

ABSTRACT

Heterocyclic structures are an important feature in drug discovery programs. Medicinal chemistry projects and the pharmaceutical industry generate a continuing need for the synthesis of new heterocyclic compounds because these types of substrates have been successfully deployed in numerous major drug classes. The goal of this thesis was the synthesis of a library of multifunctional heterocyclic compounds with novel structural architectures and with potential as building blocks in medicinal chemistry. In this work, the 3-amino-1,3,4,7-tetrahydro-2*H*-azepin-2-one scaffold was used as a starting point to synthesize additional fused heterocyclic moieties at this parent 7-membered ring. The focus on medium sized ring structures is related to the fact that these are not as extensively explored as 5- and 6-membered rings, but hold significant potential in medicinal chemistry for the development of new drugs. Only very few examples are known which combine such a 7-membered ring with fused heterocycles. This led to the rational design of a collection of potentially bioactive compounds which were screened *in silico* at the industrial partner. This indeed demonstrated that the virtual compound collection showed potential as novel interesting library for drug screening purposes. Because of this potential, we embarked on the synthesis of several of these classes of new compounds.

In a first part, a Dieckmann condensation strategy was investigated towards α -cyanoketone and β -keto ester-containing 3-aminoazepinones. These compounds would serve as biselectrophiles for condensation reactions towards new heterocyclic fused 3-amine azepinones. Unfortunately this strategy did not lead to the desired scaffolds.

In a second part, ring closing metathesis (RCM) was applied on substituted dienes towards novel 3-aminoazepinones. The resulting unsaturation was extensively assessed as a synthetic handle for the construction of the desired fused heterocycles. Chlorosubstituted diene precursors underwent RCM in very good yields and the resulting double bond was successfully exploited in regio- and stereoselective cycloaddition reactions with furan after base-induced

dehydrochlorination i.e. *via* an unprecedented and reactive cyclic allenamide intermediate. This strategy gave rise to a series of novel heterocyclic fused 3-aminoazepinones.

Bromosubstituted dienes were first transformed by Pd catalyzed methoxycarbonylation to the corresponding α,β -unsaturated esters before applying RCM. After the successful synthesis of the 7-membered ring, subsequent condensation reactions at the resulting unsaturation with hydrazine gave rise to novel pyrazolone fused 3-aminoazepinones. Selective *N,O*-alkylations at the pyrazolone moiety with biselectrophiles, furnished new tri- and tetra(hetero)cyclic fused 3-aminoazepinones.

In a third part, brominated dienes underwent intramolecular Heck reactions to form 7-membered lactams, equipped with a 1,3-dioxomethylene moiety. This diene was utilized in (hetero)Diels-Alder reactions towards unprecedented (hetero)cyclic fused 3-amino tetrahydroazepinones

Finally, as an extension of the azepinones scaffold, an RCM strategy was used to prepare related 3-aminoazoninones and 3-aminoazecinones. The yields in the formation of the 10-membered rings was lower than for the 9-membered rings, but synthetic useful quantities of the azecinones could be prepared. The 9-membered rings were subjected to regio- and diastereoselective transformations and this resulted in the introduction of fused (hetero)cycles but also in the introduction new handles for further decoration of the 3-aminoazoninones.

In conclusion, a total of 60 derivatives divided over several novel classes of fused azaheterocycles were synthesized which are now available for further derivatization and for broad screening purposes in medicinal chemistry.

