

1535/02

7859

3971D

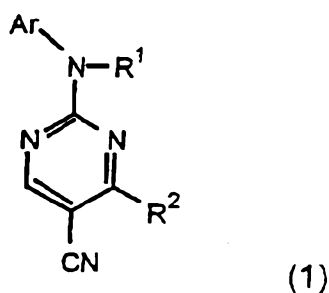
KÖZZÉTÉVE

A2

5-Ciano-2-amino-pirimidin-származékok

Kivonat

A találmány (1) képletű vegyületekre



ahol Ar jelentése egy adott esetben helyettesített aromás vagy heteroaromás csoport;

R¹ jelentése hidrogénatom vagy egy egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport;

R² jelentése egy -X¹-R³ csoport, ahol X¹ jelentése egy közvetlen kötés vagy egy összekötő atom vagy csoport, és R³ jelentése egy adott esetben helyettesített alifás, cikloalifás, heteroalifás, heterocikloalifás, aromás vagy heteroaromás csoport;

és annak sói, szolvátjai, hidrátjai és N-oxidjaira vonatkozik.

Ezek a vegyületek szelektív KDR kináz és/vagy FGFr kináz inhibitorok és az angiogenesishez társult megbetegedések megelőzésére és kezelésére használhatók. *használatos*

hr

5-Ciano-2-amino-pirimidin származékok

A találmány tárgya helyettesített 5-ciano-2-amino-pirimidinek, eljárás az előállításukra, az azokat tartalmazó gyógyászati készítmények és gyógyszerekben való alkalmazásuk.

Az angiogenezis (érképződés), a kapillárisok növekedése a meglévő véredényekből, a normális embrionális fejlődés, szövet helyreállítás esetében és a női szaporodási funkció némely tekintetében alapvető folyamat. Kapcsolatban van számos kóros rendellenesség kifejlődésével is, beleértve a szolid tumor növekedését, áttétképzését, psoriasist és reumatoid arthritist, valamint a diabétikus retinopathia-t és a korral járó pigment elváltozást [Folkman, Nature Medicine, (1995) 1, 27-310].

Számos növekedési faktorról kimutatták, hogy érképződést közvetít az ér-átjárhatóság módosításán keresztül, ilyenek a vaszkuláris endoteliális növekedési faktor [VEGF; G. Breier és mtsai., Trends in Cell Biology, (1996), 6, 454-6], vérlemezke eredetű növekedési faktor (PDGF) és a savas és bázikus fibroblaszt növekedési faktorok (a & b FGF).

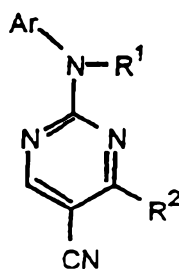
A VEGF dimer alakban egy olyan ligandum, amely két transzmembrán tirozin-kináz kapcsolt receptorhoz kötődik, amelyek kizárólag a proliferálódó endoteliális sejteken fejeződnek ki, az egyik a KDR (egerekben Flk-1), amely VEGFR-2-ként is ismert és az Flt-1, amely VEGFR-1-ként is ismert. A VEGF

KDR/FIk-hoz és Flt-hez történő kapcsolódása receptor dimerizálódáshoz, kináz aktiváláshoz, a receptor autofoszforilálásához és az intracelluláris szubsztátumok foszforilálásához vezet. Hasonló esemény sorozatok következnek a sokkal nagyobb mértékben expresszált tirozin-kináz kapcsolt FGFr receptor ligandumának az aFGF vagy bFGF általi betöltése után. Így a receptor tirozin-kináz aktivitás egy celluláris jelzési útvonalat indít be, amely a proliferációhoz vezet.

