



H U 0 0 0 2 2 6 4 8 8 B 1

(19) **HU****MAGYAR KÖZTÁRSASÁG**
Magyar Szabadalmi Hivatal(11) Lajstromszám: **226 488**(13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 93 00982**(22) A bejelentés napja: **1993. 04. 02.**(40) A közzététel napja: **1993. 11. 29.**(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyértesítőben: **2009. 03. 02.**(51) Int. Cl.: **C07D 401/04** (2006.01)**A61K 31/505** (2006.01)**C07D 401/14** (2006.01)**C07D 409/14** (2006.01)

(30) Elsőbbségi adatok:

01083/92 1992. 04. 03. CH

(72) Feltaláló:

dr. Zimmermann, Jürg, Möhlín (CH)

(73) Jogosult:

NOVARTIS AG, Basel (CH)

(74) Képviselő:

**Parragh Gáborné dr. S. B. G. & K. Budapesti
Nemzetközi Szabadalmi Iroda, Budapest**(54) **Pirimidinszármazékok, ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények
és eljárás a vegyületek előállítására**

(57) Kivonat

A találmány (I) általános képletű N-fenil-2-pirimidin-amin-származékokra, ezeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre és előállítási eljárásukra vonatkozik, a képletben

R₁ pirazinilcsoport, 1-metil-1H-pirrolil-csoport; adott esetben helyettesített amino- vagy amino-(kevés szénatomos)-alkilcsoporttal helyettesített fenilcsoport, 1H-indolil- vagy 1H-imidazolil-csoport, vagy adott esetben kevés szénatomos alkilcsoporttal helyettesített piridilcsoport, amelynek a nitrogénatomja helyettesítetlen vagy oxigénatommal helyettesített,

R₂ és R₃ egymástól függetlenül hidrogénatom vagy kevés szénatomos alkilcsoport,

R₄, R₅, R₆, R₇ és R₈ közül egy vagy kettő nitrocsoport, fluoratómmal helyettesített kevés szénatomos alkoxycsoport vagy egy (II) általános képletű csoport, amelyben

R₉ hidrogénatom vagy kevés szénatomos alkilcsoport,

X oxo-, tio-, imino-, N-(kevés szénatomos)-alkil-imino-, hidroxi-imino- vagy O-(kevés szénatomos)-alkil-hidroxi-imino-csoport,

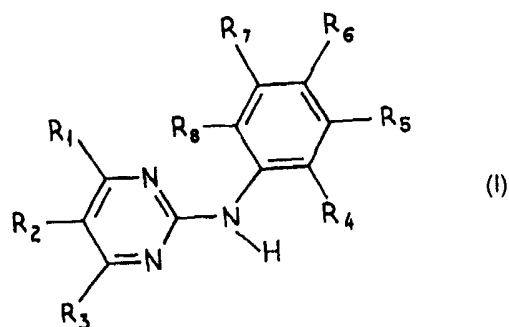
Y oxigénatom vagy -NH- csoport,

n értéke 0 vagy 1, és

R₁₀ például 5–22 szénatomos alifás szénhidrogén-csoport, fenil- vagy naftilcsoport, vagy

fenil-(kevés szénatomos)-alkil-csoport, amelyben adott esetben helyettesített fenilcsoport a megadott módon, maximum 30 szénatomos cikloalkilcsoport vagy cikloalkenilcsoport; és a többi R₄, R₅, R₆, R₇ és R₈ csoport egymástól függetlenül hidrogénatom vagy például adott esetben helyettesített kevés szénatomos alkilcsoport, ahol a „kevés szénatomos” jelző maximum 7 szénatomos csoportot jelent, és a legalább egy sóképző csoportot tartalmazó ilyen vegyületek sói.

Ezen vegyületek például daganatos megbetegedések esetében bizonyultak hatásosnak.

**HU 226 488 B1**

A találmány N-fenil-2-pirimidin-amin-származékokra, előállítási eljárásukra és a vegyületeket tartalmazó gyógyszerekre vonatkozik.

A találmány tárgyát (I) általános képletű N-fenil-2-pirimidin-amin-származékok, a képletben

R₁ pirazinilcsoport, 1-metil-1H-pirrolil-csoport; amino- vagy amino-(kevés szénatomos)-alkil-csoporttal helyettesített fenilcsoport, ahol az aminocsoport szabad, vagy kevés szénatomos alkil-, di(kevés szénatomos)-alkil-, kevés szénatomos alkanoil- vagy benzoilcsoporttal helyettesített; egy öttagú gyűrű egy szénatomján keresztül kapcsolódó 1H-indolil- vagy 1H-imidazolil-csoport, vagy egy gyűrűszénatomon keresztül kapcsolódó helyettesítetlen vagy kevés szénatomos alkilcsoporttal helyettesített piridilcsoport, amelynek a nitrogénatomja helyettesítetlen vagy oxigénatommal helyettesített,

R₂ és R₃ egymástól függetlenül hidrogénatom vagy kevés szénatomos alkilcsoport,

R₄, R₅, R₆, R₇ és R₈ közül egy vagy kettő nitrocsoport, fluoratómmal helyettesített kevés szénatomos alkoxycsoport vagy egy (II) általános képletű csoport, amelyben

R₉ hidrogénatom vagy kevés szénatomos alkilcsoport,

X oxo-, tio-, imino-, N-(kevés szénatomos)-alkil-imino-, hidroxi-imino- vagy O-(kevés szénatomos)-alkil-hidroxi-imino-csoport,

Y oxigénatom vagy -NH- csoport,

n értéke 0 vagy 1, és

R₁₀ 5–22 szénatomos alifás szénhidrogéncsoport, fenil- vagy naftilcsoport, amely adott esetben ciano-, trifluor-metil-, hidroxi-, kevés szénatomos alkoxi-, kevés szénatomos alkanoil-oxi-csoporttal, halogénatommal, amino-, kevés szénatomos alkil-amino-, di(kevés szénatomos)-alkil-amino-, kevés szénatomos alkanoil-amino-, benzoil-amino-, karboxi- vagy (kevés szénatomos)-alkoxi-karbonil-csoporttal vagy adott esetben helyettesített kevés szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált vagy fenil-(kevés szénatomos)-alkil-csoport, amelyben a fenilcsoport adott esetben a megadott módon helyettesített,

legfeljebb 30 szénatomos cikloalkilcsoport vagy cikloalkenilcsoport; a cikloalkil- vagy cikloalkenilrészben legfeljebb 30 szénatomos cikloalkil-(kevés szénatomos)-alkil- vagy cikloalkenil-(kevés szénatomos)-alkil-csoport,

5-6 gyűrűtagot és 1-3 gyűrű-nitrogénatomot, oxigénatomot vagy -kénatomot tartalmazó monociklusos csoport, amely egy vagy két benzolgyűrűvel kondenzált lehet, vagy

kevés szénatomos alkilcsoport, amely egy ilyen monociklusos csoporttal helyettesített, és

a többi R₄, R₅, R₆, R₇ és R₈ csoport egymástól függetlenül hidrogénatom, kevés szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben aminocsoporttal, kevés szénatomos alkil-amino-csoporttal, di(kevés

szénatomos)-alkil-amino-csoporttal, piperazinil-, piperidinil-, pirrolidinil- vagy morfolinilcsoporttal helyettesített,

kevés szénatomos alkanoilcsoport, trifluor-metil-csoport, hidroxycsoport, kevés szénatomos alkoxi-csoport, kevés szénatomos alkanoil-oxi-csoport, halogénatom, aminocsoport, kevés szénatomos alkil-amino-csoport, di(kevés szénatomos)-alkil-amino-csoport, kevés szénatomos alkanoil-amino-csoport, benzoil-amino-csoport, karboxilcsoport vagy kevés szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, ahol a „kevés szénatomos” jelző maximum 7 szénatomos csoportot jelent, és

a legalább egy sóképző csoportot tartalmazó ilyen vegyületek sói.

A „kevés szénatomos” jelző a jelen leírásban legfeljebb 7, előnyösen legfeljebb 4 szénatomos csoportra utal.

Kevés szénatomos alkilcsoportként R₁, R₂, R₃ és R₉ előnyösen metil- vagy etilcsoport.

Az 1-metil-1H-pirrolil-csoport előnyösen 1-metil-1H-pirrol-2-il- vagy 1-metil-1H-pirrol-3-il-csoport.

R₁ aminocsoporttal vagy amino-(kevés szénatomos)-alkil-csoporttal helyettesített fenilcsoport jelentésében, ahol az aminocsoport szabad, alkilezett vagy acilezett, a helyettesítő a fenilcsoport tetszőleges, orto-, meta- vagy para-helyzetében kapcsolódhat, az alkilezett aminocsoport előnyösen mono- vagy di(kevés szénatomos)-alkil-amino-csoport, például dimetil-amino-csoport, és a kevés szénatomos alkilrész az amino-(kevés szénatomos)-alkil-csoportban előnyösen egyenes láncú 1-3 szénatomos alkilcsoport, például metil- vagy etilcsoport.

Az öttagú gyűrű szénatomján keresztül kapcsolódó 1H-indolil-csoport 1H-indolil-2-il- vagy 1H-indolil-3-il-csoport.

A gyűrűszénatomján keresztül kapcsolódó, helyettesítetlen vagy kevés szénatomos alkilcsoporttal helyettesített piridilcsoport előnyösen helyettesítetlen 2-, 4- vagy előnyösen 3-piridilcsoport, például 3-piridil-, 2-metil-3-piridil- vagy 4-metil-3-piridil-csoport. Az olyan piridilcsoport, amely nitrogénatomján oxigénatommal helyettesített, például a piridin-N-oxidből levezethető csoport, azaz N-oxido-piridil-csoport.

A fluoratómmal helyettesített kevés szénatomos alkoxycsoport olyan kevés szénatomos alkoxycsoport, amely legalább egy, előnyösen azonban több fluoratómot hordoz, különösen trifluor-metoxi- vagy 1,1,2,2-tetrafluor-etoxi-csoport.

Amikor X oxo-, tio-, imino-, N-(kevés szénatomos)-alkil-imino-, hidroxi-imino- vagy O-(kevés szénatomos)-alkil-hidroxi-imino-csoportot jelent, a =C=X csoport jelentése az említett sorrendnek megfelelően =C=O, =C=S, =C=N-(kevés szénatomos)-alkil, =C=N-OH, illetve =C=N-O-(kevés szénatomos)-alkil-csoport.

n jelentése előnyösen 0, azaz az Y helyettesítő nincs jelen.

Amennyiben Y van a molekulában, előnyösen -NH-csoportot jelent.

Az (I) általános képletű vegyületekben a sóképző csoportok bázikus vagy savas tulajdonságú csoportok. A legalább egy bázikus csoportot, például szabad aminocsoportot, pirazinilcsoportot vagy piridilcsoportot tartalmazó vegyületek például szervesen savakkal, így só-savval, kénsavval vagy valamelyik foszforsavval, vagy alkalmas szerves karbon- vagy szulfonsavakkal, például alifás mono- vagy dikarbonsavakkal, így trifluor-ecetsavval, ecetsavval, propionsavval, glikolsavval, bo-rostyánkőssavval, maleinsavval, fumársavval, hidroxima-leinsavval, almasavval, borkőssavval, citromsavval, oxál-savval vagy aminosavakkal, például argininnel vagy li-zinnel, aromás karbonsavakkal, így benzoessavval, 2-fe-noxi-benzoessavval, 2-acetoxi-benzoessavval, szalicilsav-val, 4-amino-szalicilsavval, aromás-alifás karbonsavak-kal, így mandulasavval vagy fahéjsavval, heteroaromás karbonsavakkal, így nikotinsavval vagy izonikotinsavval, alifás szulfonsavakkal, így metán-, etán- vagy 2-hidroxie-tánszulfonsavval vagy aromás szulfonsavakkal, például benzol-, p-toluol- vagy naftalin-2-szulfonsavval savaddí-ció sósókat képeznek. Több bázikus csoport jelenlétében mono- vagy polisavaddíciós sók képződhetnek.

A savas csoportot, például az R_{10} helyettesítőben szabad karboxicsoportot tartalmazó (I) általános képle-tű vegyületek fém- vagy ammóniumsókat, így alkáli-fém- vagy alkáliföldfém-sókat, például nátrium-, kálium-, magnézium- vagy kalciumsókat, vagy ammóniával vagy alkalmas szerves aminokkal, így tercier monoa-minokkal, például trietil-aminnal vagy tri(2-hidroxietil)-aminnal vagy heterogyűrűs bázisokkal, például N-etil-piperidinnel vagy N,N'-dimetil-piperazinnal ammónium-sókat képezhetnek.

Azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek savas és bázisos csoportokat is tartalmaznak, belső sókat képezhetnek.

Elkülönítésre vagy tisztításra, valamint a közbelső terméként továbbreagáltatott vegyületek esetében gyógyászati célra nem megfelelő sók is alkalmazásra kerülhetnek. Gyógyászati célra azonban csak a gyógyászatiilag alkalmazható, nem toxikus sókat használhatjuk, ezért ezek az előnyösek.

Az új vegyületek szabad formája és a vegyületek sói, így a közbelső terméként szolgáló, például az új vegyületek tisztítására vagy azonosítására alkalmazható sók közötti szoros kapcsolat következtében az előzőekben és a következőkben a szabad vegyületek értelem- és célszerűen adott esetben a megfelelő sókat is jelentik.

Az (I) általános képletű vegyületek értékes farmakológiai tulajdonságokkal rendelkeznek, és például daganatellenes és ateroszklerózis ellenes szerként alkalmazhatók.

A fehérje foszforilezéséről régóta tudják, hogy a sejtek differenciálódásának és osztódásának lényeges lépése. A foszforilezést a proteinkinázok katalizálják, amelyeket a szerin-/treonin-kinázok és tirozin-kinázok csoportjára osztunk. A szerin-/treonin-kinázokhoz tartozik a proteinkináz C, a tirozin-kinázokhoz a PDGF (vérlemezből származó növekedési faktor, Platelet-derived Growth Factor)-receptor-tirozin-kináz.

Azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R_4 és R_8 hidrogénatom, szelektíven gátolják a proteinkináz C enzimet.

A foszfolipidektől és kalciumtól függő proteinkináz C több faj sejtjében előfordul (az eloszlás szövetspecifikus) és különféle alapfolyamatokban, így a jelátvitelben, proliferációban és differenciálódásban, valamint a hormonok és neurotranszmitterek kialakításában vesz részt. Ezen enzim aktiválása vagy a sejtmembrán foszfolipidjének egy receptor által közvetített hidrolízise révén vagy bizonyos daganatot elősegítő hatóanyaggal való közvetlen kölcsönhatás által történik. Azok a sejt-funkciók, amelyek a proteinkináz C segítségével fokozhatók, a proteinkináz C enzimaktivitásának modulációjával befolyásolhatók.

A proteinkináz C-t gátló hatás meghatározására sertésagyból származó proteinkináz C-t használnak, amelynek tisztítása T. Uchida és C. R. Filburn által leírt módon történik [J. Biol. Chem. 151, 12311-4 (1984)]. Az (I) általános képletű vegyületek proteinkináz-C-t gátló hatásának meghatározását a D. Fabro és munkatársainak az Arch. Biochem. Biophys., 239, 102-111 (1985) irodalmi helyen ismertetett metodikája szerint végeztük. Ebben a vizsgálatban az (I) általános képletű vegyületek a proteinkináz C-t már mintegy 0,1 és 10 mikromól/liter közötti, különösen mintegy 0,05 és 5 mikromól/liter közötti IC_{50} koncentrációban gátolják. Ezzel szemben az (I) általános képletű vegyületek más enzimeket, például a proteinkináz A-t, a protein-foszforiláz-kináz és a protein-tirozin-kináz meghatározott típusait, például az EGF (Epidermal Growth Factor)-receptorok protein-tirozin-kináz enzimjét csak egy sokkal nagyobb, például százszoros koncentrációban gátolják. Ez az (I) általános képletű vegyületek szelektivitását mutatja. A nem kívánt mellékhatások csökkentése szempontjából fontos, hogy a proteinkináz C-t gátló anyagok lehetőleg szelektívek legyenek, tehát többek között más enzimekre lehetőleg kevésbé hassanak, különösen, ha a többi enzim aktivitására gyakorolt hatás a kezelendő betegség vonatkozásában nem eredményez együttes vagy szinergikus hatást.

A proteinkináz C enzimmel szembeni gátlóhatásuk miatt azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R_4 és R_8 jelentése hidrogénatom, és a vegyületek gyógyászatiilag alkalmazható sói tumorgátló, immunmoduláló és antibakteriális hatóanyagként, továbbá ateroszklerózis, az AIDS immunhiány-betegség, valamint a kardiovaszkuláris rendszer és a központi idegrendszer betegségei ellen ható szerként használhatók.

Mint ahogy az a proteinkináz C-re gyakorolt, fentebb ismertetett gátlóhatás alapján várható, az olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R_4 és R_8 hidrogénatom, valamint ezen vegyületek gyógyászatiilag alkalmazható sói proliferációellenes hatást mutatnak, amely a következő kísérlettel közvetlenül szemléltethető: a kísérletben az (I) általános képletű vegyületeknek emberi, T24 jelű hólyagráksejtek növekedésére gyakorolt gátlóhatását vizsgáltuk. Ezeket a sejteket Eagle-féle minimális esszenciális közegben, amelyhez 5 térfogat/térfogat% főtélis borjúsérumot adtunk, egy nedves

inkubátorban 37 °C-on és 5 térfogat% szén-dioxidot tartalmazó levegő jelenlétében inkubáltuk. 1000–1500 ráksejtet 96 mérőhelyes mikrotiterlemezre áttöltöttünk, és egy éjszakán át a fentebb megadott körülmények között inkubáltunk. A vizsgálandó anyagból sorozathígítást készítettünk, és a mintákat az 1. napon a sejtekhez adtuk. A lemezeket a fentebb megadott körülmények között 5 napon át inkubáltuk. Ez alatt az idő alatt a kontrolltenyészetekben legalább 4 alkalommal ment végbe sejtosztódás. Az inkubálás után a sejteket 3,3 tömeg/térfogat%-os vizes glutáraldehidoldattal fixáltuk, vízzel mostuk, és 0,05 tömeg/térfogat%-os vizes metilénkékoldattal festettük meg. Mosás után a színezőanyagot 3 tömeg/térfogat%-os vizes sósavval eluáltuk. Ezután az üregek optikai vastagságát (OD, optische Dichte), amely a sejtek számával egyenesen arányos, fotométerrel (Titertek multiskan) 665 nm-nél mértük. Az IC₅₀-értékeket számítógéppel, az alábbi képlet

$$\frac{OD_{665}(\text{teszt}) - OD_{665}(\text{kezdeti})}{OD_{665}(\text{kontroll}) - OD_{665}(\text{kezdeti})} \times 100$$

felhasználásával számítottuk. Az IC₅₀-értékeket azon hatóanyag-koncentrációként adjuk meg, amelynél az üregekben levő sejtek száma az inkubációs idő végén a kontrolltenyészetben levő sejtek számának csak 50%-a. Az így kapott IC₅₀-értékek az (I) általános képletű vegyületek esetében mintegy 0,1 és 10 mikromól/liter között vannak.

Az említett tulajdonságuk következtében azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R₄ és R₈ hidrogénatom, különösen tumorgátló hatóanyagként, például hólyagdaganatok gyógyítására használhatók. Ezenkívül szóba jöhet a fentebb említett, proteinkináz C modulátoraként való további alkalmazásuk is, és különösen olyan betegségek kezelésére való felhasználásuk, amely betegségek és proteinkináz C gátlására reagálnak.

Azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R₄ és R₈ hidrogénatom, nem csak a proteinkináz C-t, hanem részben, mintegy 0,01 és 5 mikromól/liter, különösen mintegy 0,05 és 1 mikromól/liter közötti IC₅₀ koncentrációnál meghatározott tirozin-kinázokat, így különösen a PDGF-receptor-kinázt vagy az abl-kinázt, például a v-abl-kinázt is gátolják. Azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R₄ és R₈ legalább egyike hidrogénatomtól különböző, és például kevés szénatomos alkilcsoport, így metilcsoport, különösen szelektívek a fentebb említett PDGF-receptor és abl-tirozin-kináz gátlását illetően, és a proteinkináz C-t gyakorlatilag nem gátolják.

A PDGF (Platelet-derived Growth Factor) egy igen gyakran előforduló növekedési faktor, amely fontos szerepet játszik a normális és a patológiás sejtosztódásban is, mint amilyen a rákfejlődés és a vérerek simaizomsejtjeinek megbetegedései, például az ateroszklerózis és a trombózis.

A proteinkináz C és a PDGF-receptor-kináz gátlása ebben az értelemben kvázi-szinergetikusan, azaz azonos irányban hat a sejtnövekedés szabályozását illetően.

A PDGF-stimulálta receptor-tirozin-kináz-aktivitás gátlását *in vitro* BALB/c3T3 sejtek PDGF receptor immunkomplexében mértük, ahogy azt E. Andrejaskas-Buchdinger és U. Regenass a Cancer Research 52, 5353–5358 (1992) irodalmi helyen leírta. A fentebb közelebbről megnevezett (I) általános képletű vegyületek a PDGF-függő sejtmentes receptorfoszforilézést 0,005 és 5 mikromól/liter, különösen 0,01 és 1,0, főként 0,01 és 0,1 mikromól/liter közötti koncentrációban gátolják. A PDGF-receptor-tirozin-kináz intakt sejtben való gátlását a Western-cseppanalízissel mutattuk ki, szintén az E. Andrejaskas-Buchdinger és U. Tegenass által [Cancer Research 52, 5353–5358 (1992)] leírt módon. Ebben a kísérletben a ligand-stimulált PDGF-receptor-autofoszforilézis gátlását BALB/c egérsejtekben, antifoszfotirozin-antitest segítségével mértük. A fentebb közelebbről megnevezett (I) általános képletű vegyületek a PDGF-receptorok tirozin-kináz-aktivitását 0,005 és 5 mikromól/liter, különösen 0,01 és 1,0, főként 0,01 és 0,1 mikromól/liter közötti koncentrációban gátolják. Ezek a vegyületek ezen kívül 1,0 mikromól/liter alatti koncentrációban gátolják egy PDGF-függő sejtvonal, nevezetesen a BALB/c3T3 egérfibroblaszt sejtnövekedését is.

A már említett v-abl-tirozin-kináz gátlását N. Lydon és munkatársai [Oncogene Research 5, 161–173 (1990)] és J. F. Geissler és munkatársai [Cancer Research 52, 4492–4498 (1992)] módszerével határoztuk meg. Ehhez [Val5]-angiotenzin II-t és [gamma32P]-ATP-t használtunk szubsztrátként.

Az előzőekben leírt tulajdonságok alapján az (I) általános képletű vegyületek nem csak daganatgátló hatóanyagokként, hanem nem daganatos burjánzásos megbetegedések, így ateroszklerózis, trombózis, psoriasis, szkleroderma és fibrózis elleni szerekként is használhatók. Ezenkívül szóba jöhet a fentebb említett, proteinkináz C modulátoraként való további alkalmazásuk is, és különösen olyan betegségek kezelésére való felhasználásuk, amely betegségek a proteinkináz C gátlására reagálnak.

Az (I) általános képletű vegyületek a fentiekén kívül meggátolják a rák más gyógyszerkészítményekkel való kezelése esetén a rezisztencia (multidrug resistance) kialakulását vagy megszüntetik a valamely más gyógyszerrel szemben már kialakult rezisztenciát.

Rendkívül előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben

R₁ a gyűrűszénatomon keresztül kapcsolódó piridilcsoport, amely a nitrogénatomján helyettesítetlen vagy oxigénatommal helyettesített,

R₂ és R₃ mindegyike hidrogénatom,

R₄ hidrogénatom vagy kevés szénatomos alkilcsoport,

R₅ hidrogénatom, kevés szénatomos alkilcsoport vagy fluoratommal helyettesített kevés szénatomos alkoxycsoport,

R₆ hidrogénatom,

R₇ nitrocsoport, fluoratommal helyettesített kevés szénatomos alkoxycsoport vagy egy (II) általános képletű csoport, amelyben

R₉ hidrogénatom,

X oxocsoport,
 n értéke 0, és
 R₁₀ 5–22 szénatomos alifás szénhidrogéncsoport, fenilcsoport, amely helyettesítetlen vagy ciano-, kevés szénatomos alkil-, (4-metil-piperazinil)- (kevés szénatomos)-alkil-, kevés szénatomos alkoxicsoporthal, halogénatommal vagy karboxicsoporthal helyettesített, legfeljebb 30 szénatomos cikloalkilcsoport vagy öttagú vagy hattagú gyűrűs, 1–3 gyűrűkénatomot tartalmazó monociklusos csoport, és
 R₈ hidrogénatom, valamint a legalább egy sóképző csoportot tartalmazó ilyen vegyületek gyógyászatilag alkalmazható sói.
 Különösen azon (I) általános képletű vegyületek, amelyekben
 R₁ egy szénatomján keresztül kapcsolódó piridil- vagy N-oxido-piridil-csoport,
 R₂ és R₃ hidrogénatom,
 R₄ hidrogénatom vagy kevés szénatomos alkilcsoport,
 R₅ hidrogénatom, kevés szénatomos alkilcsoport vagy trifluor-metil-csoport,
 R₆ hidrogénatom,
 R₇ nitrocsoporthal, fluoratommal helyettesített kevés szénatomos alkoxicsoporthal vagy (II) általános képletű csoport, amelyben
 R₉ hidrogénatom,
 X oxocsoport,
 n értéke 0, és
 R₁₀ egy szénatomján keresztül kapcsolódó piridilcsoport, helyettesítetlen vagy halogénatommal, ciano-, kevés szénatomos alkil- vagy 4-metil-piperazinil-metil-csoporttal helyettesített fenilcsoport, 5–7 szénatomos alkilcsoport, tienilcsoport, 2-naftilcsoport vagy ciklohexilcsoport, és
 R₈ hidrogénatom, valamint a legalább egy sóképző csoportot tartalmazó ilyen vegyületek gyógyászatilag alkalmazható sói rendkívül előnyösek.
 Elsősorban azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben R₄ és R₈ hidrogénatom vagy amelyekben R₄ és R₈ legalább egyike kevés szénatomos alkilcsoportot jelent, és az R₄ és R₈ helyettesítő közül a másik jelentése a fenti, valamint a legalább egy sóképző csoportot tartalmazó ilyen vegyületek gyógyászatilag alkalmazható sóit részesítjük előnyben.
 Ezek közé tartoznak különösen azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben
 R₁ egy szénatomján keresztül kapcsolódó piridilcsoport,
 R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ és R₈ mindegyike hidrogénatom,
 R₇ nitrocsoporthal vagy (II) általános képletű csoport, ebben R₉ hidrogénatom,
 X oxocsoport,
 n értéke 0 és
 R₁₀ egy szénatomján keresztül kapcsolódó piridilcsoport, helyettesítetlen vagy fluoratommal, klóratommal, ciano-, kevés szénatomos alkoxi-, karboxi-, kevés szénatomos alkil- vagy 4-metil-piperazinil-metil-csoporttal helyettesített fenil-

csoport, 5–7 szénatomos alkilcsoport, tienilcsoport vagy ciklohexilcsoport, valamint ezek gyógyászatilag alkalmazható sói előnyösek.

