsajátíthattam. Szerencsésnek tartom magamat, hogy eddigi kutatómunkám során sok kiváló hazai és külföldi tudományos műhely és kutatócsoport elmélyült tevékenységébe tekinthettem be a kialakított, sokszor évtizedeken átnyúló együttműködéseink során. E munkák nem várt gyümölcse az a számtalan elmélyült, értékes baráti kapcsolat, amelyekkel gazdagodhattam. Egykori és jelenlegi közvetlen kollégáim fáradtságot nem ismerő önzetlen munkája jelentős mértékben járult hozzá az itt bemutatott eredményekhez. Köszönettel tartozom nem várt meglepő felismeréseikért, értékes gondolataikért, amelyeket szakmai diskusszióink során megosztottak, és döntően hozzájárulva ahhoz, hogy a helyes megoldást megtaláljuk. Nevüket az irodalomjegyzék tartalmazza.

Hivatkozások

1. Hermecz, I. *Természet Világa* **2010**, 546-549.
2. Kovács, G. *Esti beszélgetés. Magyar gyógyszerkutatók portréi*; Takácsné Novák, K.; Hermecz, I. szerkesztők; MTA Gyógyszerkémiai és Gyógyszertechnológiai Munkabizottsága: Budapest, **2005**; 121-136 old.
3. a) Jemnitz, K.; Dénes, G.; Vargay, Z.; Hermecz, I. *Acta Pharm. Hung. Suppl.* **1989**, 59, S54-S58. b) Jemnitz, K.; Dénes, G.; Vargay, Z. *Xenobiotica* **1990**, 20, 19-29.
4. a) Hermecz, I.; Engler, J.; Mészáros, Z.; Tóth, G. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 1337-1338. b) Mészáros, Z.; Hermecz, I.; Knoll, J.; Szentmiklósi, P.; Horváth, Á.; Virág, S.; Vasvári-Debrecezy, L.; Dávid, Á. 173,438 lajstromszámú magyar szabadalom (ekvivalens további 42 külföldi szabadalommal).
5. a) Gergely-Zobin, Á.; Szász, Gy.; Hermecz, I. *Acta Pharm. Hung.* **1983**, 53, 222-228. b) Knoll, J.; Gyires, K.; Hermecz, I. *Drugs Exptl. Clin. Res.* **1987**, 13, 253-258. c) Gyires, K.; Hermecz, I.; Knoll, J. *In New Pharmacology of Ulcer Disease*; Szabó, S.; Mózsik, Gy. Eds.; Elsevier: New York **1987**, pp 488-504. d) Gyires, K.; Hermecz, I.; Knoll, J. *In Ulcer Disease: New Aspects of Pathogenesis and Pharmacology*; Szabó, S.; Pfeiffer, C. J. Eds.; CRC Press, Inc.: Boca Raton, Florida, **1989**, pp 381-391. e) Gyires, K.; Knoll, J.; Hermecz, I. *Acta Physiolog. Hung.* **1989**, 73, 149-154. f) Rózsa, I.; Kapui, Z.; Szécsi, T.; Hermecz, I.; Blaskó, Gy. *Arzneim.-Forsch.* **1989**, 39, 686-689. g) Kapui, Z.; Boér, K.; Hermecz, I.; Gyires, K. *Acta Physiol. Hung.* **1992**, 80, 237-245. h) Mészáros, Z.; Knoll, J.; Szentmiklósi, P.; Hermecz, I.; Horváth, Á.; Nagy, G.; Virág, S.; Vasvári-Debrecezy, L.; Dávid, Á. 174,901 lajstromszámú magyar szabadalom (29 külföldi szabadalommal ekvivalens). i) Mészáros, Z.; Knoll, J.; Hermecz, I.; Szentmiklósi, P.; Horváth, Á.; Vasvári-Debrecezy, L.; Kovács, G.; Gyires, K.; Virág, S. 182,569 számú európa szabadalom (további 4 külföldi szabadalommal ekvivalens).
6. a) Mészáros, Z.; Virág, S.; Hermecz, I. *Orvosi Közlemények* **1975**, 4-17. b) Ecsedi, G.; Hermecz, I.; Virág, S. *Magy. Kém. Lapja* **1978**, 33, 545-548. c) Ecsedi, G.; Hermecz, I.; Virág, S. *Acta Pharm. Hung.* **1978**, 48, S40-S44. d) Hermecz, I.; Mészáros, Z.; Vasvári-Debrecezy, L.; Horváth, Á.; Virág, S.; Sipos, J. *Arzneim.-Forsch.* **1979**, 29, 1833-1835. e) Hermecz, I.; Mészáros, Z.; Virág, S.; Vasvári-Debrecezy, L.; Horváth, Á.; Knoll, J.; Sebestyén, Gy.; Dávid, Á. 174,693 lajstromszámú magyar szabadalom (29 külföldi szabadalommal ekvivalens).
7. DeVos, C.; Dessy, F.; Hermecz, I.; Mészáros, Z.; Breining, T. *Int. Archs. Allergy Appl. Immun.* **1982**, 67, 362-368. 8. a) Kapui, Z.; Hermecz, I.; Sarkadi, B.; Szentmiklósi, P.; Tardos, L. *A keringésfarmakológiai kutatások újabb eredményei*; Szabó, Zs. J.; Szentmiklósi, A. J., szerkesztők; DOTE: Debrecen, **1991**, 247-264. b) Kapui, Z.; Hermecz, I.; Sarkadi, B.; Szentmiklósi, P.; Tardos, L.; Blaskó, Gy. *Thrombosis Res., Pentoxifylline Deriv.* **1992**, 66, 693-706. c) Böcskei, Zs.; Simon, K.; Friesz, A.; Hermecz, I. *Acta Crystallogr. C* **1995**, C51, 1587-1590. d) Böcskei, Zs.; Simon, K.; Friesz, A.; Menyhárd, D.; Tuza, T.; Hermecz, I. *Acta Pharm. Hung.* **1999**, 69, 24-29. e) Szentmiklósi, P.; Hermecz, I.; Mészáros, Z.; Tardos, L.; Erdélyi, I.; Dávid, Á.; Vasvári-Debrecezy, L.; Horváth, Á. 167,246 lajstromszámú magyar szabadalom. (8 külföldi szabadalommal ekvivalens). f) Szentmiklósi, P.; Hermecz, I.; Mészáros, Z.; Tardos, L.; Marton, J.; Vasvári-Debrecezy, L.; Horváth, Á.; Mármárosi, T.-né. 197,207 lajstromszámú magyar szabadalom (6 külföldi szabadalommal ekvivalens). g) Kapui, Z.; Hermecz, I.; Tardos, L.; Mármárosi, T.-né; Vasvári-Debrecezy, L.; Horváth, Á. 513,997 számú európa szabadalom (további 8 külföldi szabadalommal ekvivalens).