A VEGF antitesttel történő kölcsönös gátlása (antagonizmusa) teljes mértékben elnyomja az újképződést és a humán rhabdomyosarcoma A673 speroidokat az olyan egerekben, amelyeknek előzőleg eltávolították a csecsemőmirigyét [Borgstrom és mtsai., Cancer Res., (1996), 56 4032-4039]. A bFGF gén expressziójának interferon a-val és b-vel történő elnyomása egerekben gátolja a kapilláris sűrűséget, amely a hasnyálmirigy szigetek tumorjának elnyomásához vezet [Folkman és mtsai., Proc. Natl. Acad. Sci. (1996), 93, 2002 és Singh és mtsai., Proc. Natl. Acad. Sci. (1995), 92, 10457]. Más receptor-kapcsolt kinázok, például a PDGF és az EGFr is szerepet játszhatnak az érképződés közvetítésében.

A helyettesített 5-ciano-2-amino-pirimidinek olyan sorozatait találtuk, amelyek az érképződésben résztvevő receptor tirozin-kinázok, különösen a KDR-kináz és/vagy az FGFr-kináz hatékony és szelektív inhibitorai. Az várható, hogy ezeknek a kinázoknak a szelektív gátlása előnyös hatású, és így a vegyületek hasznosak a kórmegelőzésben és az érképződéssel kapcsolatos betegség-állapotok kezelésében, amint azt az alábbiakban ismertetjük.

Így a találmány egyik megközelítése szerint egy (1) képletű vegyületet



(1)

biztosítunk,

ahol

Ar jelentése egy adott esetben helyettesített aromás vagy heteroaromás csoport;

R^1 jelentése hidrogénatom vagy egy egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport;

R^2 jelentése $-X^1-R^3$ csoport, ahol X^1 jelentése egy közvetlen kötés vagy egy összekötő atom vagy csoport, és R^3 jelentése egy adott esetben helyettesített alifás, cikloalifás, heteroalifás, heterocikloalifás, aromás vagy heteroaromás csoport;

és ezek sóit, szolvátjait, hidrátjait és N-oxidjait.

Amikor az (1) képletű vegyületben Ar jelentése egy aromás csoport, akkor ez például egy adott esetben helyettesített monociklusos vagy biciklusos kondenzált gyűrűs, 6-12 szénatomos aromás csoport lehet, így egy adott esetben helyettesített fenil-, 1- vagy 2-naftil-, 1- vagy 2-tetrahidronaftil-, indanil- vagy indenilcsoport.

Amikor Ar jelentése egy heteroaromás csoport, akkor ez egy adott esetben helyettesített 1-13 szénatomos heteroaromás csoport lehet, például egy 1-9 szénatomos heteroaromás csoport, amely például egy, kettő, három vagy négy, az oxigén-, kén- vagy nitrogénatom közül választott heteroatomot tartalmaz.

Általában a heteroaromás csoport például egy adott esetben helyettesített monociklusos heteroaromás, vagy egy biciklusos vagy triciklusos kondenzált gyűrűs heteroaromás csoport lehet. A monociklusos heteroaromás csoportok magukban foglalják például az öt- vagy hattagú heteroaromás csoportokat, amelyek az oxigén-, kén- vagy nitrogénatomok közül választott egy, kettő, három vagy négy heteroatomot tartalmaznak. A biciklusos heteroaromás csoportok magukban foglalják például a 9-13-tagú, kondenzált gyűrűs heteroaromás csoportokat, amelyek az oxigén-, kén- vagy nitrogénatomok közül választott egy, kettő vagy több heteroatomot tartalmaznak. A triciklusos heteroaromás csoportok magukban foglalják például a 10-14-tagú kondenzált gyűrűs heteroaromás csoportokat, amelyek az oxigén-, kén- vagy nitrogénatomok közül választott egy, kettő vagy több heteroatomot tartalmaznak. A heteroaromás csoport az (1) képletű vegyület maradékához a heteroaromás csoport bármely gyűrű szénatomján keresztül kapcsolódhat.