- 5 A legelőnyösebbek a példákban leírt (I) általános képletű vegyületek, valamint a legalább egy sóképző csoportot tartalmazó ilyen vegyületek gyógyászatilag alkalmazható sói.
- 10 A proteinkináz C gátlásának szempontjából azok a fentebb megnevezett (I) általános képletű vegyületek a legelőnyösebbek, amelyekben R₄ és R₈ mindegyike hidrogénatom és a legalább egy sóképző csoportot tartalmazó ilyen vegyületek gyógyászatilag alkalmazható sói.
- 15 Az (I) általános képletű vegyületek, és a legalább egy sóképző csoportot tartalmazó ilyen vegyületek sói ismert módon állíthatók elő. A találmány szerinti eljárást az jellemzi, hogy
- 20 a) egy (III) általános képletű vegyületet, amelyben R₁₁ és R₁₂ egymástól függetlenül kevés szénatomos alkilcsoport és R₁, R₂ és R₃ jelentése a fenti, és az ilyen (III) általános képletű vegyületben levő funkciós csoportok, a reakcióban részt vevő kivételével, szükséges esetben védett formában is lehetnek, vagy egy ilyen vegyület sóját egy (IV) általános képletű vegyülettel, amelyben a helyettesítők jelentése a fenti, és az ilyen (IV) általános képletű vegyületben levő funkciós csoportok, a reakcióban részt vevő guanidincsoport kivételével, szükséges esetben védett formában lehetnek, vagy egy ilyen vegyület sójával reagáltatunk, és a jelen levő védőcsoportokat lehasítjuk, vagy
- 25 b) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R₄, R₅, R₆, R₇ és R₈ jelentése a nitrocsoporthal és fluoratommal helyettesített kevés szénatomos alkoxicsoporthal kivételével a fenti, egy (V) általános képletű vegyületet, amelyben az R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆ és R₁₇ helyettesítők közül egy vagy kettő aminocsoportot jelent, és a többi R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆ és R₁₇ csoport egymástól függetlenül hidrogénatom, kevés szénatomos alkilcsoport, amely helyettesítetlen vagy szabad vagy alkilezett aminocsoporttal, piperazinil-, piperidinil-, piroldinil- vagy morfolinilcsoporttal helyettesített, kevés szénatomos alkanoilcsoport, trifluor-metil-csoport, szabad, éterezett vagy észterezett hidroxicsoporthal, szabad, alkilezett vagy acilezett aminocsoport vagy szabad vagy észterezett karboxicsoporthal, és a többi helyettesítő jelentése a fenti, emellett az (V) általános képletű vegyületben levő funkciós csoportok a reakcióban részt vevő aminocsoport(ka)t kivéve szükséges esetben védett formában vannak jelen, egy (VI) általános képletű vegyülettel, amelyben a helyettesítők és szimbólumok jelentése a fenti, és emellett a (VI) általános képletű vegyületben levő funkciós csoportok, a reakcióban részt vevő HO-C(=X)- csoport kivételével szükséges esetben védett formában vannak jelen, vagy egy (VI) általános képletű vegyület reakcióképes származékával reagáltatunk, és a jelen levő védőcsoportokat lehasítjuk, vagy
- 30 c) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R₁ piridilcsoport, amely a nitrogén-

atomján oxigénatommal helyettesített, és a többi helyettesítő és szimbólum jelentése a fenti, egy (I) általános képletű vegyületet, amelyben R_1 piridilcsoportot jelent, egy megfelelő oxidálószerrel N-oxido-vegyületté alakítunk,

és kívánt esetben, az a)–c) eljárásokkal előállított (I) általános képletű vegyületet sóvá, vagy egy (I) általános képletű vegyület sóját szabad vegyületté alakítjuk.

A fenti eljárásváltozatok megvalósítási módját az alábbiakban részletesebben ismertetjük.

Általánosságban:

az (I) általános képletű végtermékek tartalmazhatnak olyan helyettesítőket, amelyek védőcsoportként alkalmazhatók más (I) általános képletű végtermékek előállításához használt kiindulási anyagokban. A jelen szöveg keretében, ha az összefüggésekből másként nem nyilvánvaló, „védőcsoportnak” csak azokat a könnyen lehasítható csoportokat tekintjük, amelyek a kívánt (I) általános képletű végterméknek nem alkotórészei.

A védőcsoportok, bevezetésük és lehasításuk például a „Protective Groups in Organic Chemistry” (Plenum Press, London, New York, 1973), a „Methoden der organischen Chemie” (Houben-Weyl, 4. kiadás, 15/1 kötet, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, 1974) című könyvekben, valamint Theodora W. Green „Protective Groups in Organic Synthesis” (John Wiley & Sons, New York, 1981) című munkájában kerülnek ismertetésre. A védőcsoportokra jellemző, hogy könnyen, nem kívánt mellékreakciók nélkül, például szolvolitikusan, redukciós vagy fotolitikus úton vagy fiziológiai körülmények között is eltávolíthatók.

Hidroxil-védőcsoportok például az acilcsoportok, így az adott esetben halogénatommal helyettesített kevés szénatomos alkanoilcsoportok, például a 2,2-diklór-acetil-csoport, vagy a szénsav-félszterekből származtatható acilcsoportok, különösen a terc-butoxi-karbonil-csoport, adott esetben helyettesített benzil-oxi-karbonil-, például 4-nitro-benzil-oxi-karbonil- vagy difenil-metoxi-karbonil-csoport vagy 2-halogén-(kevés szénatomos)-alkoxi-karbonil-csoport, így a 2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-csoport, továbbá a tritil-, formil-, szerves szilil- vagy sztannilcsoportok, a könnyen lehasítható észterező csoportok, például a terc-(kevés szénatomos)-alkil-, például a terc-butil-, 2-oxa- vagy 2-tia-alifás vagy cikloalifás szénhidrogéncsoportok, így elsősorban az 1-(kevés szénatomos)-alkoxi-(kevés szénatomos) alkil- vagy 1-(kevés szénatomos)-alkil-tio-(kevés szénatomos)-alkil-csoportok, például a metoxi-metil-, 1-metoxi-etil-, 1-etoxi-etil-, metil-tio-metil-, 1-metil-tio-etil- vagy 1-etil-tio-etil-csoport vagy 5-6 gyűrűatomos 2-oxa- vagy 2-tia-cikloalkil-csoportok, például tetrahydrofuril- vagy 2-tetrahidropiranyilcsoport vagy a megfelelő tianalógok, valamint az adott esetben helyettesített 1-fenil-(kevés szénatomos)-alkil-csoportok, így az adott esetben helyettesített benzil- vagy difenil-metil-csoportok, ahol a fenilcsoport helyettesítője például halogénatom, így klóratom, kevés szénatomos alkoxicssoport, így a metoxicssoport és/vagy a nitrocssoport jöhetnek szóba.

Egy védett aminocsoport például egy könnyen hasítható acil-amino-, aril-metil-amino-, éterezett merkapto-amino-, 2-acil-(kevés szénatomos)-alk-1-én-1-il-amino-, szilil- vagy sztannil-amino-csoport vagy azidocsoport formájában lehet jelen.

Egy acil-amino-csoportban a megfelelő védőcsoport egy acilcsoport például egy legfeljebb 18 szénatomos szerves karbonsav, különösen egy adott esetben például halogénatommal vagy arilcsoporttal helyettesített alkánkarbonsav vagy adott esetben például halogénatommal, kevés szénatomos alkoxicssoporttal vagy nitrocssoporttal helyettesített benzoészav vagy szénsav-félszter acilcsoportja. Ilyen acilcsoportok például a kevés szénatomos alkanoilcsoportok, így a formil-, acetyl- vagy propionilcsoport, halogén-(kevés szénatomos)-alkanoilcsoportok, így a 2-halogén-acetyl-, különösen 2-klór-, 2-bróm-, 2-jód-, 2,2,2-trifluor- vagy 2,2,2-triklór-acetyl-csoport, adott esetben például halogénatommal, kevés szénatomos alkoxicssoporttal vagy nitrocssoporttal helyettesített benzoilcsoport, például a benzoil-, 4-klór-benzoil-, 4-metoxi-benzoil- vagy 4-nitro-benzoil-csoport, vagy a kevés szénatomos alkilcsoport 1-es helyzetében elágazó vagy az 1- vagy 2-helyzetben megfelelően helyettesített kevés szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, különösen a terciér(kevés szénatomos)-alkoxi-karbonil-csoport, például a terc-butil-oxi-karbonil-csoport, aril-metoxi-karbonil-csoport, amely egy vagy két arilcsoportot tartalmaz, és amely előnyösen adott esetben kevés szénatomos alkilcsoporttal, különösen terciér kevés szénatomos alkilcsoporttal, így terc-butil-csoporttal, kevés szénatomos alkoxicssoporttal, így metoxicssoporttal, hidroxicssoporttal, halogénatommal, például klóratommal és/vagy nitrocssoporttal mono- vagy poliszubsztituált fenilcsoport, így adott esetben helyettesített benzil-oxi-karbonil-csoport, például 4-nitro-benzil-oxi-karbonil-csoport vagy helyettesített difenil-metoxi-oxi-karbonil-csoport, például benzilhidril-oxi-karbonil-csoport vagy di(4-metoxifenil)-metoxi-karbonil-csoport, aroil-metoxi-karbonil-csoport, amelyben az aroilcsoport előnyösen adott esetben például halogénatommal, így brómatommal helyettesített benzoilcsoport, például fenacil-oxi-karbonil-csoport, 2-halogén-(kevés szénatomos)-alkoxi-karbonil-csoport, például 2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-csoport, 2-bróm-etoxi-karbonil-csoport vagy 2-jód-etoxi-karbonil-csoport vagy 2-(trisubsztituált szilil)-etoxi-karbonil-csoport, amelyben a helyettesítők egymástól függetlenül adott esetben például kevés szénatomos alkilcsoporttal, kevés szénatomos alkoxicssoporttal, arilcsoporttal, halogénatommal vagy nitrocssoporttal helyettesített alifás, aralifás, cikloalifás vagy aromás, legfeljebb 15 szénatomos szénhidrogéncsoportok lehetnek, így megfelelően, adott esetben helyettesített kevés szénatomos alkilcsoportot, fenil-(kevés szénatomos)-alkil-, cikloalkil- vagy fenilcsoportot, például 2-[tri(kevés szénatomos)-alkil-szilil]-etoxi-karbonil-, így 2-(trimetil-szilil)-etoxi-karbonil- vagy 2-[di(n-butil)-metil-szilil]-etoxi-karbonil- vagy 2-(triaryl-szilil)-etoxi-karbonil-, így 2-(trifenil-szilil)-etoxi-karbonil-csoportot jelentenek.

Az amino-védőcsoportként szóba jöhető további acilcsoportok a szerves foszfor-, foszfon- vagy foszfin-

savak megfelelő csoportjai, így a di(kevés szénatomos)-alkil-foszforil-, például a dimetil-foszforil-, dietil-foszforil-, di(n-propil)-foszforil- vagy diizopropil-foszforil-csoport, dicikloalkil-foszforil-, például diciklohexil-foszforil-csoport, adott esetben helyettesített difenil-foszforil-, például difenil-foszforil-csoport, adott esetben például nitrocsoporttal helyettesített difenil-(kevés szénatomos)-alkil]-foszforil-csoport, például a dibenzil-foszforil- vagy di(4-nitro-benzil)-foszforil-csoport, adott esetben helyettesített fenil-oxi-fenil-foszforil-csoport, például feniloxi-fenil-foszforil-csoport, di(kevés szénatomos)-alkil-foszfinil-, például dietil-foszfinil-csoport vagy adott esetben helyettesített difenil-foszfinil-, például a difenil-foszfinil-csoport.

Egy aril-metil-amino-csoportban, amely mono-, di- vagy különösen triaril-metil-amino-csoport lehet, az arilcsoportok különösen adott esetben helyettesített fenilcsoportok. Ilyen csoportok például a benzil-, difenil-metil- és különösen a tritil-amino-csoport.

Az éterezett merkaptocsoport egy ilyen csoporttal védett aminocsoportban elsősorban aril-tio- vagy aril-(kevés szénatomos)-alkil-tio-csoport, amelyben az arilcsoport különösen adott esetben például kevés szénatomos alkilcsoporttal, így metilcsoporttal vagy terc-butil-csoporttal, kevés szénatomos alkoxicssoporttal, így metoxicssoporttal, halogénatommal, így klóratommal és/vagy nitrocsoporttal helyettesített fenilcsoport. Egy megfelelő amino-védőcsoport például a 4-nitro-fenil-tio-csoport.

Egy amino-védőcsoportként használt 2-acil-(kevés szénatomos)-alk-1-én-1-il-csoport például egy kevés szénatomos alkánkarbonsav, egy adott esetben például kevés szénatomos alkilcsoporttal, így metil- vagy terc-butil-csoporttal, kevés szénatomos alkoxicssoporttal, így metoxicssoporttal, halogénatommal, így klóratommal és/vagy nitrocsoporttal helyettesített benzoesav, vagy különösen egy szénsav-félesztér, így egy szénsav-(kevés szénatomos)-alkil-félesztérnek a megfelelő acilcsoportja. Megfelelő védőcsoportok elsősorban az 1-(kevés szénatomos)-alkanoil-prop-1-én-2-il-, például az 1-acetil-prop-1-én-2-il-csoport vagy az 1-(kevés szénatomos)-alkoxi-karbonil-prop-1-én-2-il-, például az 1-(etoxi-karbonil)-prop-1-én-2-il-csoport.

Előnyös amino-védőcsoportok a szénsav-félesztérek acilcsoportjai, különösen a terc-butil-oxi-karbonil-csoport, adott esetben, például a megadott módon helyettesített benzil-oxi-karbonil-csoportok, például a 4-nitro-benzil-oxi-karbonil- vagy difenil-metoxi-karbonil-csoport, vagy 2-halogén-(kevés szénatomos)-alkoxi-karbonil-csoport, így 2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-csoport, továbbá a tritil- vagy formilcsoport. A védőcsoport lehasítása, amely csoport nem alkotórésze a kívánt (I) általános képletű végeredménynek, önmagában ismert módon, például szolválizissal, különösen hidrolízissal, alkoholízissal vagy acidolízissal vagy redukcióval, különösen hidrogenolízissal vagy kémiai redukcióval történhet adott esetben lépésenként vagy egyidejűleg.