9. a) Mészáros, Z.; Knoll, J.; Szentmiklósi, P.; Dávid, Á.; Horváth, G.; Hermecz, I. *Arzneim. Forsch.* **1972**, 22, 815-829. b) Halász-Ignáth, Zs.; Szász, Gy.; Hermecz, I.; Kökösi, J. *Acta Pharm. Hung.* **1981**, 51, 149-153. c) Turcsán, I.; Hermecz, I.; Kőszegi, S.; Jelinek, I.; Császár, J.; Somfai, É. 171,091 lajstromszámú magyar szabadalom.
10. Hermecz, I.; Sánta-Csutor, A.; Gönczi, Cs.; Héja, G.; Csikós, É.; Simon, K.; Smelkó-Esek, Á.; Podányi, B. *Pure Appl. Chem.* **2001**, 73, 1401-1409.
11. a) Halász, J.; Podányi, B.; Vasvári-Debrecezy, L.; Szabó, A.; Hajdú, F.; Böcskei, Zs.; Hegedűs-Vajda, J.; Györbíró, A.; Hermecz, I. *Tetrahedron* **2000**, 56, 10081-10085. b) Ágner, G.; Györbíró, A.; Valkó, I.; Vasvári-Debrecezy, L.; Farkas, Gy.; Halász, J.; Podányi, B.; Brlik, J.; Simon, K.; Hermecz, I. *Acta Pharm. Hung.* **2003**, 73, 41-45. c) Vasvári-Debrecezy, L.; Szabó, A.; Hermecz, I.; Farkas, Gy.; Györbíró, A.; Simon, K. 1,230,238 számú európa szabadalom (további 8 külföldi szabadalommal ekvivalens).
12. Hermecz, I.; Ivanics, J.; Szabó, T.; Dalmadi, Gy.; Ivanics, J.-né; Kovács, G.-né. 212,570 lajstromszámú magyar szabadalom (22 külföldi szabadalommal ekvivalens).
13. Leshner, G. Y.; Froehlich, E. J.; Gruett, M. D.; Bailey, J. H.; Brundage, R. P. *J. Med. Chem.* **1962**, 5, 1063-1065.
14. Lappin, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 3348-3350.
15. Mészáros, Z.; Hermecz, I.; Vasvári-Debrecezy, L.; Horváth, Á.; Dávid, Á.; Horváth, G.; Dvortsák, P.; Pongor-Csákvári, M.; Kovács-Mindler, V. *Magy. Kém. Lapja* **1976**, 31, 281-292.
16. a) Gyires, K.; Hermecz, I.; Knoll, J. *Proc. 4th Cong. Hung. Pharm. Soc.* **1985**, 3, 473-479. b) Hermecz, I.; Vasvári-Debrecezy, L.; Horváth, Á.; Balogh, M.; Kökösi, J.; DeVos, C.; Rodriguez, L. *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 1543-1549. c) Knoll, J.; Gyires, K.; Hermecz, I. *Drugs Exptl. Clin. Res.* **1987**, 13, 253-258. d) Hermecz, I.; Mészáros, Z. *Med. Res. Rev.* **1988**, 8, 203-230. e) Hermecz, I.; Sipos, J.; Vasvári-Debrecezy, L.; Gyires, K.; Kapui, Z. *Acta Physiolog. Hung.*, **1992**, 80, 225-235. f) Kapui, Z.; Boér, K.; Hermecz, I.; Gyires, K. *Acta Physiolog. Hung.* **1992**, 80, 237-245. g) Mészáros, Z.; Knoll, J.; Szentmiklósi, P.; Hermecz, I. 168,013 lajstromszámú magyar szabadalom (18 külföldi szabadalommal ekvivalens). h) Mészáros, Z.; Knoll, J.; Szentmiklósi, P.; Hermecz, I.; Horváth, Á.; Nagy, G.; Virág, S.; Vasvári-Debrecezy, L.;

- Dávid, Á. 174,901 lajstromszámú magyar szabadalom (30 külföldi szabadalommal ekvivalens). i) Mészáros, Z.; Knoll, J.; Szentmiklósi, P.; Hermecz, I.; Horváth, Á.; Vasvári-Debrecezy, L.; Szűts, T. 175,065 lajstromszámú magyar szabadalom (9 külföldi szabadalommal ekvivalens). j) Hermecz, I.; Vasvári-Debrecezy, L.; Horváth, Á.; Breining, T.; Kökösi, J.; Virág, S. 191,192 lajstromszámú magyar szabadalom (15 külföldi szabadalommal ekvivalens). k) Hermecz, I.; Knoll, J.; Vasvári-Debrecezy, L.; Gyires, K.; Sipos, J.; Horváth, Á.; Tardos, L.; Balogh, M. 201,551 lajstromszámú magyar szabadalom (22 külföldi szabadalommal ekvivalens). l) Hermecz, I.; Knoll, J.; Sipos, J.; Gyires, K.; Horváth, Á.; Vasvári-Debrecezy, L.; Tardos, L.; Balogh, M.; Kapui, Z.; Papp, I. 209,793 lajstromszámú magyar szabadalom (20 külföldi szabadalommal ekvivalens). m) Hermecz, I.; Knoll, J.; Sipos, J.; Gyires, K.; Horváth, Á.; Vasvári-Debrecezy, L.; Tardos, L.; Balogh, M.; Kapui, Z.; Papp, I. 211,903 lajstromszámú magyar szabadalom. n) Hermecz, I.; Sipos, J.; Vasvári-Debrecezy, L.; Kapui, Z.; Balogh, M.; Keresztúri, G.; Horváth, Á.; Pajor, A.; Boér, K. WO 93/16076 számú PCT szabadalom (további 4 külföldi szabadalommal ekvivalens).
17. a) Mészáros, Z.; Hermecz, I. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 1019-1020. b) Mészáros, Z.; Hermecz, I.; Horváth, Á.; Kovács-Mindler, V.; Pongor-Csákvári, M.; Vasvári-Debrecezy, L.; Dávid, Á.; Horváth, G. 165,405 lajstromszámú magyar szabadalom (12 külföldi szabadalommal ekvivalens).