Az Ar heteroaromás csoportok sajátos példái magukban foglalják az adott esetben helyettesített pirrolil-, furil-, tienil-, imidazolil-, oxazolil-, izoxazolil-, tiazolil-, izotiazolil-, pirazolil-, 1,2,3-triazolil-, 1,2,4-triazolil-, 1,3,4-triazolil-, 1,2,5-triazolil-, 1,2,3-oxadiazolil-, 1,2,4-oxadiazolil-, 1,2,5-oxadiazolil-, 1,3,4-oxadiazolil-, 1,3,4-tiadiazol-, piridil-, pirimidinil-, piridazinil-, pirazinil-, 1,3,5-triazinil-, 1,2,4-triazinil-, 1,2,3-triazinil-, benzofuril-, [2,3-dihidro]benzofuril-, izobenzofuril-, benztienil-, benztriazolil-, izobenzotienil-, indolil-, izoindolil-, 3H-indolil-, benzimidazolil-, indazolil-, imidazo[1,2-a]piridil-, benztriazolil-, benzoxazolil-, kinolizinil-, kinazolinil-, ftalazinil-, kinoxalinil-, cinnolinil-, naftiridinil-, pirido[3,4-b]piridil-, pirido[3,2-b]-piridil-, pirido[4,3-b]piridil-, kinolil-, izokinolil-, tetrazolil-, 5,6,7,8-tetrahidrokinolil-, 5,6,7,8-tetrahidro-izokinolil-, purinil-, pteridinil-, karbazolil-, xantenil- vagy benzokinolilcsoportokat.

Az adott esetben jelenlévő szubsztituensek, amelyek az Ar aromás vagy heteroaromás csoportokon lehetnek jelen, magukban foglalnak egy, kettő, három vagy több szubsztituenst, amely mindegyike egy atomot vagy egy $-R^4$ vagy $-Alk(R^4)_m$ csoportot jelent, ahol R^4 jelentése halogénatom, vagy egy amino- ($-NH_2$), helyettesített amino-, nitro-, ciano-, hidroxil- ($-OH$), helyettesített hidroxil-, formil-, karboxil- ($-CO_2H$), észterezett karboxil-, tiol- ($-SH$), helyettesített tiol-, $-COR^5$ [ahol R^5 jelentése $-Alk(R^4)_m$, aril- vagy heteroarilcsoport], $-CSR^5$, $-SO_3H$, $-SO_2R^5$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^5$, $-SO_2N[R^5]_2$, $-CONH_2$, $-CSNH_2$, $-CONHR^5$, $-CSNHR^5$, $-CON[R^5]_2$, $-CSN[R^5]_2$, $-NHSO_2H$, $-NHSO_2R^5$, $-N[SO_2R^5]_2$, $-NHSO_2NH_2$, $-NHSO_2NHR^5$, $-NHSO_2N[R^5]_2$, $-NHCOR^5$, $-NHCONH_2$, $-NHCONHR^5$, $-NHCON[R^5]_2$, $-NHCSR^5$, $-NHC(O)OR^5$, vagy adott esetben helyettesített cikloalifás, heterocikloalifás, aril- vagy heteroarilcsoport; Alk jelentése egy egyenes vagy elágazó láncú, 1-6 szénatomos alkilén-, 2-6 szénatomos alkenilén- vagy 2-6 szénatomos alkinilén-lánc, amely adott esetben egy, kettő vagy három -O- vagy -S- atommal vagy az $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ vagy $-N(R^6)-$ [ahol R^6 jelentése hidrogénatom vagy egy egyenes vagy elágazó láncú, 1-6 szénatomos alkilcsoport] közül választott csoporttal van megszakítva; és m értéke 0 vagy egy egész szám, 1, 2 vagy 3.

Amikor az $-Alk(R^4)_m$ csoportban m értéke 1, 2 vagy 3, akkor azt úgy kell érteni, hogy az R^4 szubsztituens vagy szubsztituensek az -Alk csoportban lévő

bármely megfelelő szénatomon jelen lehetnek. Ahol egynél több R^4 szubsztituens van jelen, ezek azonosak vagy eltérőek lehetnek és az -Alk csoportban vagy az R^4 csoportban azonos vagy eltérő atomon lehetnek jelen. Így például az $-Alk(R^4)_m$ egy $-CH(R^4)_2$ csoportot, például egy $-CH(OH)Ar^1$ csoportot jelenthet, ahol Ar^1 jelentése aril- vagy heteroarilcsoport, amit a későbbiekben adunk meg. Természetesen, ha m értéke 0 és nincs jelen R^4 szubsztituens, Alk alkilén-, alkenilén- vagy alkinilén-lánc egy alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport.