Egy védett aminocsoportot önmagában ismert módon és a védőcsoport milyenségétől függően, előnyösen szolválizissal vagy redukcióval teszünk szabaddá. A 2-halogén-(kevés szénatomos)-alkoxi-karbonil-ami-

no-csoportot (adott esetben egy 2-bróm-(kevés szénatomos)-alkoxi-karbonil-amino-csoportnak 2-jód-(kevés szénatomos)-alkoxi-karbonil-csoporttá való alakítása után), aroil-metoxi-karbonil-amino- vagy 4-nitro-benzil-oxi-karbonil-amino-csoportot például egy megfelelő kémiai redukálószerrel, így cinkkel, egy megfelelő karbonsav, például vizes ecetsav jelenlétében kezelve lehasíthatunk. Az aroil-metoxi-karbonil-amino-csoport is lehasítható valamely nukleofil, előnyösen sóképző reagenssel, így nátrium-tiofenoláttal való kezeléssel, és a 4-nitro-benzil-oxi-karbonil-amino-csoport alkálifém-, például nátrium-ditionitos kezelés hatására hasad. Az adott esetben helyettesített difenil-metoxi-karbonil-amino-, terc-(kevés szénatomos)-alkoxi-karbonil-amino- vagy 2-(trisubsztituált szilil)-etoxi-karbonil-amino-csoport megfelelő savval, például hangyasavval vagy trifluor-ecetsavval, az adott esetben helyettesített benzil-oxi-karbonil-amino-csoportot például hidrogenolízissal, azaz megfelelő hidrogénezőkatalizátor, így palládium-katalizátor jelenlétében hidrogénnel végzett kezeléssel, az adott esetben helyettesített triaril-metil-amino- vagy formil-amino-csoportot például savas, így ásványi savas, például hidrogén-kloridos, vagy szerves savas, például hangya-, ecet- vagy trifluor-ecetsavas kezeléssel, adott esetben víz jelenlétében hasíthatjuk, és a szerves szililcsoporttal védett aminocsoportot például hidrolízissal vagy alkoholízissal tehetjük szabaddá. A 2-halogén-acetil-, például 2-klór-acetil-csoporttal védett aminocsoportot tiokarbammiddal bázis jelenlétében, vagy a tiokarbamid valamely tiolátsójával, így alkálifém-tiolátsójával való kezeléssel és aztán a kondenzációs termék szolválizálásával, így alkoholízissal vagy hidrolízissal szabadíthatjuk fel. Egy 2-helyettesített szilil-etoxi-karbonil-csoporttal védett aminocsoportot egy fluoridiont felszabadító hidrogén-fluorid-sóval való kezeléssel alakíthatunk szabad aminocsoporttá.

Egy megfelelő acilcsoporttal, szerves szililcsoporttal vagy adott esetben helyettesített 1-fenil-(kevés szénatomos)-alkil-csoporttal védett hidroxicssoportot a megfelelően védett aminocsoporthoz hasonlóan szabadíthatunk fel. Egy adott esetben helyettesített 1-fenil-(kevés szénatomos)-alkil-csoporttal, például benzilcsoporttal védett hidroxicssoportot előnyösen katalitikus hidrogénezéssel, például szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében teszünk szabaddá. Egy 2,2-diklór-acetil-csoporttal védett hidroxicssoportot például bázikusan hidrolizálunk, egy tercier kevés szénatomos alkilcsoporttal vagy 2-oxa- vagy 2-tia-alifás vagy cikloalifás szénhidrogéncsoporttal éterezett hidroxicssoportot acidolízis útján hasítunk, például ásványi savval vagy erős karbonsavval, például trifluor-ecetsavval kezelünk a hidroxicssoport felszabadítására. Egy szerves szililcsoporttal, például trimetil-szililcsoporttal éterezett hidroxicssoportról egy fluoridaniont szabaddá tevő hidrogén-fluorid-sóval, például tetrabutil-ammónium-fluoriddal is lehasíthatjuk a védőcsoportot.

a) eljárás

R₁₁ és R₁₂ előnyösen metilcsoportot jelent.

A (III) általános képletű vegyületben levő szabad funkciós csoportok, amelyeket előnyösen könnyen le-

hasítható védőcsoportokkal védünk, különösen az R_1 csoportban levő aminocsoportok, valamint az 1H-indolil-csoport iminocsoportja. Az utóbbi védésére például benzilcsoportot használhatunk.

Egy (IV) általános képletű vegyületben levő szabad funkciós csoportok, amelyeket előnyösen könnyen lehasítható védőcsoportokkal védünk, különösen aminocsoportok, de lehetnek hidroxil- és karboxics csoportok is.

A (IV) általános képletű vegyület sója előnyösen savaddíciós só, például nitrát vagy valamely, az (I) általános képletű vegyületeknél megnevezett savaddíciós só.

A reakciót alkalmas oldó- vagy szuszpendálószerben, például egy megfelelő alkoholban, így 2-metoxietanolban vagy egy megfelelő kevés szénatomos alkoholban, például izopropanolban, szobahőmérséklet (körülbelül 20 °C) és 150 °C közötti hőmérsékleten, például a forrás hőmérsékletén játszhatjuk le. Ha a (IV) általános képletű vegyület sója formájában adjuk a reakcióelegyhez, egy megfelelő bázissal, így alkálifém-hidroxiddal, például nátrium-hidroxiddal in situ szabad vegyületté alakítjuk.

Előnyösen olyan (IV) általános képletű vegyületekből indulunk ki, amelyekben az R_4 , R_5 , R_6 , R_7 és R_8 helyettesítők közül egy vagy kettő nitrocsoport, és a többi R_4 , R_5 , R_6 , R_7 és R_8 helyettesítő egymástól függetlenül hidrogénatom, kevés szénatomos alkilcsoport, amely helyettesítetlen vagy szabad vagy alkilezett aminocsoporttal, piperazinil-, piperidinil-, pirrolidinil- vagy morfolinilcsoporttal helyettesített, kevés szénatomos alkanoilcsoport, trifluor-metil-csoport, szabad, éterezett vagy észterezett hidroxics csoport, szabad, alkilezett vagy acilezett aminocsoport vagy szabad vagy észterezett karboxics csoport.

A (III) általános képletű kiindulási anyag előállítására egy (VII) általános képletű vegyületet, amelyben a helyettesítők jelentése a fenti, egy (VIII) általános képletű vegyülettel, amelyben R_{18} és R_{19} kevés szénatomos alkilcsoport és a többi helyettesítő jelentése a fenti, a 233 461 számon nyilvánosságra hozott európai szabadalmi bejelentésben leírtakhoz hasonlóan reagáltatunk. A (VIII) általános képletű vegyületek tipikus képviselői az N,N-dimetil-formamid-dimetil-acetál és az N,N-dimetil-acetamid-dimetil-acetál. A reakció több órás, például 4–24 órás melegítés hatására megy végbe a (VII) és (VIII) általános képletű vegyületek között, oldószer távollétében, vagy szükséges esetben valamely oldószer jelenlétében, mintegy 50 és 150 °C közötti hőmérsékleten.

A (III) általános képletű kiindulási anyagot egy (VII) általános képletű vegyületből úgy is előállíthatjuk, hogy azt egy $R_3-C(=O)-O-CH_2-CH_3$ általános képletű észterrel reagáltatjuk, amelyben R_3 jelentése a fenti, majd a terméket egy $H-N(R_{11})-R_{12}$ általános képletű aminnal visszük reakcióba, a képletben a helyettesítők jelentése a fenti.

A (IV) általános képletű kiindulási anyaghoz úgy jutunk, hogy egy (IX) általános képletű vegyületet, amelyben a helyettesítők jelentése a fenti, ciánamiddal (NC-NH₂) reagáltatunk. A reakció megfelelő oldó-

vagy szuszpendálószerben, például egy megfelelő alkoholban, például egy megfelelő kevés szénatomos alkoholban, így etanolban, ekvimoláris mennyiségű sóképző sav jelenlétében, szobahőmérséklet és 150 °C közötti hőmérsékleten, például a forrás hőmérsékletén játszódik le.

b) eljárás

Az (V) és (VI) általános képletű vegyületekben levő, előnyösen könnyen lehasítható védőcsoportokkal védett funkciós csoportok különösen aminocsoportok, de lehetnek hidroxil- és karboxics csoportok is, amelyeknek a kívánt reakcióban nem kell résztvenniük, ilyen például az R_1 helyettesítőben levő aminocsoport.

Az X helyén oxocsoportot tartalmazó (VI) általános képletű vegyület reakcióképes származéka különösen egy reakcióképes (aktív) észter, reakcióképes anhidrid vagy reakcióképes gyűrűs amid. Ugyanez érvényes azokra a származékokra is, amelyekben X valamely más, az előzőekben megadott csoportot jelent.

A (VI) általános képletű savak reakcióképes, aktivált észtere az észterezendő csoport kapcsolódó szénatomján levő, például vinil-észter-típusú telítetlen észter, így maga a vinil-észter (amelyet például egy megfelelő észterből vinil-acetáttal való átészterezéssel kaphatunk; aktivált vinil-észteres eljárás), karbamoil-vinil-észter (amelyet például a megfelelő savból izoxazóliumreagenssel való kezeléssel kaphatunk; 1,2-oxazólium- vagy Woodward-módszer), 1-(keves szénatomos)-alkoxi-vinil-észter (amelyet például a megfelelő savból (keves szénatomos)-alkoxi-acetilén-eljárás), vagy amidino típusú észter, ilyen az N,N'-diszubsztituált amidino-észter, (amelyet például a megfelelő savból egy alkalmas N,N'-diszubsztituált karbodiimiddel, például N,N'-diciklohexil-karbodiimiddel kaphatunk; karbodiimid-módszer), vagy N,N-diszubsztituált amidino-észter (amelyet például a megfelelő savból és N,N-diszubsztituált ciánamidból állíthatunk elő; ciánamidmódszer), alkalmas aril-észter, különösen elektronszívó csoportokkal megfelelően helyettesített fenil-észter [amelyet például a megfelelő sav és egy alkalmasan helyettesített fenol, például 4-nitro-fenol, 4-(metil-szulfonil)-fenol, 2,4,5-triklór-fenol, 2,3,4,5,6-pentaklór-fenol vagy 4-fenil-diazo-fenol, valamilyen kondenzálószer, például N,N'-diciklohexil-karbodiimid jelenlétében való reagáltatásával kaphatunk; aktivált aril-észter-módszer], ciano-metil-észter (amelyet például a megfelelő savból klór-acetonitrillel, bázis jelenlétében állíthatunk elő; ciano-metil-észter-módszer), tioészter, különösen adott esetben például nitrocsoporttal helyettesített fenil-tio-észter (amelyet például a megfelelő sav és egy adott esetben például nitrocsoporttal helyettesített tiofenol, többek között anhidrid- vagy karbodiimid-módszer alkalmazásával végzett reakciójával kaphatunk; aktivált tiolészter-módszer), amino- vagy amido-észter (amelyet például a megfelelő sav és egy N-hidroxil-amino-, illetve N-hidroxil-amido-vegyület, például N-hidroxil-szukcinimid, N-hidroxil-piperidin, N-hidroxil-ftálamid vagy 1-hidroxil-benzo-triazol reakciójával, például az anhidrid- vagy

karbodiimid-módszer alkalmazásával állíthatunk elő; aktivált N-hidroxi-észter-módszer) vagy szilil-észter (amelyet például a megfelelő savból szililezőszerrel, például hexametil-diszilazánnal kaphatunk, és amely aztán hidroxicsoporttal könnyen, aminocsoporttal viszont nem reagál).

A (VI) általános képletű sav anhidridje szimmetrikus vagy előnyösen vegyes anhidrid lehet, ilyen például a szervetlen savakkal, így savhalogenidekkel, különösen savkloridokkal (amelyet például a megfelelő savból tionil-kloriddal, foszfor-pentakloriddal vagy oxalil-kloriddal állíthatunk elő; savklorid-módszer), azidokkal (amelyeket például a sav megfelelő észteréből a megfelelő hidrazid előállításával, majd a hidrazid salétomsavval való kezelésével kaphatunk; azid-módszer), szénsav-féleszterekkel, így a szénsav-(kevés szénatomos)-alkil-féleszterekkel képezett anhidridek [amelyeket például a megfelelő savból halogén-, így klór-hangyasav-(kevés szénatomos)-alkil-észterrel vagy egy 1-(kevés szénatomos)-alkoxi-karbonil- 2-(kevés szénatomos)-alkoxi-1,2-dihidro-kinolinból, például 1-(kevés szénatomos)-alkoxi-karbonil-2-etoxi-1,2-dihidrokinolinból állíthatunk elő; vegyes O-alkil-szénsavanhidrid módszer], vagy dihalogénezett, különösen diklórozott foszforsavval alkotott anhidrid (amelyet például a megfelelő savból foszfor-oxi-kloriddal való kezeléssel kaphatunk; foszfor-oxi-klorid-módszer), vagy szerves savakkal, így szerves karbonsavakkal képezett vegyes anhidridek (amelyeket például a megfelelő sav és egy adott esetben helyettesített kevés szénatomos alkán- vagy fenil-alkán-karbonsav-halogenid, például fenil-ecetsav, pivalinsav- vagy trifluor-ecetsav-klorid reakciójával kaphatunk; vegyes karbonsavanhidrid-módszer), vagy szerves szulfonsavakkal alkotott vegyes anhidridek (amelyeket például a megfelelő sav valamely, például alkálifém-sójából egy megfelelő szerves szulfonsav-halogeniddal, így kevés szénatomos alkán- vagy aril-, például metán- vagy p-toluolszulfonsav-kloriddal kaphatunk; vegyes szulfonsavanhidrid módszer), valamint szimmetrikus anhidridek (amelyekhez például a megfelelő sav karbodiimid vagy 1-dietil-amino-propin jelenlétében végzett kondenzációjával juthatunk; szimmetrikus anhidrid-módszer).