 18. a) Mészáros, Z.; Hermecz, I.; Vasvári-Debrecezy, L.; Horváth, Á.; Ritli, P.; Mándi, A. 168,377 lajstromszámú magyar szabadalom (19 külföldi szabadalommal ekvivalens). b) Mészáros, Z.; Hermecz, I.; Vasvári-Debrecezy, L.; Horváth, Á.; Ritli, P.; Mándi, A. 171,561 lajstromszámú magyar szabadalom (16 külföldi szabadalommal ekvivalens). c) Mészáros, Z.; Hermecz, I.; Vasvári-Debrecezy, L.; Horváth, Á.; Ritli, P.; Mándi, A. 171,868 lajstromszámú magyar szabadalom (8 külföldi szabadalommal ekvivalens). d) Mészáros, Z.; Hermecz, I.; Vasvári-Debrecezy, L.; Horváth, Á.; Ritli, P.; Mándi, A. 171,869 lajstromszámú magyar szabadalom (8 külföldi szabadalommal ekvivalens). e) Mészáros, Z.; Hermecz, I.; Horváth, Á.; Mándi, A.; Ritli, P.; Vasvári-Debrecezy, L. 171,996 lajstromszámú magyar szabadalom. f) Mészáros, Z.; Hermecz, I.; Vasvári-Debrecezy, L.; Horváth, Á.; Ritli, P.; Mándi, A. 173,573 lajstromszámú magyar szabadalom (1 külföldi szabadalommal ekvivalens). g) Mészáros, Z.; Hermecz, I.; Vasvári-Debrecezy, L.; Horváth, Á.; Ritli, P.; Mándi, A. 173,574 lajstromszámú magyar szabadalom (1 külföldi szabadalommal ekvivalens).
 19. Shur, M.; Israelstam, S. S. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 3015-3020.
 20. Hermecz, I.; Horváth, Á.; Vasvári-Debrecezy, L.; Mészáros, Z. *Synthesis* **1984**, 152-158.
 21. a) Hermecz, I.; Bognár, F.; Horváth, Á.; Pongorné Csákvári, M.; Simonné Párkányi, P.; Vasváriné Debrecezy, L. *Akrilavészter származékok előállítása és ciklizációjának tanulmányozása gyógyszerkutatói célkitűzésekkel. Az MTA által a Biokémiaileg aktív vegyületek kutatása című országos főirányban meghirdetett pályázaton díjazott dolgozat*, **1974**. b) Bernáth, G.; Fülöp, F.; Hermecz, I.; Mészáros, Z.; Tóth, G. *J. Heterocycl. Chem.* **1979**, *16*, 137-144. c) Fülöp, F.; Hermecz, I.; Mészáros, Z.; Dombi, Gy.; Bernáth, G. *J. Heterocycl. Chem.* **1979**, *16*, 457-460. d) Fülöp, F.; Bernáth, G.; Hermecz, I.; Mészáros, Z. *Acta Physica et Chemica* (Szeged) **1979**, *25*, 79-84. e) Bernáth, G.; Fülöp, F.; Hermecz, I.; Mészáros, Z.; Tóth, G. *Magy. Kém. Foly.* **1981**, *87*, 293-301. f) Fülöp, F.; Bernáth, G.; Hermecz, I.; Mészáros, Z. *Pharmazie* **1983**, *38*, 218-220. g) Hermecz, I.; Mészáros, Z.; Knoll, J.; Horváth, Á.; Vasvári-Debrecezy, L.; Dvortsák, P.; Pongor-Csákvári, M. 166,577 lajstromszámú magyar szabadalom. h) Mészáros, Z.; Hermecz, I.; Nagy, G.; Virág, S.; Vasvári-Debrecezy, L.; Horváth, Á.; Dávid, Á.; Horváth, G.; Kovács-Mindler, V.; Mándi, A.; Bognár, F. 168,541 lajstromszámú magyar szabadalom (1 külföldi szabadalommal ekvivalens). i) Hermecz, I.; Mészáros, Z.; Horváth, Á.; Vasvári-Debrecezy, L.; Nagy, G.; Virág, S.; Ritli, P. 174,696 lajstromszámú magyar szabadalom. j) Hermecz, I.; Mészáros, Z.; Horváth, Á.; Vasvári-Debrecezy, L.; Nagy, G.; Virág, S.; Ritli, P. 175,064 lajstromszámú magyar szabadalom (9 külföldi szabadalommal ekvivalens). k) Knoll, J.; Mészáros, Z.; Hermecz, I.; Virág, S.; Nagy, G.; Szentmiklósi, P.; Fülöp, F.; Bernáth, G. 178,910 lajstromszámú magyar szabadalom (25 külföldi szabadalommal ekvivalens). l) Hermecz, I.; Mészáros, Z.; Vasvári-Debrecezy, L.; Horváth, Á. 180,701 lajstromszámú magyar szabadalom (7 külföldi szabadalommal ekvivalens). m) Hermecz, I.; Fülöp, F.; Mészáros, Z.; Bernáth, G.; Knoll, J. 182,009 lajstromszámú magyar szabadalom (28 külföldi szabadalommal ekvivalens).
 22. a) Vasvári-Debrecezy, L.; Hermecz, I.; Mészáros, Z. *Heterocycles* **1984**, *21*, 740. b) Mészáros, Z.; Knoll, J.; Hermecz, I.; Vasvári-Debrecezy, L.; Szentmiklósi, P.; Horváth, Á.; Dávid, Á.; Horváth, G.; Kovács-Mindler, V.; Simon-Párkányi, P.; Dvortsák, P. 169,230 lajstromszámú magyar szabadalom (6 külföldi szabadalommal ekvivalens).
 23. a) Vasvári-Debrecezy, L.; Hermecz, I.; Mészáros, Z.; Dvortsák, P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1980**, 227-232. b) Mészáros, Z.; Knoll, J.; Hermecz, I.; Vasvári-Debrecezy, L.; Szentmiklósi, P.; Horváth, Á.; Dávid, Á.; Horváth, G.; Kovács-Mindler, V.; Simon-Párkányi, P.; Dvortsák, P. 169,230 lajstromszámú magyar szabadalom (6 külföldi szabadalommal ekvivalens).
 24. Vasvári-Debrecezy, L.; Hermecz, I.; Mészáros, Z.; Horváth, Á.; Simon-Párkányi, P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1978**, 795-799.
 25. a) Vasvári-Debrecezy, L.; Hermecz, I.; Mészáros, Z. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1984**, 1799-1804. b) Vasvári-Debrecezy, L.; Hermecz, I.; Podányi, B.; Erős-Takácsy, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 2019-2022.
 26. Plüg, C.; Wallfisch, B.; Andersen, H. G.; Bernhardt, P. V.; Baker, L.-J.; Clark, G. R.; Wong, M. W.; Wentrup, C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2000**, 2096-2108.
 27. Sasvári, K.; Simon, K. *Acta Crystallogr. B* **1972**, *B28*, 2405-2416.
 28. Hermecz, I.; Vasvári-Debrecezy, L.; Simon, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1988**, 1287-1289.
 29. Hunyadi, A.; Sperber, F.; Büky, J.; Máté, J.; Somfai, É.; Hermecz, I.; Pásztor, L. 184,774 lajstromszámú magyar szabadalom.