Amikor R^4 jelentése helyettesített aminocsoport, ez például egy $-NHR^5$ csoport [ahol R^5 jelentése a fentiekben megadott] vagy egy $-N[R^5]_2$ csoport lehet, ahol az R^5 -csoportok azonosak vagy eltérőek.

Amikor R^4 jelentése halogénatom, ez például fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom lehet.

Amikor R^4 jelentése helyettesített hidroxil- vagy helyettesített tiolcsoport, ez például $-OR^5$, illetve $-SR^5$ csoport lehet.

Az R^4 csoport jelentésében szereplő észterezett karboxilcsoportok magukban foglalják a $-CO_2Alk^1$ képletű csoportokat, ahol Alk^1 jelentése egyenes vagy elágazó, adott esetben helyettesített, 1-8 szénatomos alkilcsoport, például, metil-, etil-, n-propil-, i-propil-, n-butil-, i-butil-, s-butil- vagy t-butilcsoport; 6-12 szénatomos aril-1-8 szénatomos alkil-csoport, például adott esetben helyettesített benzil-, fenil-etil-, fenil-propil-, 1-naftil-metil- vagy 2-naftil-metil-csoport; 6-12 szénatomos arilcsoport, például adott esetben helyettesített fenil-, 1-naftil- vagy 2-naftil-csoport; 6-12 szénatomos aroxi-1-8 szénatomos alkil-csoport, például adott esetben helyettesített feniloxi-metil-, feniloxi-etil-, 1-naftiloxi-metil- vagy 2-naftiloxi-metil-csoport; adott esetben helyettesített 1-8 szénatomos alkanoiloxi-1-8 szénatomos alkil-csoport, például pivaloiloxi-metil-, propioniloxi-etil- vagy propioniloxi-propil-csoport; vagy 6-12 szénatomos aroiloxi-1-8 szénatomos alkil-csoport, például adott esetben helyettesített benzoiloxi-etil- vagy benzoiloxi-propil-csoport. Az Alk^1 csoporton adott esetben jelenlévő szubsztituensek magukban foglalják a fentiekben ismertetett R^4 szubsztituenseket.

Amikor az Alk csoport egy szubsztituensben vagy szubsztituensként van jelen, ez például metilén-, etilén-, n-propilén-, i-propilén-, n-butilén-, i-butilén-, s-butilén-, t-butilén-, etenilén-, 2-propenilén-, 2-butenilén-, 3-butenilén-, etinilén-, 2-

propinilén-, 2-butinilén- vagy 3-butinilén-lánc lehet, amelyek adott esetben egy, kettő vagy három -O- vagy -S- atommal vagy -S(O)-, -S(O)₂- vagy -N(R⁶) csoporttal (ahol R⁶ jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó láncú, 1-6 szénatomos alkilcsoport) lehetnek megszakítva.

Amikor az R⁴ egy adott esetben helyettesített cikloalifás csoportként van jelen az (1) képletű vegyületekben, jelentése egy adott esetben helyettesített, 3-10 szénatomos cikloalifás csoport lehet. Sajátos példa erre az adott esetben helyettesített, 3-10 szénatomos cikloalkilcsoport, például 3-7 szénatomos cikloalkil-csoport, vagy 3-10 szénatomos cikloalkenilcsoport, például 3-7 szénatomos cikloalkenilcsoport.

Az R⁴ által képviselt heterocikloalifás csoportok magukban foglalják az R⁴ kapcsán már ismertetett alifás vagy cikloalifás csoportokat, azonban ezenfelül mindegyik csoport egy, kettő, három vagy négy, az -O- vagy -S- atomok vagy az -N(R⁶)-, -C(O)-, -C(S)-, -S(O)- vagy -S(O₂)-csoportok közül választott heteroatomot vagy heteroatom-tartalmú csoportot is tartalmaz.