Alkalmas gyűrűs amidok különösen az öttagú diazaciklusos aromás jellegű amidok, így az imidazolokkal, például imidazollal képezett amidok (amelyeket például a megfelelő sav és N,N'-karbonil-diimidazol reakciójával állíthatunk elő; imidazolid-módszer), vagy pirazollal, például 3,5-dimetil-pirazollal képezett amidok (amelyeket savhidrazidon keresztül, acetil-acetonnal való kezeléssel állíthatunk elő; pirazolid-módszer).

A (VI) általános képletű savak származékait, amelyeket acilezőszerként használunk, in situ is képezhetjük. Így például az N,N'-diszubsztituált amidino-észtert úgy állíthatjuk elő in situ, hogy az (V) általános képletű kiindulási anyag és az acilezőszerként alkalmazott sav keverékét egy megfelelő N,N'-diszubsztituált karbodiimid, például N,N'-diciklohexil-karbodiimid jelenlétében visszük reakcióba. Az (V) általános képletű acilező kiindulási anyag jelenlétében az acilezőszerként hasz-

nált sav amino- vagy amido-észterét is előállíthatjuk, oly módon, hogy a megfelelő sav- és amino kiindulási anyagokat egy N,N'-diszubsztituált karbodiimid, például N,N'-diciklohexil-karbodiimid, és egy N-hidroxi-amin vagy N-hidroxi-amid, például N-hidroxi-szukciniimid, adott esetben egy alkalmas bázis, például 4-(dimetil-amin)-piridin jelenlétében reagáltatjuk.

A reakciót előnyösen úgy végezzük, hogy a (VI) általános képletű vegyület egy reakcióképes karbonsavszármazékát egy (V) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, amelyben a reakcióban részt vevő amino- vagy hidroxicsoport szabad formában van.

A reakciót önmagában ismert módon játszathatjuk le, a reakciókörülmények azonban elsősorban attól függenek, hogy az acilezőszer karboxicsoportja aktivált-e, rendszerint egy alkalmas oldó- vagy hígítószerben vagy ilyenek elegyében, és amennyiben szükséges, valamely kondenzálószer jelenlétében, például, amikor a reakcióban részt vevő karboxicsoport anhidrid formájában van jelen, még egy savmegkötő anyag is jelen lehet, hűtés vagy melegítés közben, például körülbelül -30°C és körülbelül $+150^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérséklet-tartományban, különösen 0°C és 100°C közötti, előnyösen szobahőmérséklet (körülbelül 20°C) és $+70^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten, nyitott vagy zárt reakcióedényben és/vagy közömbös gáz-, például nitrogénatmoszférában végezzük. Gyakori kondenzálószerként például a karbodiimidek, így az N,N'-dietil-, N,N'-dipropil-, N,N'-diciklohexil- vagy N-etil-N'-[3-(dimetil-amino)-propil]-karbodiimid, alkalmas karbonilvegyületek, például a karbonil-diimidazol, vagy 1,2-oxazóliumvegyületek, például a 2-etil-5-fenil-1,2-oxazólium-3'-szulfonát és a 2-(terc-butil)-5-metil-izoxazólium-perklorát, vagy egy megfelelő acil-amino-vegyület, például a 2-etoxi-1-(etoxi-karbonil)-1,2-dihidro-kinolin. Szokásos savmegkötő kondenzálószerként például az alkálifém-karbonátok vagy hidrogén-karbonátok, például a nátrium- vagy kálium-karbonát vagy hidrogén-karbonát (rendszerint egy szulfáttal együtt) vagy szerves bázisok, így rendszerint a piridin vagy egy szterikusan gátolt tri(kevés szénatomos)-alkil-amin, például az N,N-diizopropil-N-etil-amin.

Az (V) általános képletű kiindulási anyagot egy olyan (I) általános képletű vegyület nitrocsoportjának redukciójával állíthatjuk elő, amelyben az R_4 , R_5 , R_6 , R_7 és R_8 csoportok közül egy vagy kettő nitrocsoportot jelent. Ezt a redukciót például katalitikus hidrogénezéssel, egy alkalmas oldószerben, így egy megfelelő nyílt láncú vagy gyűrűs éterben, például tetrahidrofuranban végezhetjük el. Hidrogénezőkatalizátorként előnyösen 5%-os szénhordozós palládiumkatalizátort alkalmazhatunk, és ebben az esetben a hidrogénezést előnyösen környezeti nyomáson hajtjuk végre.

c) eljárás

Egy olyan (I) általános képletű vegyület, amelyben R_1 piridilcsoportot jelent, N-oxido-vegyületté való átalakításához alkalmas oxidálószer előnyösen valamely megfelelő persav, például egy megfelelő perbenzoesav, így különösen a m-klór-perbenzoesav. A reakciót

közömbös oldószerben, például halogénezett szénhidrogénben, így előnyösen metilén-kloridban, körülbelül $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $+150\text{ }^{\circ}\text{C}$, főként körülbelül $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ és a szóban forgó oldószer forráspontja közötti, általában $+100\text{ }^{\circ}\text{C}$ alatti hőmérsékleten, és előnyösen szobahőmérsékleten vagy kicsit emelt hőmérsékleten ($20\text{ }^{\circ}\text{C}$ – $70\text{ }^{\circ}\text{C}$) játszjuk le.

Az (I) általános képletű vegyületek savaddíciós sóit a szokásos módon, például egy savval vagy alkalmas anioncserélő reagenssel való kezeléssel kapjuk.

A savaddíciós sókat egyébként egy megfelelő bázissal szabad vegyületekké alakíthatjuk.

Az előzőekben leírt eljárásokat, beleértve a védőcsoportok lehasítását és az utólagos eljárásokat, ha másként nem adjuk meg, önmagában ismert módon, például előnyösen közömbös oldószer- és hígítószer jelenlétében vagy távollétében, amennyiben szükséges kondenzálószer vagy katalizátor jelenlétében, csökkentett vagy emelt hőmérsékleten, például $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ és körülbelül $150\text{ }^{\circ}\text{C}$, különösen körülbelül $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ és körülbelül $+70\text{ }^{\circ}\text{C}$, előnyösen körülbelül $+10\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $+50\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten, főként szobahőmérsékleten, egy megfelelő reakcióedényben és szükséges esetben közömbös gáz-, például nitrogénatmoszférában végezzük.

Emellett tekintettel kell lennünk a molekulában található minden helyettesítőre. Szükség esetén, például könnyen hidrolizálható csoport jelenlétében, különösen kíméletes reakciókörülményeket, így rövid reakcióidőt, gyengén savas vagy bázikus szereket, kis koncentrációkat, sztöchiometrikus tömegarányokat, megfelelően választott katalizátorokat, oldószert, hőmérsékletet és/vagy nyomást alkalmazunk.

Előnyösen olyan kiindulási anyagokat alkalmazunk és a reakciókörülményeket úgy választjuk meg, hogy a különösen előnyösként felsorolt vegyületekhez jussunk.

A találmány tárgyát képezik a gyógyászati készítmények is, amelyek a hatóanyagot hatásos mennyiségben, gyógyszeratilag alkalmazható hordozóanyagokkal együtt tartalmazzák, amelyek helyileg, enterálisan, például orálisan vagy rektálisan vagy parenterálisan adagolhatók, és szervesnek vagy szervetlenek, szilárdak vagy folyékonyak lehetnek. Orális adagolásra különösen tablettákat vagy zselatinkapszulákat alkalmazunk, amelyek a hatóanyagot hígítószerekkel, például laktózzal, dextrózzal, szacharózzal, mannittal, szorbittal, cellulózzal és/vagy glicerinnel, és/vagy keverőanyagokkal, például kovafölddel, talkummal, sztearinsavval vagy annak sóival, így magnézium- vagy kalcium-sztearáttal, és/vagy polietilénlikollal együtt tartalmazzák. A tabletták kötőanyagokat, például magnézium-alumínium-szilikátot, keményítőket, így kukorica-, búza- vagy rizskeményítőt, zselatint, metil-cellulózt, nátrium-karboxi-metil-cellulózt és/vagy poli(vinil-pirrolidon)-t, és kívánt esetben szétválasztó szert, például keményítőt, agart, alginsavat vagy annak valamilyen sóját, például nátrium-alginátot, és/vagy pezsgőkeveréket vagy adszorpciós szert, színezőanyagot, ízanyagot és édesítőszert is tartalmazhatnak. A jelen ta-

lálmány szerinti gyógyhatású vegyületeket parenterálisan adagolható készítmények vagy infúziós oldat formájában is alkalmazhatjuk. Az ilyen oldatok előnyösen izotóniás vizes oldatok vagy szuszpenziók, amelyek például a hatóanyagot magában vagy valamilyen hordozóanyaggal, például mannittal együtt tartalmazó liofilizált preparátumból felhasználás előtt előállíthatók. A gyógyszerkészítmények lehetnek sterilizáltak és/vagy segédanyagokat, például tartósító-, stabilizáló-, nedvesítő és/vagy emulgeálószeret, oldáskönnyítőket, az ozmózisnyomás szabályozására sókat és/vagy puffereket tartalmazhatnak. A jelen gyógyászati készítményeket, amelyek kívánt esetben további gyógyászati hatású anyagokat, például antibiotikumokat is magukban foglalhatnak, önmagában ismert módon, például hagyományos keverési, granulálási, drázsírozási, oldási vagy liofilizálási eljárásokkal állíthatjuk elő, és körülbelül 1% és 100%, különösen körülbelül 1% és körülbelül 20% közötti mennyiségű hatóanyagot tartalmaznak.

Az alábbi példák a találmány bemutatására szolgálnak, anélkül, hogy azt valamilyen formában is korlátoznák. Az R_f -értékeket szilikagél lemezre vonatkozóan (Merck cég, Darmstad, Németország) adjuk meg.

1. példa

30 g (0,17 mol) (az EP-A-0233 461 számú szabadalmi dokumentumban leírt) 3-(dimetil-amino)-1-(3-piridil)-2-propén-1-on 250 ml izopropanollal készült oldathoz 41,3 g (0,17 mol) 3-nitro-fenil-guanidin-nitrátot 50 ml izopropanollal készült szuszpenzió formájában, majd 7,49 g (0,19 mol) nátrium-hidroxidot adunk, és aztán a sárga szuszpenziót visszafolyatás közben forraljuk. $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra való hűtés után az elegyet szűrjük, és 200 ml izopropanollal utánamoszuk. A kiszűrt anyagot 300 ml vízzel feliszapoljuk, és 30 percig keverjük, majd szűrjük és 200 ml vízzel mossuk. A szilárd anyagot 200 ml etanolban még egyszer feliszapoljuk, és 200 ml etanol:dietil-éter=1:1 eleggyel mossuk. Ily módon N-(3-nitro-fenil)-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amint kapunk; olvadáspont: $212\text{--}213\text{ }^{\circ}\text{C}$; $R_f=0,75$ (kloroform:metanol=9:1).

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

1.1 lépés

82,88 g (0,6 mol) 3-nitro-anilin 200 ml etanollal készült sárga szuszpenziójához 42 ml (0,6 mol) 65%-os salétromsavat csepegtetünk. Az exoterm reakció lejátszódása után 75,7 g (0,9 mol) ciánamidot adunk hozzá 50%-os vizes oldat formájában, és a reakcióelegyet 21 órán át visszafolyatás közben forraljuk. $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra való hűtés után az elegyet szűrjük, és hat alkalommal etanol:dietil-éter=1:1 eleggyel mossuk. Nagyvákuumban, $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on való szárítás után $205\text{--}207\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on olvadó 3-nitro-fenil-guanidin-nitrátot kapunk.

1.2 lépés

8 g (0,35 mol) nátriumot 260 ml toluolba helyezünk, és vibrátorkeverővel $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on szuszpendálunk. $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra való hűtés után, hűtés közben 17 ml (0,42 mol)

metanolt csepegtetünk hozzá, majd 45 percig 75 °C-on keverjük az elegyet. Ezután 25 °C-on, jeges hűtés közben 38,5 ml (0,35 mol) 3-acetil-piridin és 28 ml (0,35 mol) hangyasav-etil-észter 300 ml toluollal készült oldatát csepegtetjük 45 perc alatt a fenti elegyhez. A sárga szuszpenziót 16 órán át 25 °C-on keverjük, majd 23,7 g (0,52 mol) dimetil-aminnal elegyítjük. 100 ml toluol hozzáadása után a keverést 25 °C-on még 45 percig folytatjuk, majd 0 °C-on 20 ml ecetsav 150 ml toluollal készült oldatát csepegtetjük hozzá 30 perc alatt, és ezután visszafolyatás közben 1 órán át forraljuk az elegyet. Ezt követően 25 °C-ra hűtjük, szűrjük, a csapadékot 500 ml toluol:hexán=1:1 eleggyel mossuk, és a szűrletet a kristályosodás megindulásáig bepároljuk. 0 °C-ra való hűtés, szűrés és 80 °C-on nagyvákuumban végzett szárítás után 3-(dimetil-amin)-1-(3-piridil)-2-propén-1-ont kapunk, amely 81–82 °C-on olvad.

2. példa

100 mg (0,38 mmol) N-(3-amino-fenil)-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amint 5 ml piridinben oldunk, 58,5 mikroliter (0,46 mmol) 4-klór-benzoil-kloridot adunk hozzá, és az elegyet 24 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután 10 ml vízzel hígítjuk, 0 °C-ra hűtjük, és szűrjük. Vízzel való mosás és szárítás után N-[3-(4-klór-benzoil-amido)-fenil]-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amint kapunk; olvadáspont: 238–240 °C; $R_f=0,66$ (kloroform:metanol=9:1).

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

2.1 lépés

17,0 g (0,058 mol) N-(3-nitro-fenil)-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amin 1700 ml tetrahidrofuránnal készült szuszpenziójához 1,7 g 5%-os szénhordozós palládiumkatalizátort adunk, és hidrogénatmoszférában, környezeti nyomáson 21 órán át keverjük az elegyet. A szuszpenziót ezután szűrjük, és a szűrletet rotációs készülékben bepároljuk. A visszamaradó sárga szilárd anyagot egy éjszakán át 200 ml metilén-kloriddal keverjük. Szűrés és szárítás után N-(3-amino-fenil)-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amint kapunk; olvadáspont: 89–90 °C; $R_f=0,38$ (kloroform:metanol=9:1).