 30. Hermecz, I.; Mészáros, Z.; Simon, K.; Szabó, L.; Pál, Z. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1984**, 1795-1798.
 31. a) Hermecz, I.; Mészáros, Z.; Vasvári-Debrecezy, L.; Horváth, Á.; Horváth, G.; Pongor-Csákvári, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1977**, 789-795. b) Balogh, M.; Hermecz, I.; Szilágyi, I.; Mészáros, Z. *Heterocycles* **1983**, *20*, 1083-1088.
 32. a) Hermecz, I.; Keresztúri, G.; Vasvári-Debrecezy, L. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1992**, *54*, 1-461. b) Hermecz, I.; Vasvári-Debrecezy, L.; Horváth, Á.; Keresztúri, G.; Balogh, M.; Sipos, J.; Kánai, K.; Simon, K.; Böcskei, Zs.; Horváth, G.; Csajági, D. *Magy. Kém. Lapja* **1995**, *50*, 294-299. c) Hermecz, I.; Vasvári-Debrecezy, L.; Horváth, Á.; Keresztúri, G.; Balogh, M.; Sipos, J.; Kánai, K.; Simon, K.; Böcskei, Zs.; Horváth, G.; Csajági, D. *Magy. Kém. Lapja* **1995**, *50*, 387-391.
 33. a) Hermecz, I.; Surján, P. R.; Breining, T.; Simon, K.; Horváth, G.; Mészáros, Z.; Kajtár, M.; Tóth, G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1983**, 1413-1420. b) Hermecz, I.; Podányi, B.; Mészáros, Z.; Kökösi, J.; Szász, Gy.; Tóth, G. *J. Heterocycl. Chem.* **1983**, *20*, 93-96. c) Podányi, B.; Hermecz, I. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 394-399. d) Hermecz, I.; Vasvári-Debrecezy, L.; Horváth, Á.; Sipos, J.; Balogh, M.; Podányi, B.; Kovács, K. *ACH Models in Chemistry* **1998**, *135*, 515-528. e) Mészáros, Z.; Knoll, J.; Hermecz, I.; Vasvári-Debrecezy, L.; Horváth, Á. 168,014 lajstromszámú magyar szabadalom (23 külföldi szabadalommal ekvivalens).

34. a) Breining, T.; Hermecz, I.; Mészáros, Z.; Tóth, G.; Kajtár, M. *Magy. Kém. Lapja* **1978**, *33*, 432-435. b) Hermecz, I.; Kajtár, M.; Simon, K.; Breining, T.; Surján, P. R.; Tóth, G.; Mészáros, Z. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2918-2925. c) Simon, K.; Pusztay, L.; Hanusz, M.; Böcskei, Zs.; Podányi, B.; Fehér, M.; Hermecz, I. *Heterocycles* **1997**, *45*, 2175-2184.
35. Hermecz, I.; Tóth, G.; Ungváry, F.; Mészáros, Z. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4780-4783.
36. a) Papp, O.; Szász, Gy.; Valkó, K.; Hankó-Novák, K.; Hermecz, I.; Kökösi, J. *Acta Pharm. Fenn.* **1981**, *90*, 107-116. b) Hankó-Novák, K.; Szász, Gy.; Papp, O.; Vámos, J.; Hermecz, I. *Acta Pharm. Hung.* **1981**, *51*, 246-257. c) Szász, Gy.; Valkó, K.; Papp, O.; Hermecz, I. *J. Chromatogr.* **1982**, *243*, 347-351. d) Hankó-Novák, K.; Józán, M.; Szász, Gy.; Hermecz, I.; Kökösi, J. *Acta Pharm. Hung.* **1983**, *53*, 17-24. e) Papp, O.; Valkó, K.; Szász, Gy.; Hermecz, I.; Vámos, J.; Hankó-Novák, K.; Ignáth-Halász, Zs. *J. Chromatogr.* **1982**, *252*, 67-75. f) Szász, Gy.; Hankó-Novák, K.; Kier, L. B.; Hermecz, I.; Kökösi, J. *Acta Pharm. Hung.* **1983**, *53*, 195-202. g) Halászné-Ignáth, Zs.; Szász, Gy.; Hermecz, I.; Kökösi, J. *Acta Pharm. Hung.* **1983**, *53*, 203-207. h) Hankó-Novák, K.; Szász, Gy.; Papp, O.; Vámos, J.; Hermecz, I. *Acta Pharm. Hung.* **1983**, *53*, 208-214. i) Papp, O.; Józán, M.; Valkó, K.; Hankó-Novák, K.; Szász, Gy.; Hermecz, I. *Acta Pharm. Hung.* **1983**, *53*, 215-221. j) Hankó-Novák, K.; Józán, M.; Szász, Gy.; Kökösi, J.; Hermecz, I. *Acta Pharm. Hung.* **1984**, *54*, 280-286. k) Shalaby, A.; Budvári-Bárány, Zs.; Hankó-Novák, K.; Szász, Gy.; Hermecz, I. *Anal. Chem. Symp. Ser. (New Approaches in Liq. Chromatogr.)*. Kalász, H. Ed.; Akadémiai Kiadó, Budapest, **1984**, 165-188. l) Shalaby, A.; Budvári-Bárány, Zs.; Szász, Gy.; Hankó-Novák, K.; Hermecz, I. *J. Liquid. Chromatogr.* **1985**, *8*, 381-386. m) Shalaby, A.; Budvári-Bárány, Zs.; Szász, Gy.; Hermecz, I. *Acta Pharm. Hung.* **1985**, *55*, 249-254. n) Halász-Ignáth, Zs.; Szász, Gy.; Hermecz, I. *Acta Pharm. Hung.* **1986**, *56*, 34-37. o) Shalaby, A.; Budvári-Bárány, Zs.; Szász, Gy.; Hermecz, I. *Symp. Biol. Hung.* (Chromatography, 84) **1986**, *31*, 449-458. p) Papp, O.; Józán, M.; Szász, Gy.; Hermecz, I. *J. Chromatogr.* **1987**, *403*, 11-18. q) Papp, O.; Szász, Gy.; Farkas, M.; Simon, G.; Hermecz, I. *J. Chromatogr.* **1987**, *403*, 19-26. r) Papp, O.; Szász, Gy.; Hermecz, I. *Acta Pharm. Hung.* **1988**, *58*, 121-128. s) Papp, O.; Szász, Gy.; Kökösi, J.; Hermecz, I. *J. Chromatogr.* **1991**, *537*, 365-370. t) Papp, O.; Szász, Gy.; Örfi, L.; Hermecz, I. *J. Chromatogr.* **1991**, *537*, 371-376. u) Papp, O.; Szász, Gy.; Kökösi, J.; Hermecz, I. *J. Chromatogr.* **1991**, *537*, 377-383.