Az R⁴ cikloalifás és heterocikloalifás csoportok sajátos példái az adott esetben helyettesített ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil-, cikloheptil-, 2-ciklo-1-butenil-, 2-ciklo-1-pentenil-, 3-ciklo-1-pentenil-, 2,4-ciklo-1-pentadienil-, 3,5-ciklo-1-hexadienil-, tetrahydrofuranil-, pirrolin-, például 2- vagy 3-pirrolinil-, pirrolidinil-, dioxolanil-, például 1,3-dioxolanil-, imidazolinil-, például 2-imidazolinil-, imidazolidinil-, pirazolinil-, például 2-pirazolinil-, pirazolidinil-, piranil-, például 2- vagy 4- piranil-, piperidinil-, 1,4-dioxanil-, morfolinil-, 1,4-ditianil-, tiomorfolinil-, piperazinil-, 1,3,5-tritianil-, oxazinil-, például 2H-1,3-, 6H-1,3-, 6H-1,2-, 2H-1,2- vagy 4H-1,4-oxazinil-, 1,2,5-oxatiazinil-, izoxazinil-, oxatiazinil-, például 1,2,5- vagy 1,2,6-oxatiazinil- vagy 1,3,5-oxadiazinil-csoportok.

Az R⁴ cikloalifás és heterocikloalifás csoportokon adott esetben jelenlévő szubsztituensek magukban foglalnak a halogénatomok, például a fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, vagy a hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, például metoxi- vagy etoxi-, tiol-, 1-6 szénatomos alkiltio-, például metiltio- vagy etiltio-, hidroxil-1-6 szénatomos alkil-, például hidroximetil-, hidroxietil-, -CN, -NO₂, -NHR⁵ vagy -N(R⁵)₂ csoportok közül választott egy, kettő, három vagy négy szubsztituenst.

Az R^4 , R^5 vagy Ar^1 csoport által képviselt aril- és heteroarilcsoportok magukban foglalják például az adott esetben helyettesített monociklusos vagy biciklusos, 6-12 szénatomos aromás csoportokat, például fenil-csoportokat vagy az 1-9 szénatomos heteroaromás csoportokat, például azokat, amelyeket az Ar csoporttal kapcsolatban az előzőekben ismertettünk. Azok az adott esetben jelenlévő szubsztituensek, amelyek jelen lehetnek ezeken a csoportokon, magukban foglalnak egy, kettő vagy három, alábbiakban ismertetett R^{4a} atomot vagy csoportot.

Ennek megfelelően az R^4 , $-Alk(R^4)_m$ vagy R^{4a} által képviselt, különösen értékes atomok vagy csoportok magukban foglalják a fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomokat, vagy az 1-6 szénatomos alkil-, például metil- vagy etil-, 1-6 szénatomos alkilamino-, például metilamino- vagy etilamino-, hidroxil-1-6 szénatomos alkil-, például hidroximetil- vagy hidroxietil-, hidroxil-2-6 szénatomos-alkoxi-, például 2-hidroxietoxi- vagy 3-hidroxietoxi-, 1-6 szénatomos alkiltiol-, például metiltiol- vagy etiltiol-, 1-6 szénatomos alkoxi-, például metoxi- vagy etoxi-, 5-7 szénatomos cikloalkoxi-, például ciklopentiloxi-, halogén-1-6 szénatomos alkil-, például trifluor-metil-, amino- ($-NH_2$), amino-1-6 szénatomos alkil-, például aminometil- vagy aminoetil-, 1-6 szénatomos dialkilamino-, például dimetilamino- vagy dietilamino-, amino-1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos alkilamino-1-6 szénatomos alkoxi-, di-1-6 szénatomos alkilamino-1-6 szénatomos alkoxi-, imido-, például ftálimido- vagy naftalimido-, például 1,8-naftalimido-, 1,1,3-trioxobenzod[tiazolidino-, nitro-, ciano-, hidroxil- ($-OH$), formil- [$HC(O)-$], karboxil- ($-CO_2H$), $-CO_2Alk^1$ [ahol Alk^1 jelentése a fentiekben megadott], 1-6 szénatomos alkanoil-, például acetyl-, tiol- ($-SH$), tio-1-6 szénatomos alkil-, például tiometil- vagy tioetil-, $-SC(NH_2^+)NH_2$, szulfonil- ($-SO_3H$), 1-6 szénatomos alkil-szulfonil-, például metil-szulfonil-, amino-szulfonil- ($-SO_2NH_2$), 1-6 szénatomos alkil-aminoszulfonil-, például metil-amino-szulfonil- vagy etil-amino-szulfonil-, 1-6 szénatomos dialkil-amino-szulfonil-, például dimetil-amino-szulfonil- vagy dietil-amino-szulfonil-, fenil-amino-szulfonil-, karboxamido- ($-CONH_2$), 1-6 szénatomos alkilamino-karbonil-, például metil-amino-karbonil- vagy etil-amino-karbonil-, 1-6 szénatomos dialkil-amino-karbonil-, például dimetil-amino-karbonil- vagy dietil-amino-karbonil-, szulfonil-amino- ($-NH-SO_2H$), 1-6 szénatomos alkil-szulfonil-