3. példa

100 mg (0,38 mmol) N-(3-amino-fenil)-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amin 5 ml piridinnel készült oldatához 53 mikroliter (0,46 mmol) benzoil-kloridot adunk, és az elegyet nitrogénatmoszférában 24 órán át szobahőmérsékletre keverjük. Ezután 10 ml vízzel hígítjuk, 0 °C-ra hűtjük, szűrjük, és vízzel mossuk. Nagyvákuumban végzett szárítás után N-(3-benzoil-amido-fenil)-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amint kapunk; olvadáspont: 207–209 °C; $R_f=0,53$ (kloroform:metanol=9:1).

4. példa

100 mg (0,38 mmol) N-(3-amino-fenil)-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amint és 59 mg (0,46 mmol) 2-piridinkarbonsav-kloridot 5 ml piridinben oldunk, és az oldatot szobahőmérsékleten és nitrogénatmoszférában 24 órán át keverjük. 30 mg (0,23 mmol) 2-piridinkar-

bonsav-klorid hozzáadása után az elegyet még 18 órán át keverjük, majd további 25 mg (0,19 mmol) 2-piridinkarbonsav-kloridot adunk hozzá, és a keverést 25 °C-on még 72 órán át folytatjuk. Az elegyet ezután 10 ml vízzel hígítjuk, 0 °C-ra hűtjük, szűrjük, és a szűrledéket vízzel mossuk. Szilikagélen, kloroform és metanol 9:1 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk, így N-[3-(2-piridil)-karboxamido-fenil]-4-(3-piridil)-2-piridinamint kapunk; olvadáspont: 187–190 °C; $R_f=0,58$ (kloroform:metanol=9:1).

5. példa

A 4. példában leírt módon 3-piridinkarbonsav-kloridból N-[3-(3-piridil)-karboxamido-fenil]-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amint állítunk elő; olvadáspont: 217–220 °C; $R_f=0,29$ (kloroform:metanol=9:1).

6. példa

A 4. példában leírt módon 4-piridinkarbonsav-kloridból N-[3-(4-piridil)-karboxamido-fenil]-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amint állítunk elő; olvadáspont: 224–226 °C; $R_f=0,29$ (kloroform:metanol=9:1).

7. példa

100 mg (0,38 mmol) N-(3-amino-fenil)-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amin 5 ml piridinnel készült oldatához 63 mikroliter (0,46 mmol) pentafluor-benzoil-kloridot adunk, és az elegyet nitrogénatmoszférában, szobahőmérsékleten 17 órán át keverjük. A barna reakcióoldathoz 10 ml vizet adunk, 0 °C-ra hűtjük, és szűrjük. A maradékot etanol és aceton elegyéből átkristályosítjuk, így kristályos termék formájában N-(3-pentafluor-benzoil-amido-fenil)-4-(3-piridil)-2-pirimidinamint kapunk; olvadáspont: 234–244 °C; $R_f=0,41$ (kloroform:metanol=9:1).

8. példa

28 mg (0,19 mmol) ftálsavanhidridet 50 mg (0,19 mmol) N-(3-amino-fenil)-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amin 1 ml piridinnel készült oldatához adunk. A sárga reakcióoldatba 2,5 óra eltelte után még 14 mg (0,095 mmol) ftálsavanhidridet mérünk, és az elegyet 20 órán át 25 °C-on keverjük. A szuszpenziót szűrjük, a szűrledéket kevés hideg piridinnel mossuk. A maradékot két alkalommal 2,5–2,5 ml abszolút etanollal eldolgozzuk, így N-[3-(2-karboxi-benzoil-amido)-fenil]-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amint kapunk; olvadáspont: 206–209 °C; $R_f=0,07$ (kloroform:metanol=9:1).

9. példa

100 mg (0,38 mmol) N-(3-amino-fenil)-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amin és 105 mikroliter (0,46 mmol) kapron-savanhidrid elegyét 5 ml piridinben nitrogénatmoszférában, 25 °C-on 24 órán át keverjük, és aztán rotációs készülékben bepároljuk. A maradékot szilikagélen, kloroform és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével gyorsan kromatografálva tisztítjuk, így N-[3-(n-hexanoil-amido)-fenil]-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amint kapunk; olvadáspont: 180–184 °C; $R_f=0,78$ (kloroform:metanol=9:1).

10. példa

1 g (5,68 mmol) 3-(dimetil-amino)-1-(2-piridil)-2-propén-1-on (EP-A-233461) 8 ml izopropanollal készült oldatához 1,38 g (5,68 mmol) 3-nitro-fenil-guanidin-nitrátot, majd 0,25 g (6,24 mmol) nátrium-hidroxidot adunk. A sárga szuszpenziót 20 órán át visszafolyatás közben forraljuk, aztán 0 °C-ra hűtjük, szűrjük és 30 ml izopropanollal utánamossuk. A szilárd anyagot 20 percen át 15 ml etanollal keverjük, szűrjük és kevés hideg etanollal utánamossuk. Ily módon N-(3-nitro-fenil)-4-(2-piridil)-2-pirimidin-amint kapunk; olvadáspont: 213–219 °C.

11. példa

1 g (5,68 mmol) 3-(dimetil-amino)-1-(4-piridil)-2-propén-1-on (4 281 000 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás) 8 ml izopropanollal készült oldatához 1,38 g (5,68 mmol) 3-nitro-fenil-guanidin-nitrátot és 0,25 g (6,24 mmol) nátrium-hidroxidot adunk. A sárga szuszpenziót 20 órán át visszafolyatás közben forraljuk, majd 0 °C-ra hűtjük. 30 ml izopropanollal való mosás után a szüredéket egymást követően 15 ml etanollal és 15 ml vízzel feliszapoljuk, majd szűrjük. Nagyvákuumban való szárítás után N-(3-nitro-fenil)-4-(4-piridil)-2-pirimidin-amint kapunk; olvadáspont: 282–284 °C.

12. példa

A 2. példában leírt módon 2-metoxi-benzoil-kloridból N-[3-(2-metoxi-benzoil-amido)-fenil]-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amint állítunk elő; olvadáspont: 115–117 °C; $R_f=0,76$ (kloroform:metanol=9:1).

13. példa

A 2. példában leírt módon 4-fluor-benzoil-kloridból N-[3-(4-fluor-benzoil-amido)-fenil]-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amint állítottunk elő; olvadáspont: 215–216 °C; $R_f=0,34$ (kloroform:metanol=9:1).

14. példa

A 2. példában leírt módon 4-ciano-benzoil-kloridból N-[3-(4-ciano-benzoil-amido)-fenil]-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amint állítunk elő; olvadáspont: 220–222 °C; $R_f=0,31$ (kloroform:metanol=9:1).

15. példa

A 2. példában leírt módon 2-tiofénkarbonsav-kloridból N-[3-(2-tienil-karboxamido)-fenil]-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amint állítunk elő; olvadáspont: 139–141 °C; $R_f=0,35$ (kloroform:metanol=9:1).

16. példa

A 2. példában leírt módon ciklohexánkarbonsav-kloridból N-[3-(ciklohexil-karboxamido)-fenil]-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amint állítunk elő; olvadáspont: 205–206 °C; $R_f=0,36$ (kloroform:metanol=9:1).

17. példa

A 2. példában leírt módon 4-metil-benzoil-kloridból N-[3-(4-metil-benzoil-amido)-fenil]-4-(3-piridil)-2-piri-

midin-amint állítunk elő; olvadáspont: 214–216 °C; $R_f=0,64$ (kloroform:metanol=9:1).

18. példa

A 2. példában leírt módon 100 mg (0,38 mmol) N-(3-amino-fenil)-4-(4-piridil)-2-pirimidin-amint 58 mikroliter (0,46 mmol) 4-klór-benzoil-kloriddal reagáltatunk, így N-[3-(4-klór-benzoil-amido)-fenil]-4-(4-piridil)-2-piridin-amint kapunk; olvadáspont: 258–261 °C; $R_f=0,37$ (kloroform:metanol=9:1).

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

18.1 lépés

A 2.1 lépésben leírt módon 300 mg (1,0 mmol) N-(3-nitro-fenil)-4-(4-piridil)-2-pirimidin-amint (lásd a 11. példát) hidrogénatmoszférában kezelünk, így N-(3-amino-fenil)-4-(4-piridil)-2-pirimidin-amint kapunk; olvadáspont: 200–202 °C; $R_f=0,27$ (kloroform:metanol=9:1).

19. példa

A 2. példában leírt módon 98 mg (0,3 mmol) 4-(4-metil-piperazino-metil)-benzoil-kloridból N-[3-(4-(4-metil-piperazino-metil)-benzoil-amido)-fenil]-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amint állítunk elő; olvadáspont: 198–201 °C.

20. példa

8,0 g (28,85 mmol) N-(5-amino-2-metil-fenil)-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amint és 4,0 ml (34,6 mmol) benzoil-kloridot 320 ml piridinben szobahőmérsékleten, nitrogénatmoszférában, 23 órán át keverünk. A reakcióelegyet nagyvákuumban bepároljuk, 200 ml vízzel elegyítjük, majd 0 °C-ra való hűtés után szűrjük. A nyers-terméket nagyvákuumban 80 °C-on való szárítás után metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú eleggyel feliszapoljuk, majd szűrjük. Ily módon N-[5-(benzoil-amido)-2-metil-fenil]-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amint kapunk. Kromatográfiás elválasztás után még további termékhez jutunk; olvadáspont: 173–176 °C; $R_f=0,65$ (kloroform:metanol=9:1).

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

20.1 lépés

20,0 g (0,13 mol) 2-amino-4-nitro-toluol 50 ml abszolút etanollal készült sárga szuszpenziójához 5 perc alatt 9,1 ml (0,13 mol) 65%-os salétromsavat csepegtetünk, majd az exoterm reakció lejátékozása után 8,32 g (0,198 mol) ciánamid 8,3 ml vízzel készült oldatát adjuk. A barna reakcióelegyet 25 órán át visszafolyatás közben forraljuk, azután 0 °C-ra hűtjük, és szűrjük. A szüredéket 4 alkalommal 100 ml etanol:dietil-éter=1:1 eleggyel mossuk, majd szárítjuk, így 2-metil-5-nitro-fenil-guanidin-nitrátot kapunk; olvadáspont: 219–226 °C.

20.2 lépés

170 g (0,96 mol) 3-(dimetil-amino)-1-(3-piridil)-2-propén-1-on 2,0 liter izopropanollal készült oldatához 248,2 g (0,96 mol) 2-metil-5-nitro-fenil-guanidin-

nitrátot, majd 42,5 g nátrium-hidroxidot adunk. A vöröses szuszpenziót 12 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Ezután 0 °C-ra hűtjük, szűrjük, 2,0 liter izopropánollal és 3 alkalommal 400 ml metanollal mossuk, majd szárítjuk. Így N-(2-metil-5-nitro-fenil)-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amint kapunk; olvadáspont: 195–198 °C; $R_f=0,68$ (kloroform:metanol=9:1).

20.3 lépés

143,0 g (0,46 mol) N-(2-metil-5-nitro-fenil)-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amint 7,15 liter etil-acetátban, 14,3 g 10%-os szénhordozós palládiumkatalizátorral, hidrogénatmoszférában, környezeti nyomáson 6,5 órán át keverünk. Ezután a szuszpenziót szűrjük, és rotációs készülékben bepároljuk. A nyersterméket metilén-dikloridból kristályosítjuk át. Így módon N-(5-amino-2-metil-fenil)-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amint kapunk; olvadáspont: 138–140 °C; $R_f=0,36$ (kloroform:metanol=9:1).

21. példa

A 20. példában leírt módon 10,68 g (32,8 mmol) 4-(4-metil-piperazino-metil)-benzoil-kloridból N-[5-[4-(4-metil-piperazino-metil)-benzoil-amido]-2-metil-fenil]-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amint állítunk elő; olvadáspont: 211–213 °C; $R_f=0,33$ (metilén-diklorid:metanol:25%-os vizes ammóniaoldat=95:5:1).

22. példa

A 20. példában leírt módon 0,23 ml (1,7 mmol) p-toluol-kloridból (p-toluil-kloridból) N-[5-(4-metil-benzoil-amido)-2-metil-fenil]-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amint állítunk elő; olvadáspont: 102–106 °C; $R_f=0,4$ (metilén-diklorid:metanol=9:1).

23. példa

A 20. példában leírt módon 330 mg (1,73 mmol) 2-naftoil-kloridból N-[5-(2-naftoil-amido)-2-metil-fenil]-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amint állítunk elő; olvadáspont: 97–101 °C; $R_f=0,45$ (metilén-diklorid:metanol=9:1).

24. példa

A 20. példában leírt módon 0,22 ml (1,73 mmol) 4-klór-benzoil-kloridból N-[5-(4-klór-benzoil-amido)-2-metil-fenil]-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amint állítunk elő; olvadáspont: 216–219 °C; $R_f=0,39$ (metilén-diklorid:metanol=9:1).

25. példa

A 20. példában leírt módon 0,28 ml (1,87 mmol) 2-metoxi-benzoil-kloridból N-[5-(2-metoxi-benzoil-amido)-2-metil-fenil]-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amint állítunk elő; olvadáspont: 88–92 °C; $R_f=0,45$ (metilén-klorid:metanol=9:1).

26. példa

Az 1. példában leírt módon 1,0 g (5,68 mmol) 3-(dimetil-amino)-1-(3-piridil)-2-propén-1-onból és 1,53 g (5,68 mmol) 3-(trifluor-metoxi)-fenil-guanidin-nitrátból N-[3-(trifluor-metoxi)-fenil]-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amint kapunk; $R_f=0,7$ (kloroform:metanol=9:1).

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

26.1 lépés

Az 1.1 lépésben leírt módon 2,0 g (11,3 mmol) 3-(trifluor-metoxi)-anilinból és 1,4 g (16,6 mmol) ciánamidból (50%-os vizes oldatából) 3-(trifluor-metoxi)-fenil-guanidin-nitrátot kapunk; $R_f=0,1$ (metilén-diklorid:metanol:25%-os vizes ammóniaoldat=150:10:1).