37. a) Kökösi, J.; Hermecz, I.; Szász, Gy.; Mészáros, Z.; Tóth, G.; Csákvári-Pongor, M. *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, *19*, 909-912. b) Kökösi, J.; Szász, Gy.; Hermecz, I.; Mészáros, Z.; Csákvári-Pongor, M.; Tóth, G. *Magy. Kém. Foly.* **1982**, *88*, 222-226. c) Kökösi, J.; Hermecz, I.; Mészáros, Z.; Szász, Gy.; Vasvári-Debreczy, L.; Horváth, Á.; Breining, T. 176,942 lajstromszámú magyar szabadalom (28 külföldi szabadalommal ekvivalens). d) Kökösi, J.; Hermecz, I.; Mészáros, Z.; Szász, Gy.; Vasvári-Debreczy, L.; Horváth, Á.; Breining, T. 177,184 lajstromszámú magyar szabadalom (29 külföldi szabadalommal ekvivalens).
38. a) Fogassy, E.; Ács, M.; Hermecz, I. *Periodica Polytechnica* **1976**, *20*, 263-269. b) Fogassy, E.; Ács, M.; Hermecz, I.; Máthé, I. *Periodica Polytechnica* **1977**, *21*, 229-235. c) Fogassy, E.; Mészáros, Z.; Hermecz, I.; Vasvári-Debreczy, L.; Horváth, Á.; Ács, M. 171,090 lajstromszámú magyar szabadalom (2 külföldi szabadalommal ekvivalens). d) Ács, M.; Hermecz, I.; Fogassy, E.; Vasvári-Debreczy, L.; Horváth, Á.; Breining, T.; Horváth, Z. 189,012 lajstromszámú magyar szabadalom.
39. Náray-Szabó, G.; Hermecz, I.; Mészáros, Z. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1974**, 1753-1756.
40. a) Hermecz, I.; Bitter, I.; Horváth, Á.; Tóth, G.; Mészáros, Z. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 2557-2558. b) Bitter, I.; Hermecz, I.; Tóth, G.; Dvortsák, P.; Bende, Z.; Mészáros, Z. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 5039-5040. c) Hermecz, I.; Breining, T.; Mészáros, Z.; Tóth, G.; Bitter, I. *Heterocycles* **1980**, *14*, 1953-1954. d) Tóth, G.; De La Cruz, C.; Bitter, I.; Hermecz, I.; Pete, B.; Mészáros, Z. *Org. Magn. Reson.* **1982**, *20*, 229-234. e) Bitter, I.; Pete, B.; Hermecz, I.; Tóth, G.; Simon, K.; Czugler, M.; Mészáros, Z. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2891-2894. f) Tóth, G.; Szöllösy, Á.; Podányi, B.; Hermecz, I.; Horváth, Á.; Mészáros, Z.; Bitter, I. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1983**, 165-169. g) Horváth, Á.; Hermecz, I.; Vasvári-Debreczy, L.; Simon, K.; Pongor-Csákvári, M.; Mészáros, Z.; Tóth, G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1983**, 369-377. h) Balogh, M.; Hermecz, I.; Mészáros, Z. *Synthesis* **1984**, 582-586. i) Kökösi, J.; Hermecz, I.; Podányi, B.; Szász, Gy.; Mészáros, Z. *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, *21*, 1301-1306. j) Bitter, I.; Pete, B.; Tóth, G.; Hermecz, I.; Mészáros, Z. *Heterocycles* **1985**, *23*, 1167-1172. k) Bitter, I.; Pete, B.; Tóth, G.; Hermecz, I.; Mészáros, Z. *Heterocycles* **1985**, *23*, 1093-1096. l) Horváth, Á.; Hermecz, I.; Podányi, B.; Mészáros, Z. *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, *22*, 593-599. m) Bitter, I.; Tóth, G.; Pete, B.; Almásy, Z.; Hermecz, I.; Mészáros, Z. *Heterocycles* **1985**, *22*, 2289-2292. n) Kajtár, M.; Kajtár, J.; Hermecz, I.; Breining, T.; Mészáros, Z. *J. Heterocycl. Chem.* **1987**, *24*, 393-399. o) Bitter, I.; Tóth, G.; Hermecz, I.; Mészáros, Z. *Heterocycles* **1987**, *26*, 869-873. p) Horváth, K.; Kökösi, J.; Hermecz, I. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1989**, 1613-1616. q) Sipos, J.; Podányi, B.; Hermecz, I.; Pusztay, L.; Tóth, G.; Szilágyi, L. *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, *26*, 1061-1068. r) Balogh, M.; Pennetreau, P.; Hermecz, I.; Gerstmans, A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6198-6202. s) Hermecz, I.; Breining, T.; Mészáros, Z.; Horváth, Á.; Vasvári-Debreczy, L.; Kökösi, J. 179,441 lajstromszámú magyar szabadalom (5 külföldi szabadalommal ekvivalens). t) Hermecz, I.; Breining, T.; Vasvári-Debreczy, L.; Horváth, Á.; Mészáros, Z.; Bitter, I.; Kökösi, J. 179,443 lajstromszámú magyar szabadalom (21 külföldi szabadalommal ekvivalens). u) Turcsán, I.; Hermecz, I.; Jelínek, I.; Kőszegi, S.; Vasvári-Debreczy, L.; Horváth, Á.; Varga, L. 180,707 lajstromszámú magyar szabadalom. v) Horváth, Á.; Hermecz, I.; Mészáros, Z.; Vasvári-Debreczy, L.; Bitter, I. 186,073 lajstromszámú magyar szabadalom (8 külföldi szabadalommal ekvivalens). z) Hermecz, I.; Balogh, M.; Mészáros, Z.; Vasvári-Debreczy, L.; Horváth, Á.; Breining, T. 184,058 lajstromszámú magyar szabadalom.
41. a) Tóth, G.; Hermecz, I.; Mészáros, Z. *J. Heterocycl. Chem.* **1979**, *16*, 1181-1184. b) Tóth, G.; Podányi, B.; Hermecz, I.; Horváth, G.; Mészáros, Z. *J. Chem. Res. (M)* **1983**, 1721-1735; *J. Chem. Res. (S)* **1983**, 161. c) Tóth, G.; Szöllösy, Á.; Almásy, A.; Podányi, B.; Hermecz, I.; Breining, T.; Mészáros, Z. *Org. Magn. Reson.* **1983**, *21*, 687-693. d) Tóth, G.; Szöllösy, Á.; Podányi, B.; Hermecz, I.; Horváth, Á.; Mészáros, Z.; Bitter, I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1983**, 1409-1412. e) Horváth, G.; Breining, T.; Hermecz, I.; Horváth, Á.; Pongor-Csákvári, M.; Podányi, B.; Kiss, I. Á.; Martin, A. *Acta Chim. Hung.* **1985**, *119*, 305-320. f) Martin, A.; Kiss, I. Á.; Horváth, G.; Hermecz, I. *Acta Chim. Hung.* **1985**, *119*, 321-332. g) Tóth, G.; Janke, F.; Hermecz, I.; Bitter, I. *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27*, 247-253.