amino-, például metil-szulfonil-amino- vagy etil-szulfonil-amino-, 1-6 szénatomos dialkil-szulfonil-amino-, például dimetil-szulfonil-amino- vagy dietil-szulfonil-amino-, adott esetben helyettesített fenil-szulfonil-amino-, például 2-, 3- vagy 4-helyettesített fenil-szulfonil-amino-, így 2-nitro-fenil-szulfonil-amino-, amino-szulfonil-amino (-NHSO₂NH₂), 1-6 szénatomos alkil-amino-szulfonil-amino-, például metil-amino-szulfonil-amino- vagy etil-amino-szulfonil-amino-, 1-6 szénatomos dialkil-amino-szulfonil-amino-, például dimetil-amino-szulfonil-amino- vagy dietil-amino-szulfonil-amino-, fenil-amino-szulfonil-amino-, amino-karbonil-amino-, 1-6 szénatomos alkil-amino-karbonil-amino-, például metil-amino-karbonil-amino- vagy etil-amino-karbonil-amino-, 1-6 szénatomos dialkil-amino-karbonil-amino-, például dimetil-amino-karbonil-amino- vagy dietil-amino-karbonil-amino-, fenil-amino-karbonil-amino-, 1-6 szénatomos alkanoil-amino-, például acetil-amino-, adott esetben helyettesített fenil-karbonil-amino-, 1-6 szénatomos alkanoil-amino-1-6 szénatomos alkil-, például acetilamino-metil-, 1-6 szénatomos alkoxi-karbonil-amino-, például metoxi-karbonil-amino-, etoxi-karbonil-amino- vagy t-butoxi-karbonil-amino-, adott esetben helyettesített hetero-3-6 szénatomos cikloalkil-, például piperidinil-, piperazinil-, 4-(1-6 szénatomos alkil)-piperazinil-, például 4-metil-piperazinil-, homopiperazinil-, vagy morfolinil-, adott esetben helyettesített hetero-3-6 szénatomos cikloalkil-1-6 szénatomos alkil-, például piperidinil-1-6 szénatomos alkil, piperazinil-1-6 szénatomos alkil-, 4-(1-6 szénatomos alkil)-piperazinil-1-6 szénatomos alkil-, például 4-metil-piperazinil-metil- vagy morfolinil-1-6 szénatomos alkil-, adott esetben helyettesített hetero-3-6 szénatomos cikloalkil-1-6 szénatomos alkoxi-, például morfolinil-1-6 szénatomos alkoxi-, adott esetben helyettesített hetero-3-6 szénatomos alkil-1-6 szénatomos alkil-amino-, adott esetben helyettesített hetero-3-6 szénatomos cikloalkil-amino-, tetrazolil-, adott esetben helyettesített imidazolil-, adott esetben helyettesített triazolil-, például 1,2,4-, 1,2,3-, 1,3,4- vagy 1,2,5-triazolil-, adott esetben helyettesített imidazolil-1-6 szénatomos alkil-, adott esetben helyettesített imidazolil-1-6 szénatomos alkoxi-, adott esetben helyettesített triazolil-1-6 szénatomos alkoxi-, adott esetben helyettesített imidazolil-amino-1-6 szénatomos alkoxi-, adott esetben helyettesített fenilamino-, adott esetben helyettesített

benzilamino-, adott esetben helyettesített benziloxi- vagy adott esetben helyettesített piridil-metil-amino-csoportot.