SAMENVATTING

Heterocyclische structuren vormen belangrijke entiteiten in geneesmiddelenonderzoek. Medicinale chemie projecten en de farmaceutische industrie creëren een niet aflatende nood aan nieuwe heterocyclische verbindingen, aangezien precies deze types substraten hun nut hebben bewezen binnen verschillende klassen van geneesmiddelen. Het doel van deze thesis was de synthese van een bibliotheek van multifunctionele heterocyclische verbindingen met vernieuwende structurele architectuur en met potentieel als bouwstenen voor de medicinale chemie. In dit werk werd het 3-aminoazepinonskelet gebruikt als basisstructuur om additioneel gefuseerde heterocyclische entiteiten op deze 7-ringen te synthetiseren. De focus op middelgrote ringstructuren is gerelateerd aan het feit dat deze nog niet zo uitvoerig zijn verkend als 5- en 6-ring analogen. Daarentegen bezitten azepanen een significant potentieel om binnen de medicinale chemie ontwikkeld te worden tot nieuwe geneesmiddelen. Er is slechts een zeer beperkt aantal van deze 7-ringen in combinatie met gefuseerd heterocyclische verbindingen gekend. Dit leidde tot het ontwerp van een verzameling van verbindingen en uit *in silico* screening uitgevoerd bij Galapagos N.V. bleek dat deze verzameling potentieel bezat als interessante bibliotheek van stoffen voor lopende en toekomstige projecten in de zoektocht naar nieuwe geneesmiddelen.

In een eerste deel werd een Dieckmann-condensatie-strategie onderzocht naar 3-aminoazepinonen die een α -cyaanketon- of een β -ketoestereenheid bevatten. Deze verbindingen zouden kunnen dienen als biselectrofielen in condensatiereacties voor de synthese van heterocyclisch gefuseerde 3-aminoazepinonen. Helaas kon deze strategie niet leiden tot de beoogde kernstructuren.

In een tweede luik werd ringsluitingsmetathese (RCM) toegepast op gesubstitueerde dienen om 3-aminoazepinonen te bekomen. Transformaties van de resulterende onverzadiging in de 7-ring werden voor de constructie van gefuseerde heterocycli. Chloor-gesubstitueerde dienenprecursoren ondergingen RCM-reacties met hoge opbrengsten en de ontstane dubbele binding werd succesvol benut in regio- en diastereoselectieve cycloaddities met furaan. Na base-geïnduceerde dehydrochlorering ontstond immers een nog onbeschreven en reactief

intermediair allenamide dat als dienofiel gebruikt kon worden. Deze strategie resulteerde in een serie nieuwe heterocyclisch gefuseerde 3-aminoazepinonen.

Anderzijds werden broom-gesubstitueerde dienen *via* Pd-gekatalyseerde methoxycarbonylering omgezet naar de corresponderende α,β -onverzadigde esters alvorens RCM toe te passen. Na de succesvolle bereiding van deze 7-ringen, gaven condensatiereacties van de ontstane cyclische Michael acceptor met hydrazine, aanleiding tot nog onbeschreven, pyrazolon-gefuseerde 3-aminoazepinonen. Selectieve *N,O*-alkyleringen met biselectrofielen op de pyrazolon-entiteit, leverde een variëteit aan *tri*- en *tetra*(hetero)cyclisch gefuseerde 3-aminoazepinonen.

Ten derde ondergingen broom-gesubstitueerde dienen intramoleculaire Heck reacties naar 7-ring lactamen, uitgerust met een 1,3-dioxomethyleen entiteit. Dit dieen werd succesvol gebruikt in (hetero)Diels-Alder reacties met vorming van nieuwe (hetero)cyclisch gefuseerde 3-aminotetrahydroazepinonen

Tot slot werd een ringsluitingsmetathese strategie geëvalueerd voor de vorming van azoninonen en azecinonen. De opbrengsten van deze RCM strategie was lager voor de 10-ringen dan voor de 9-ringen, maar bruikbare hoeveelheden konden bekomen worden. De azoninonen werden gebruikt in regio- en diastereoselectieve transformaties met als resultaat een collectie van (hetero)cyclisch gefuseerde lactamen en lactamen uitgerust met functionele groepen voor gebruik als bouwstenen voor medicinale toepassingen

Samengevat werden een 60-tal derivaten van verschillende nieuwe klassen van gefuseerde azaheterocyclische verbindingen bereid die nu beschikbaar zijn voor verdere derivatisering en voor het vinden van nieuwe geneesmiddelen via screening in medicinale chemie projecten.