42. a) Hermecz, I.; Breining, T.; Horváth, Á.; Vasvári-Debreczy, L.; Bitter, I.; Kökösi, J.; Tóth, G. *Antiazmatikusantiallergiás hatású nitrogénhidfős vegyületek. Az MTA Biológiaiag aktív vegyületek kutatása* című országos főirányban meghirdetett pályázaton díjazott dolgozat, Budapest, **1979-1980**. b) Hermecz, I.; Breining, T.; Mészáros, Z.; Horváth, Á.; Vasvári-Debreczy, L.; Dessy, F.; DeVos, C.; Rodriguez, L. *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 1140-1145. c) Hermecz, I.; Breining, T.; Mészáros, Z.; Kökösi, J.; Vasvári-Debreczy, L.; Mészáros, L.; Dessy, F.; DeVos, C. *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 1126-1130. d) Hermecz, I.; Breining, T.; Vasvári-Debreczy, L.; Horváth, Á.; Mészáros, Z.; Bitter, I.; DeVos, C.; Rodriguez,

- L. *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 1494-1499. e) Hermecz, I.; Horváth, Á.; Mészáros, Z.; DeVos, C.; Rodriguez, L. *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 1253-1259. f) Hermecz, I.; Breining, T.; Horváth, Á.; Vasvári-Debrecezy, L., *Az MTA A kémiai szerkezet és a biológiai hatás közötti kapcsolatok törvényszerűségeinek kutatása* című országos főirányban meghirdetett pályázaton díjazott dolgozat, Budapest, **1985**. g) Hermecz, I.; Vasvári-Debrecezy, L.; Horváth, Á.; Balogh, M.; Horváth, G. *Magy. Kém. Lapja* **1991**, *46*, 155-162. h) Hermecz, I.; Vasvári-Debrecezy, L.; Horváth, Á.; Balogh, M.; Horváth, G. *Magy. Kém. Lapja* **1991**, *46*, 242-247. i) Hermecz, I. *Antiallergic 4H-pyrido[1,2-a]pyrimidines: synthesis and structure activity relationship, In Heterocycles in Bio-organic Chemistry*, Eds. Bergman, J.; Van der Plas, H. C.; Simonyi, M., The Royal Society of Chemistry, **1991**, 187-218. j) Breining, T.; Hermecz, I.; Horváth, Á.; Vasvári-Debrecezy, L.; Kökösi, J. 178,452 lajstromszámú magyar szabadalom (20 külföldi szabadalommal ekvivalens). k) Breining, T.; Hermecz, I.; Horváth, Á.; Vasvári-Debrecezy, L.; Kökösi, J. 178,453 lajstromszámú magyar szabadalom (29 külföldi szabadalommal ekvivalens). l) Hermecz, I.; Mészáros, Z.; Breining, T.; Virág, S.; Vasvári-Debrecezy, L.; Horváth, Á.; Nagy, G.; Mándi, A.; Szűts, T.; Bitter, I.; Sebestyén, Gy. 178,496 lajstromszámú magyar szabadalom (52 külföldi szabadalommal ekvivalens). m) Hermecz, I.; Mészáros, Z.; Breining, T.; Virág, S.; Vasvári-Debrecezy, L.; Horváth, Á.; Nagy, G.; Mándi, A.; Szűts, T.; Bitter, I.; Sebestyén, Gy. 180,439 lajstromszámú magyar szabadalom (28 külföldi szabadalommal ekvivalens). n) Hermecz, I.; Mészáros, Z.; Bitter, I.; Horváth, Á.; Vasvári-Debrecezy, L. 185,925 lajstromszámú magyar szabadalom (32 külföldi szabadalommal ekvivalens).
43. a) Tóth, G.; Szöllősy, Á.; Szántay, Cs. Jr.; Hermecz, I.; Horváth, Á.; Mészáros, Z. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1983**, 1153-1155. b) Hermecz, I.; Horváth, Á.; Mészáros, Z.; Pongor-Csákvári, M.; Tóth, G.; Szöllősy, Á.; J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2 **1985**, 1873-1879. c) Tóth, G.; Szöllősy, Á.; Hermecz, I.; Horváth, Á.; Mészáros, Z. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1985**, 1881-1885. d) Tóth, G.; Szöllősy, Á.; Szántay, Cs. Jr.; Almásy, A.; Hermecz, I.; Horváth, Á.; Vasvári-Debrecezy, L.; Mészáros, Z. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1986**, 1911-1916. e) Tóth, G.; Szöllősy, Á.; ifj. Szántay, Cs.; Almásy, A.; Hermecz, I.; Horváth, Á.; Vasvári-Debrecezy, L.; Mészáros, Z. *Magy. Kém. Foly.* **1988**, *94*, 132-137.
44. Horváth, Á.; Hermecz, I.; Pongor-Csákvári, M.; Mészáros, Z.; Kökösi, J.; Tóth, G.; Szöllősy, Á. *J. Heterocyclic Chem.* **1984**, *21*, 219-224.
45. Bitter, I.; Tóth, G.; Szöllősy, Á.; Hermecz, I.; Mészáros, Z. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3621-3622.
46. a) Breining T.; Hermecz, I.; Podányi, B.; Sessi, J. *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, *22*, 1253-1259. b) Hermecz, I.; Mészáros, Z.; Breining, T.; Vasvári-Debrecezy, L.; Horváth, Á. 179,143 lajstromszámú magyar szabadalom (7 külföldi szabadalommal ekvivalens).
47. Breining, T.; Hermecz, I.; Podányi, B.; Mészáros, Z.; Tóth, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 1015-1018.
48. Hermecz, I.; Breining, T.; Simon, K.; Erős-Takácsy, T.; Podányi, B.; Sessi J. *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, *28*, 1405-1411.
49. El Khadem, H. *Adv. Carbohydrate Chem.* **1965**, *20*, 139-181.
50. Hermecz, I.; Mészáros, Z. *Heterocycles* **1979**, *12*, 1407-1408.
51. Horváth, G.; Hermecz, I.; Mészáros, Z.; Podányi, B.; Pusztay, L.; Simon, K.; Dvortsák, P.; Seres, L. *Acta Chim. Hung.* **1986**, *122*, 135-145.