27. példa

Az 1. példában leírt módon 1,0 g (5,68 mmol) 3-(dimetil-amino)-1-(3-piridil)-2-propén-1-onból és 1,78 g (5,68 mmol) 3-(1,1,2,2-tetrafluor-etoxi)-fenil-guanidin-nitrátból N-[3-(1,1,2,2-tetrafluor-etoxi)-fenil]-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amint kapunk; $R_f=0,75$ (kloroform:metanol=9:1).

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

27.1 lépés

Az 1.1 lépésben leírt módon 2,09 g (10 mmol) 3-(1,1,2,2-tetrafluor-etoxi)-anilinból és 1,26 g (15 mmol) ciánamidból (50%-os vizes oldatából) 3-(1,1,2,2-tetrafluor-etoxi)-fenil-guanidin-nitrátot állítunk elő; $R_f=0,15$ (metilén-diklorid:metanol:25%-os vizes ammóniaoldat=150:10:1).

28. példa

Az 1. példában leírt módon 1,0 g (5,68 mmol) 3-(dimetil-amino)-1-(3-piridil)-2-propén-1-onból és 1,46 g (5,68 mmol) 3-nitro-5-metil-fenil-guanidin-nitrátból N-(3-nitro-5-metil-fenil)-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amint kapunk; $R_f=0,72$ (kloroform:metanol=9:1).

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

35 28.1 lépés

Az 1.1 lépésben leírt módon 1,52 g (10 mmol) 3-nitro-5-metil-anilinból és 1,26 g (15 mmol) ciánamidból (50%-os vizes oldatából) 3-nitro-5-metil-fenil-guanidin-nitrátot kapunk; $R_f=0,1$ (metilén-diklorid:metanol:25%-os vizes ammóniaoldat=150:10:1).

29. példa

Az 1. példában leírt módon 1,0 g (5,68 mmol) 3-(dimetil-amino)-1-(3-piridil)-2-propén-1-onból és 1,76 g (5,68 mmol) 3-nitro-5-(trifluor-metil)-fenil-guanidin-nitrátból N-[3-nitro-5-(trifluor-metil)-fenil]-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amint kapunk; $R_f=0,8$ (kloroform:metanol=9:1).

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

29.1 lépés

Az 1.1 példában leírt módon 2,06 g (10 mmol) 3-nitro-5-(trifluor-metil)-anilinból és 1,26 g (15 mmol) ciánamidból (50%-os vizes oldatából) 3-nitro-5-(trifluor-metil)-fenil-guanidin-nitrátot kapunk; $R_f=0,2$ (metilén-diklorid:metanol:25%-os vizes ammóniaoldat=150:10:1).

30. példa

200 mg (0,68 mmol) N-(3-nitro-fenil)-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amint 5 ml metilén-dikloridban szuszpendá-

lunk, és a szuszpenzióhoz 225 mg (0,71 mmol) 3-klór-perbenzoesavat, majd 2 órás keverés után még további 10 ml metilén-dikloridot adunk. A szuszpenziót még 20 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Szűrés és a szűredék gyors kromatografálása (metilén-diklorid:metanol:25%-os vizes ammóniaoldat=90:10:1) után N-(3-nitro-fenil)-4-(N-oxido-3-piridil)-2-pirimidin-amint kapunk: $R_f=0,4$ (metilén-diklorid:metanol:25%-os vizes ammóniaoldat=90:10:1); olvadáspont: 252–258 °C.

31. példa

150 mg (0,39 mmol) N-[3-(benzoi-amido)-5-metil-fenil]-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amint 6 ml metilén-dikloridban szuszpendálunk, és a szuszpenzióhoz 129 ml (0,41 mmol) 3-klór-perbenzoesavat adunk. 22 óra eltelte után az elegyet szűrjük, és a szűredéket gyorskromatográfiás eljárással (metilén-diklorid:metanol:25%-os vizes ammóniaoldat=90:10:1) tisztítjuk. Ily módon N-[3-(benzoi-amido)-5-metil-fenil]-4-(N-oxido-3-piridil)-2-pirimidin-amint kapunk: $R_f=0,3$ (metilén-diklorid:metanol:25%-os vizes ammóniaoldat=90:10:1); olvadáspont: 295–300 °C.

32. példa

Hatóanyagként 20 mg, például az 1–31. példákban leírt (I) általános képletű vegyületet tartalmazó tablettákat a következő összetétellel, a szokásos módon állítunk elő:

Összetétel:

hatóanyag	20 mg
búzakeményítő	60 mg
tejcukor	50 mg
koloid kavasav	5 mg
talkum	9 mg
magnézium-sztearát	1 mg
	145 mg

Előállítás:

A hatóanyagot a búzakeményítő egy részével, a tejcukorral és a koloid kavasavval összekeverjük, és a keveréket egy szitán átengedjük. A búzakeményítő egy további részletét ötszörös mennyiségű vízzel vízfürdőn elcsirizesítjük, és a porkeveréket ezzel a csirizzel összegyúrjuk, amíg egy enyhén képlékeny masszát kapunk.

Ezt a képlékeny masszát egy körülbelül 3 mm szál-távolságú szitán átnyomjuk, megszáritjuk, és a kapott szilárd granulátumot egy szitán még egyszer átengedjük. Ezután a búzakeményítő maradékát, a talkumot és a magnézium-sztearát hozzákeverjük, és a keveréket 145 mg tömegű, törőrovátkával ellátott tablettákká préseljük.

33. példa

Hatóanyagként 1 mg, például az 1–31. példákban leírt (I) általános képletű vegyületet tartalmazó tablettákat a következő összetétellel, a szokásos módon állítunk elő.

Összetétel:

hatóanyag	1 mg
búzakeményítő	60 mg

tejcukor	50 mg
koloid kavasav	5 mg
talkum	9 mg
magnézium-sztearát	1 mg
	126 mg

Előállítás:

A hatóanyagot a búzakeményítő egy részével, a tejcukorral és koloid kavasavval összekeverjük, és a keveréket egy szitán átengedjük. A búzakeményítő egy további részletét ötszörös mennyiségű vízzel vízfürdőn elcsirizesítjük, és a porkeveréket ezzel a csirizzel összegyúrjuk, amíg egy enyhén képlékeny masszát kapunk.

Ezt a képlékeny masszát egy körülbelül 3 mm szál-távolságú szitán átnyomjuk, megszáritjuk, és a kapott szilárd granulátumot egy szitán még egyszer átengedjük. Ezután a búzakeményítő maradékát, a talkumot és a magnézium-sztearát hozzákeverjük, és a keveréket 126 mg tömegű, törőrovátkával ellátott tablettákká préseljük.

34. példa

Hatóanyagként 10 mg, például az 1–31. példákban leírt (I) általános képletű vegyületet tartalmazó kapszulákat az alábbi, szokásos módon állítunk elő:

Összetétel:

hatóanyag	2500 mg
talkum	200 mg
koloid kavasav	50 mg

Előállítás:

A hatóanyagot a talkummal és koloid kavasavval összekeverjük, a keveréket egy 0,5 mm szál-távolságú szitán átengedjük, és 11 mg-os részletekben megfelelő méretű kemény zselatinkapszulákba töltjük.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű N-fenil-2-pirimidin-amin-származékok, a képletben

R_1 pirazinilcsoport, 1-metil-1H-pirrolil-csoport; amino- vagy amino-(kevés szénatomos)-alkil-csoporttal helyettesített fenilcsoport, ahol az aminocsoport szabad, vagy kevés szénatomos alkil-, di(kevés szénatomos)-alkil-, kevés szénatomos alkanoil- vagy benzoiilcsoporttal helyettesített; egy öttagú gyűrű egy szénatomján keresztül kapcsolódó 1H-indolil- vagy 1H-imidazolil-csoport, vagy egy gyűrűszénatomon keresztül kapcsolódó helyettesítetlen vagy kevés szénatomos alkilcsoporttal helyettesített piridilcsoport, amelynek a nitrogénatomja helyettesítetlen vagy oxigénatommal helyettesített,

R_2 és R_3 egymástól függetlenül hidrogénatom vagy kevés szénatomos alkilcsoport,

R_4 , R_5 , R_6 , R_7 és R_8 közül egy vagy kettő nitrocsoport, fluoratommal helyettesített kevés szénatomos alkoxycsoport vagy egy (II) általános képletű csoport, amelyben

R_9 hidrogénatom vagy kevés szénatomos alkilcsoport,

- X oxo-, tio-, imino-, N-(kevés szénatomos)-alkil-imino-, hidroxi-imino- vagy O-(kevés szénatomos)-alkil-hidroxi-imino-csoport,
- Y oxigénatom vagy -NH- csoport,
- n értéke 0 vagy 1, és
- R₁₀ 5–22 szénatomos alifás szénhidrogéncsoport, fenil- vagy naftilcsoport, amely adott esetben ciano-, trifluor-metil-, hidroxi-, kevés szénatomos alkoxi-, kevés szénatomos alkanol-oxi-csoporttal, halogénatommal, amino-, kevés szénatomos alkil-amino-, di(kevés szénatomos)-alkil-amino-, kevés szénatomos alkanol-amino-, benzoil-amino-, karboxi- vagy (kevés szénatomos)-alkoxi-karbonil-csoporttal vagy adott esetben helyettesített kevés szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált vagy fenil-(kevés szénatomos)-alkil-csoport, amelyben a fenilcsoport adott esetben a megadott módon helyettesített,
- legfeljebb 30 szénatomos cikloalkilcsoport vagy cikloalkenilcsoport; a cikloalkil- vagy cikloalkenilrészben legfeljebb 30 szénatomos cikloalkil-(kevés szénatomos)-alkil- vagy cikloalkenil-(kevés szénatomos)-alkil-csoport,
- 5–6 gyűrűtagot és 1–3 gyűrű-nitrogénatomot, -oxigénatomot vagy -kénatomot tartalmazó monociklusos csoport, amely egy vagy két benzolgyűrűvel kondenzált lehet, vagy kevés szénatomos alkilcsoport, amely egy ilyen monociklusos csoporttal helyettesített, és
- a többi R₄, R₅, R₆, R₇ és R₈ csoport egymástól függetlenül hidrogénatom, kevés szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben aminocsoporttal, kevés szénatomos alkil-amino-csoporttal, di(kevés szénatomos)-alkil-amino-csoporttal, piperazinil-, piperidinil-, pirrolidinil- vagy morfolinilcsoporttal helyettesített,
- kevés szénatomos alkanolcsoport, trifluor-metil-csoport, hidroxics csoport, kevés szénatomos alkoxi-csoport, kevés szénatomos alkanol-oxi-csoport, halogénatom, aminocsoport, kevés szénatomos alkil-amino-csoport, di(kevés szénatomos)-alkil-amino-csoport, kevés szénatomos alkanol-amino-csoport, benzoil-amino-csoport, karboxics csoport vagy kevés szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, ahol a „kevés szénatomos” jelző maximum 7 szénatomos csoportot jelent, és
- a legalább egy sóképző csoportot tartalmazó ilyen vegyületek sói.
2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyekben
- R₄, R₅, R₆, R₇ és R₈ közül egy vagy kettő nitrocsoport vagy egy (II) általános képletű csoport, amelyben R₉ hidrogénatom vagy kevés szénatomos alkil-csoport,
- X oxo-, tio-, imino-, N-(kevés szénatomos)-alkil-imino-, hidroxi-imino- vagy O-(kevés szénatomos)-alkil-hidroxi-imino-csoport,
- Y oxigénatom vagy -NH- csoport,
- n értéke 0 vagy 1, és
- R₁₀ 5–22 szénatomos alifás szénhidrogéncsoport, fenil- vagy naftilcsoport, amely adott esetben ciano-, trifluor-metil-, hidroxi-, kevés szénatomos alkoxi-, kevés szénatomos alkanol-oxi-csoporttal, halogénatommal, amino-, kevés szénatomos alkil-amino-, di(kevés szénatomos)-alkil-amino-, kevés szénatomos alkanol-amino-, benzoil-amino-, karboxi- vagy (kevés szénatomos)-alkoxi-karbonil-csoporttal helyettesített, vagy adott esetben helyettesített kevés szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált vagy fenil-(kevés szénatomos)-alkil-csoport, amelyben a fenilcsoport adott esetben a fentebb megadott módon helyettesített,
- legfeljebb 30 szénatomos cikloalkilcsoport vagy cikloalkenilcsoport; legfeljebb 30 szénatomos cikloalkil- vagy cikloalkenil- cikloalkil-(kevés szénatomos)-alkil- vagy cikloalkenil-(kevés szénatomos)-alkil-csoport,
- 5–6 gyűrűtagot és 1–3 gyűrű-nitrogénatomot, -oxigénatomot vagy -kénatomot tartalmazó monociklusos csoport, amely egy vagy két benzolgyűrűvel kondenzált lehet, vagy kevés szénatomos alkilcsoport, amely egy ilyen monociklusos csoporttal helyettesített lehet, és
- a többi R₄, R₅, R₆, R₇ és R₈ csoport egymástól függetlenül hidrogénatom, kevés szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben aminocsoporttal, kevés szénatomos alkil-amino-csoporttal, di(kevés szénatomos)-alkil-amino-csoporttal, piperazinil-, piperidinil-, pirrolidinil- vagy morfolinilcsoporttal helyettesített,
- kevés szénatomos alkanolcsoport, trifluor-metil-csoport, hidroxics csoport, kevés szénatomos alkoxi-csoport, kevés szénatomos alkanol-oxi-csoport, halogénatom, aminocsoport, kevés szénatomos alkil-amino-csoport, di(kevés szénatomos)-alkil-amino-csoport, kevés szénatomos alkanol-amino-csoport, benzoil-amino-csoport, karboxilcsoport vagy kevés szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, és
- a többi helyettesítő jelentése az 1. igénypontban megadott, és a legalább egy sóképző csoportot tartalmazó ilyen vegyületek sói.
3. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyekben
- R₁ pirazinilcsoport, 1-metil-1H-pirrolil-csoport, aminocsoporttal vagy amino-(kevés szénatomos)-alkil-csoporttal helyettesített fenilcsoport, ahol az aminocsoport szabad, vagy egy vagy két kevés szénatomos alkilcsoporttal alkilezett vagy kevés szénatomos alkanolcsoporttal vagy benzoilcsoporttal acilezett, egy öttagú gyűrű egy szénatomján keresztül kapcsolódó 1H-indolil- vagy 1H-imidazolil-csoport, vagy a gyűrű valamely szénatomján keresztül kapcsolódó, adott esetben kevés szénatomos alkilcsoporttal helyettesített piridilcsoport, amely a nitrogénatomján adott esetben oxigénatommal helyettesített,
- R₂ és R₃ egymástól függetlenül hidrogénatom vagy kevés szénatomos alkilcsoport,