52. a) Hermecz, I.; Horváth, Á.; Erős-Takácsy, T.; Podányi, B. *Heterocycles* **1991**, *32*, 1455-1460. b) Hermecz, I., Horváth, Á. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 10221-10230.
53. Hermecz, I.; Breining, T.; Sessi, J.; Podányi, B. *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, *28*, 781-785.
54. a) Kökösi, J.; Hermecz, I.; Szász, Gy.; Mészáros, Z. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4861-4862. b) Hermecz, I.; Kökösi, J.; Vasvári-Debrecezy, L.; Horváth, Á.; Podányi, B.; Szász, Gy.; Mészáros, Z. *Int. Conf. Chem. Biotechnol. Act. Nat. Prod., Proc. Ist* **1981**, *3(2)*, 69-72. c) Hermecz, I.; Kökösi, J.; Vasvári-Debrecezy, L.; Horváth, Á.; Podányi, B.; Szász, Gy.; Mészáros, Z. *Proc. 3rd Int. Conf. Chem. Biotechnol. Act. Nat. Prod.* **1985**, *5*, 332-335. d) Kökösi, J.; Hermecz, I.; Podányi, B.; Szász, Gy.; Mészáros, Z. *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, *22*, 1373-1375. e) Hermecz, I.; Kökösi, J.; Horváth, Á.; Podányi, B.; Vasvári-Debrecezy, L.; Szász, Gy.; Mészáros, Z. *J. Heterocycl. Chem.* **1987**, *24*, 1045-1051. f) Hermecz, I.; Kökösi, J.; Podányi, B.; Szász, Gy. *Heterocycles* **1994**, *37*, 903-914. g) Hermecz, I.; Forgó, P.; Böcskei, Zs.; Fehér, M.; Kökösi, J.; Szász, Gy. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 799-809. h) Hermecz, I.; Kökösi, J.; Podányi, B.; Likó, Zs. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7789-7796. i) Kökösi, J.; Almási, J.; Kiss, Á.; Forgó, P.; Böcskei, Zs.; Fehér, M.; Hermecz, I. *Acta Pharm. Hung.* **1999**, *69*, 135-146. j) Kiss, Á.; Kökösi, J.; Rotter, R.; Hermecz, I. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7987-7994. k) Kökösi, J.; Kiss, Á.; Rotter, R.; Hermecz, I.; Noszál, B. *Acta Pharm. Hung.* **2000**, *70*, 187-195. l) Kökösi, J.; Likó, Zs.; Kiss, Á.; Podányi, B.; Hermecz, I. *Magy. Kém. Foly.* **2001**, *107*, 181-190. m) Kökösi, J.; Likó, Zs.; Podányi, B.; Hermecz, I.; Noszál, B. *Acta Pharm. Hung.* **2001**, *71*, 171-180. n) Kökösi, J.; Boros, M.; Noszál, B.; Hermecz, I. *Acta Pharm. Hung.* **2001**, *71*, 261-269. o) Bubenják, M.; Noszál, B.; Kóczián, K.; Takács, M.; Szabolcs, B.; Hermecz, I.; Kökösi, J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5711-5713. p) Bubenják, M.; Takács, M.; Blazics, B.; Rác, Á.; Noszál, B.; Püski, L.; Kökösi, J.; Hermecz, I. *Arkivoc*, **2010** (xi), 291-302. q) Kökösi, J.; Hermecz, I.; Mészáros, Z.; Szász, Gy.; Vasvári-Debrecezy, L.; Horváth, Á.; Breining, T. 182,146 lajstromszámú magyar szabadalom. (5 külföldi szabadalommal ekvivalens). r) Kökösi, J.; Hermecz, I.; Mészáros, Z.; Virág, S.; Vasvári-Debrecezy, L.; Szász, Gy.; Horváth, Á.; Breining, T.; Szűts, T.; Sebestyén, Gy. 182,165 lajstromszámú magyar szabadalom (25 külföldi szabadalommal ekvivalens). s) Hermecz, I.; Kökösi, J.; Vasvári-Debrecezy, L.; Mészáros, Z.; Szász, Gy.; Breining, T.; Horváth, Á. 183,171 lajstromszámú magyar szabadalom. t) Kökösi, J.; Hermecz, I.; Mészáros, Z.; Virág, S.; Vasvári-Debrecezy, L.; Szász, Gy.; Horváth, Á.; Breining, T.; Szűts, T.; Sebestyén, Gy. 183,172 lajstromszámú magyar szabadalom.
55. a) Kökösi, J.; Hermecz, I.; Podányi, B.; Szász, Gy.; Mészáros, Z. *J. Heterocyclic Chem.* **1984**, *21*, 1301-1306. b) Hermecz, I.; Kökösi, J.; Horváth, Á.; Mészáros, Z.; Szász, Gy.; Breining, T.; Vasvári-Debrecezy, L. 183,173 lajstromszámú magyar szabadalom (28 külföldi szabadalommal ekvivalens).
56. a) Sheu, J.-R. *Cardiovasc. Drug Rev.* **1999**, *17*, 237-245. b) 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. c) Chen, Z.; Hu, G.; Li, D.; Chen, J.; Li, Y.; Zhou, H.; Xie, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 2351-2359. d) Jia, S.; Hu, C. *Molecules* **2010**, *15*, 1873-1881.
57. a) Kökösi, J.; Szász, Gy.; Hermecz, I. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2995-2998. b) Kökösi, J.; Örfi, L.; Szász, Gy.; Hermecz, I. *Magy. Kém. Foly.* **1992**, *98*, 448-452.
58. a) Hermecz, I.; Szabó, T.; Molnár, I.; Dalmadi, Gy.; Mozsolits, K.; Vajda, E.; Szeverényi, Z.; Sebestyén, J.; Hajdú, F.; Bennó, N. *Prostaglandin terméksalád*. Budapest, A II. Magyar Innovációs Nagydíjon a Földművelésügyi Miniszter különdíjában részesített pályázat, **1994**. b) Szabó, T.; Dalmadi, Gy.; Galambos, G.; Hajdú, F.; Hermecz, I.; Mozsolits, K.; Szeverényi, Z.; Vajda, E. *Magy. Kém. Lapja* **1995**, *50*, 307-318.
59. Vajda, E.; Szabó, T.; Hermecz, I.; Dalmadi, Gy.; Mozsolits, K.; Szeverényi, Z.; Hajdú, F. 223,068 lajstromszámú magyar szabadalom (7 külföldi szabadalommal ekvivalens).

60. Szabó, T.; Dalmadi, Gy.; Rempfort, I.-né; Forró, L.; Hermecz, I.; Sárközy, P.; Nemes, J.; Gaál, J.; Óri, J. 209,599 lajstromszámú magyar szabadalom.
61. a) Corey, E. J.; Albonico, S. M.; Koelliker, U.; Schaaf, T. K.; Varma, R. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1491-1493. b) Corey, E. J.; Becker, K. B.; Varma, R. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8616-8618. c) Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, C.-P. C.; Singh, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7925-7926.
62. Szabó, T.; Hermecz, I.; Dalmadi, Gy.; Szeverényi, Z.; Hajdú, F.; Bennó, N.; Sebestyén, J.; Forró, L.; Mozsolits, K.; Vőfély, P.; Vajda, E.; Ébinger, K.; Béresné Povárny, M.; Kardos, Zs.; Galambos, G.; Lukács, G.; Polikné Szigeti, K.; Vánkai, G. 223,345 lajstromszámú magyar szabadalom (8 külföldi szabadalommal ekvivalens).
63. a) Hermecz, I.; Ecsery-Puskás, M. *Acta Pharm. Hung.* **1992**, *62*, 189-199. b) Gulyás, B.; Pavlova, E.; Kása, P.; Gulya, K.; Bakota, L.; Várszegi, Sz.; Keller, E.; Horváth, M. Cs.; Nag, S.; Hermecz, I.; Magyar, K.; Halldin, C. *Neurochem. Int.* **2011**, *58*, 60-68.
64. Lévai, F.; Fejér, E.; Szelezky, G.; Szabó, A.; Erős-Takácsy, T.; Hajdu, F.; Szébeni, Gy.; Szatmári, I.; Hermecz, I. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* **2004**, *29*, 169-178.
65. Johnstone, R. A. W. *Mech. Mol. Migr.* **1969**, *2*, 249-266.
66. a) Szabó, A.; Hermecz, I. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7219-7222. b) Mucsi, Z.; Szabó, A.; Hermecz, I. *J. Mol. Structure (Theochem)* **2003**, *666-667*, 547-556. c) Szabó, A.; Galambos-Faragó, Á.; Mucsi, Z.; Timári, G.; Vasvári-Debreczy, L.; Hermecz, I. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 687-694. d) Hermecz, I.; Szabó, A.; Galambos, G.; Timári, G.; Simon, K.; Vasváriné Debreczy, L.; Mucsi, Z. *Magy. Kém. Foly.* **2004**, *109-110*, 43-45. e) Mucsi, Z.; Szabó, A.; Hermecz, I.; Kucsman, Á.; Csizmadia, I. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7615-7631.

Our drug research in the field of nitrogen bridgehead heterocycles

On the basis of our drug research conducted together with *Zoltán Mészáros*, 6 drug candidates were selected for preclinical studies and clinical investigations in the field of nitrogen bridgehead ring systems. Besides these another 2 were dropped during the late phase clinical trials. Three small-molecules were introduced into the human therapy: probon as analgesic, flisint as an orphan drug for treatment of microsporidiosis, and the blockbuster xalatan as antiglaucoma agent.

In the field of nitrogen bridgehead compounds the starting point was a surprising result. Earlier it was claimed that cyclization of 6-methyl derivative of 2-pyridylaminomethylenemalonate gave only 1,8-naphthyridine derivative instead of the nitrogen bridgehead pyrido[1,2-*a*]pyrimidine, as the presence of the methyl group in the position 6 on pyridine sterically inhibits the cyclization on the ring nitrogen and it happens in the activated C(3) atom of pyridine ring leading to 1,8-naphthyridine. When we has used a mixture of POCl₃ and PPA as cyclization agent, surprisingly we have obtained the 6-substituted pyrido[1,2-*a*]pyrimidine derivative, which exhibited very promising pharmacologic activities. We proved that PPA was the active agent to facilitate the ring closure on the ring nitrogen, while POCl₃ played only a role as solvent. We have investigated the scope and limitations of the PPA/POCl₃ systems. We clarified the role of the methyl group in cyclizations. We have proved that pyrido[1,2-*a*]pyrimidine derivative is the kinetic product and 1,8-naphthyridine the thermodynamic one. The pyrido[1,2-*a*]pyrimidine derivative could thermally transform into 1,8-naphthyridine. It was proved that this type of ring transformation was also valid for other bi- and polycyclic nitrogen bridgehead ring systems, too. The double bonds of 4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one could be gradually saturated leading to 6,7,8,9-tetrahydro, hexahydro, and perhydro derivatives. 6,7,8,9-Tetrahydro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-ones contain an active methylene group in position 9. Utilizing this we have prepared a wide range of 9-substituted derivatives. We clarified their stereochemical features first of all by detailed NMR studies. We also determined the drug-like properties of tetrahydro derivatives.

The reactions of 9-bromo-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-ones with different *N*-nucleophiles gave interesting results. Reaction of 9-bromo-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidine-3-carboxamide and NaN₃ afforded 9-amino-6,7-dihydro derivative by N₂ elimination. That of 9-bromo-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-ones with aromatic amines gave 9-aminotetrahydro derivatives, which could be easily oxidized by air to 6,7-dihydro derivatives. Reaction with hydrazines resulted in the formation of 9-hydrazino-6,7,8,9-tetrahydro derivatives with an osazon-like reaction mechanism. 9-Hydrazino-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidine-3-carboxylic acids exhibited outstanding antiallergic-asthmatic activities. Different types of ring transformation reactions were also observed. On the action a base 4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidine-3-carboxylates could be converted into 4-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridine-3-carboxylates. Under the Vilsmeier-Haack reaction conditions 9-Hydrazino-6,7,8,9-tetrahydro- and 6,7-dihydro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidine-4-ones could be transformed into 7-(1-chloroalkyl)-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidine-4-ones by a ring opening and ring closure reaction mechanism. Fischer-indolization of 9-arylhydrazino-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidine-4-ones and their tricyclic derivatives provided tetra- and pentacyclic indole derivatives. In this way a simple, new total synthesis of rutaecarpine alkaloid, known from the Chinese folk medicines, was developed starting from mackinazolion alkaloid.

A safe and simple reduction of Corey lactone was discovered using NaBH₄ in a chlorinated solvent in the presence of silica gel around at ambient temperature, instead of L-Selecride in a flammable mixture of THF – Et₂O at -130 °C. Total synthesis of latanoprost, a prostaglandine derivative, was elaborated and scaled-up.

We have discovered, that the well-known Meisenheimer rearrangement of *tert*-propargylamino-*N*-oxide gave different products in protic and aprotic solvents as in one. We have clarified the reaction mechanisms. In the first step a common intermediate is formed, which reacts differently in protic and aprotic solvents.