R₄, R₅, R₆, R₇ és R₈ közül egy vagy kettő nitrocsoport, fluoratommal helyettesített kevés szénatomos alkoxicsoport vagy egy (II) általános képletű csoport, amelyben

R₉ hidrogénatom vagy kevés szénatomos alkilcsoport,

X oxo-, tio-, imino-, N-(kevés szénatomos)-alkil-imino-, hidroxi-imino- vagy O-(kevés szénatomos)-alkil-hidroxi-imino-csoport,

Y oxigénatom vagy -NH- csoport,

n értéke 0 vagy 1, és

R₁₀ 5–22 szénatomos alifás szénhidrogéncsoport, fenil- vagy naftilcsoport, amely adott esetben ciano-, kevés szénatomos alkil-, hidroxi-(kevés szénatomos)-alkil-, amino-(kevés szénatomos)-alkil-, (4-metil-piperazinil)-(kevés szénatomos)-alkil-, trifluor-metil-, hidroxi-, kevés szénatomos alkoxi-, kevés szénatomos alkanoil-oxi-csoporttal, halogénatommal, amino-, kevés szénatomos alkil-amino-, di(kevés szénatomos)-alkil-amino-, kevés szénatomos alkanoil-amino-, benzoil-amino-, karboxi- vagy (kevés szénatomos)-alkoxi-karbonil-csoporttal helyettesített, fenil-(kevés szénatomos)-alkil-csoport, amelyben a fenilcsoport adott esetben a fentebb megadott módon helyettesített, legfeljebb 30 szénatomos cikloalkilcsoport vagy cikloalkenilcsoport; legfeljebb 30 szénatomos cikloalkil- vagy cikloalkenil-(kevés szénatomos)-alkil- vagy cikloalkenil-(kevés szénatomos)-alkil-csoport,

5–6 gyűrűtagot és a gyűrűben 1–3 nitrogénatomot, oxigénatomot vagy kénatomot tartalmazó monociklusos csoport, amely egy vagy két benzolgyűrűvel kondenzált lehet, vagy kevés szénatomos alkilcsoport, amely egy ilyen monociklusos csoporttal helyettesített, és

a többi R₄, R₅, R₆, R₇ és R₈ csoport egymástól függetlenül hidrogénatom, kevés szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben aminocsoporttal, kevés szénatomos alkil-amino-csoporttal, di(kevés szénatomos)-alkil-amino-csoporttal, piperazinil-, piperidinil-, pirrolidinil- vagy morfolinilcsoporttal helyettesített, kevés szénatomos alkanoilcsoport, trifluor-metil-csoport, hidroxicsoport, kevés szénatomos alkoxicsoport, kevés szénatomos alkanoil-oxi-csoport, halogénatom, aminocsoport, kevés szénatomos alkil-amino-csoport, di(kevés szénatomos)-alkil-amino-csoport, kevés szénatomos alkanoil-amino-csoport, benzoil-amino-csoport, karboxicsoport vagy kevés szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, és

a legalább egy sóképző csoportot tartalmazó ilyen vegyületek sói.

4. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyekben

R₁ egy gyűrűszénatomon keresztül kapcsolódó piridil-csoport, amely a nitrogénatomján adott esetben oxigénatommal helyettesített,

R₂ és R₃ mindegyike hidrogénatom,

R₄ hidrogénatom vagy kevés szénatomos alkilcsoport,

R₅ hidrogénatom, kevés szénatomos alkilcsoport vagy fluoratommal helyettesített kevés szénatomos alkoxicsoport,

5 R₆ hidrogénatom,

R₇ nitrocsoport, fluoratommal helyettesített kevés szénatomos alkoxicsoport vagy egy (II) általános képletű csoport, amelyben

R₉ hidrogénatom,

10 X oxocsoport,

n értéke 0, és

R₁₀ 5–22 szénatomos alifás szénhidrogéncsoport, fenilcsoport, amely adott esetben ciano-, kevés szénatomos alkil-, (4-metil-piperazinil)-(kevés szénatomos)-alkil-, kevés szénatomos alkoxicsoporttal, halogénatommal vagy karboxicsoporttal helyettesített; legfeljebb 30 szénatomos cikloalkilcsoport vagy ötagú vagy hattagú gyűrűs, 1–3 gyűrűkénatomot tartalmazó monociklusos csoport, és

20 R₈ hidrogénatom,

és a legalább egy sóképző csoportot tartalmazó ilyen vegyületek gyógyászatilag alkalmazható sói.

5. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, a képletben

25 R₁ egy szénatomján keresztül kapcsolódó piridil- vagy N-oxido-piridil-csoport,

R₂ és R₃ hidrogénatom,

R₄ hidrogénatom vagy kevés szénatomos alkilcsoport,

30 R₅ hidrogénatom, kevés szénatomos alkilcsoport vagy trifluor-metil-csoport,

R₆ hidrogénatom,

R₇ nitrocsoport, fluoratommal helyettesített kevés szénatomos alkoxicsoport vagy (II) általános képletű csoport, amelyben

35 R₉ hidrogénatom,

X oxocsoport,

n értéke 0, és

R₁₀ egy szénatomján keresztül kapcsolódó piridil-csoport; adott esetben halogénatommal, ciano-, kevés szénatomos alkoxi-, karboxi-, kevés szénatomos alkil- vagy 4-metil-piperazinil-metil-csoporttal helyettesített fenilcsoport, 5–7 szénatomos alkilcsoport, tienilcsoport, 2-naftilcsoport vagy ciklohexilcsoport, és

45 R₈ hidrogénatom,

és a legalább egy sóképző csoportot tartalmazó ilyen vegyületek gyógyászatilag alkalmazható sói.

6. Az 1–5. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R₄ és R₈ egyaránt hidrogénatom és a többi helyettesítő jelentése az 1–5. igénypontokban megadott, és a legalább egy sóképző csoportot tartalmazó ilyen vegyületek gyógyászati szempontból elfogadható sói.

50 7. Az 1–5. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R₄ és R₈ közül legalább egyik kevés szénatomos alkilcsoport, és a többi helyettesítő jelentése az 1–5. igénypontban megadott, és a legalább egy sóképző csoportot tartalmazó ilyen vegyületek gyógyászati szempontból elfogadható sói.

60

8. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyekben

R₁ egy szénatomján keresztül kapcsolódó piridilcsoport,
R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ és R₈ mindegyike hidrogénatom,

R₇ nitrocsoport vagy (II) általános képletű csoport, amelyben

R₉ hidrogénatom,

X oxocsoport,

n értéke 0 és

R₁₀ egy szénatomján keresztül kapcsolódó piridilcsoport, adott esetben fluoratommal, klóratommal, ciano-, kevés szénatomos alkoxi-, karboxi-, kevés szénatomos alkil- vagy 4-metil-piperazinil-metil-csoporttal helyettesített fenilcsoport, 5-7 szénatomos alkilcsoport, tienilcsoport vagy ciklohexilcsoport,

és gyógyászati szempontból elfogadható sóik.

9. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó

N-(3-nitro-fenil)-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amin,

N-[3-(4-klór-benzoil-amido)-fenil]-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amin,

N-[3-(benzoil-amido)-fenil]-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amin,

N-[3-(2-piridil)-karboxamido-fenil]-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amin,

N-[3-(3-piridil)-karboxamido-fenil]-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amin,

N-[3-(4-piridil)-karboxamido-fenil]-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amin,

N-(3-pentafluor-benzoil-amido-fenil)-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amin,

N-[3-(2-karboxi-benzoil-amido)-fenil]-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amin,

N-[3-(n-hexanoil-amido)-fenil]-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amin,

N-(3-nitro-fenil)-4-(2-piridil)-2-pirimidin-amin,

N-(3-nitro-fenil)-4-(4-piridil)-2-pirimidin-amin,

N-[3-(2-metoxi-benzoil-amido)-fenil]-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amin,

N-[3-(4-fluor-benzoil-amido)-fenil]-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amin,

N-[3-(4-ciano-benzoil-amido)-fenil]-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amin,

N-[3-(2-tienil-karboxamido)-fenil]-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amin,

N-(3-ciklohexil-karboxamido-fenil)-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amin,

N-[3-(4-metil-benzoil-amido)-fenil]-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amin,

N-[3-(4-klór-benzoil-amido)-fenil]-4-(4-piridil)-2-pirimidin-amin,

N-[3-[4-(4-metil-piperazino-metil)-benzoil-amido]-fenil]-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amin,

N-[5-(4-metil-benzoil-amido)-2-metil-fenil]-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amin,

N-[5-(2-naftoil-amido)-2-metil-fenil]-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amin,

N-[5-(4-klór-benzoil-amido)-2-metil-fenil]-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amin,

N-[5-(2-metoxi-benzoil-amido)-2-metil-fenil]-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amin,

N-[3-(trifluor-metoxi)-fenil]-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amin,

N-[3-(1,1,2,2-tetrafluor-etoxi)-fenil]-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amin,

N-(3-nitro-5-metil-fenil)-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amin,

N-[3-nitro-5-(trifluor-metil)-fenil]-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amin,

N-(3-nitro-fenil)-4-(N-oxido-3-piridil)-2-pirimidin-amin,

N-[3-(benzoil-amido)-5-metil-fenil]-4-(N-oxido-3-piridil)-2-pirimidin-amin

és a legalább 1 sóképző csoporttal rendelkező vegyületek gyógyászatiilag alkalmazható sói.

10. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képlet körébe tartozó N-(5-benzoil-amido-2-metil-fenil)-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amin.

11. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képlet körébe tartozó N-[5-[4-(4-metil-piperazino-metil)-benzoil-amido]-2-metil-fenil]-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amin vagy gyógyászatiilag alkalmazható savaddíciós sója.

12. Gyógyszerkészítmény, amely valamely, az 1-11. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet vagy egy ilyen, legalább egy sóképző csoportot tartalmazó vegyület gyógyászatiilag alkalmazható sóját és a gyógyászatban elfogadható vívőanyagot tartalmaz.

13. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek vagy legalább egy sóképző csoportot tartalmazó ilyen vegyületek sóinak előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

a) egy (III) általános képletű vegyületet, amelyben R₁₁ és R₁₂ egymástól függetlenül kevés szénatomos alkilcsoport és R₁, R₂ és R₃ jelentése a fent megadott, és amely (III) általános képletű vegyületben levő funkciós csoportok, a reakcióban részt vevő csoportok kivételével, szükség esetén védett formában is lehetnek, vagy egy ilyen vegyület sóját egy (IV) általános képletű vegyülettel, amelyben a helyettesítők jelentése a fent megadott, és amely (IV) általános képletű vegyületben jelen levő funkciós csoportok, a reakcióban részt vevő guanidinocsoport kivételével, szükség esetén védett formában lehetnek, vagy egy ilyen vegyület sójával reagáltatunk, és a jelen levő védőcsoportokat lehasítjuk, vagy

b) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R₄, R₅, R₆, R₇ és R₈ jelentése a nitrocsoport és fluoratommal helyettesített kevés szénatomos alkoxicssoport kivételével a fent megadott, egy (V) általános képletű vegyületet, amelyben az R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆ és R₁₇ helyettesítők közül egy vagy kettő R₉-amino-csoportot jelent, és a fennmaradó R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆ és R₁₇ csoportok jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, kevés szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben amino- kevés szénatomos alkil-amino-, piperazinil-, piperidinil-, pirrolidinil- vagy morfolinilcsoporttal helyettesített; kevés szénatomos alkanoilcsoport, trifluor-metil-csoport, -OH, kevés szénatomos alkoxi-, kevés szénatomos alkanoil-oxi-csoport, halogénatom, amino-, kevés szénatomos alkil-amino-, di(kéves szénatomos)-alkil-amino-, kevés szénatomos alkanoil-ami-

no-, benzoil-amino-, karboxi- vagy kevés szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, és R_1 , R_2 , R_3 és R_9 jelentése a fent megadott, mimellett az (V) általános képletű vegyületben levő funkciós csoportok, a reakcióban részt vevő R_9 -amino-csoport(ka)t kivéve szükséges esetben védett formában vannak jelen, egy (VI) általános képletű vegyülettel, amelyben a helyettesítők és „n” jelentése a fent megadott, mimellett a (VI) általános képletű vegyületben levő funkciós csoportok, a reakcióban részt vevő $\text{HO}-\text{C}(=\text{X})-$ csoport kivételével, szükséges esetben védett formában vannak jelen, vagy egy (VI) általános képletű vegyület reakcióképes származéká-

val reagáltatunk, és a jelen levő védőcsoportokat lehssítjük, vagy

- 5 c) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R_1 piridilcsoport, amely a nitrogénatomon oxigénatommal helyettesített, és a többi helyettesítő és szimbólum jelentése a fenti, egy (I) általános képletű vegyületet, amelyben R_1 piridilcsoportot jelent, megfelelő oxidálószerrel N-oxido-vegyületté alakítunk,
- 10 és kívánt esetben, az a)–c) eljárások valamelyike szerint előállított (I) általános képletű vegyületet sóvá, vagy egy (I) általános képletű vegyület kapott sóját a szabad vegyületté alakítjuk át.