Ahol kívánatos, két R^4 vagy $-Alk(R^4)_m$ szubsztituens egymással ciklusos csoporttá kapcsolódhat össze, így ciklusos étert, például egy 2-6 szénatomos alkilén-dioxi-csoportot, például etilén-dioxi-csoportot képezve.

Nyilvánvaló, hogy ahol két vagy több R^4 , $-Alk(R^4)_m$ vagy R^{4a} szubsztituens van jelen, ott nem szükséges, hogy ezek azonos atomok és/vagy csoportok legyenek.

Különösen értékes R^4 , $-Alk(R^4)_m$ vagy R^{4a} szubsztituensek például a fluor-, klór-, bróm vagy jódatomok, vagy metil-amino-, etil-amino-, hidroximetil-, hidroxietil-, metiltiol-, etiltiol-, metoxi-, etoxi-, n-propoxi-, 2-hidroxietoxi-, 3-hidroxipropoxi-, 4-hidroxibutoxi-, 2-amino-etoxi-, 3-amino-propoxi-, 2-(metilamino)-etoxi-, 2-(dimetil-amino)-etoxi-, 3-(dimetil-amino)-propoxi-, ciklopentiloxi-, ciklohexil-, ciklohexil-amino-, 2-hidroxi-ciklohexil-amino-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, metil-amino-, etil-amino-, amino- ($-NH_2$), amino-metil-, amino-etil-, dimetil-amino-, dietil-amino-, etil-(metil)-amino-, propil-(metil)-amino-, 2-hidroxi-etil-amino-, 3-hidroxipropil-amino-, 4-hidroxi-butyl-amino-, 2-amino-etil-amino-, 3-amino-propil-amino-, 4-amino-butyl-amino-, 2-(metil-amino)-etil-amino-, 2-(etil-amino)-etil-amino-, 2-(i-propil-amino)-etil-amino-, 3-(i-propil-amino)-propil-amino-, 2-(dimetil-amino)-etil-amino-, 3-(dimetil-amino)-propil-amino-, 2-(dietil-amino)-etil-amino-, 3-(dietil-amino)-propil-amino-, 2-(metil-amino)-etil-(metil)-amino-, 3-(metil-amino)-propil-(metil)-amino-, 2-(dimetil-amino)-etil-(metil)-amino-, 2-(dimetil-amino)-etil(etil)-amino-, dimetil-aminoetoxi-, nitro-, ciano-, hidroxil- ($-OH$), formil- [$HC(O)-$], karboxil- ($-CO_2H$), $-CH_2CO_2H$, $-OCH_2CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$, $-CH_2CO_2CH_3$, $-CH_2CO_2CH_2CH_3$, $-CH_2CO_2CH_2$ -fenil-, t-butoxi-karbonil-metoxi-, acetil-, fenacetil-, tio- ($-SH$), tiometil-, tioetil-, $-SC(NH)NH_2$, szulfonil- ($-SO_2H$), metil-szulfonil-, metil-amino-szulfonil-, etil-amino-szulfonil-, dimetil-amino-szulfonil-, dietil-amino-szulfonil-, karboxamido- ($-CONH_2$), metil-amino-karbonil-, etil-amino-karbonil-, dimetil-amino-karbonil-, dietil-amino-karbonil-, metil-amino-karbonil-metil-, $-NHC(S)-NH_2$, szulfonil-amino- ($-NHSO_2H$), metil-szulfonil-amino, etil-szulfonil-amino-, dimetil-szulfonil-amino-, dietil-szulfonil-amino-, amino-szulfonil-amino- ($-NHSO_2NH_2$), metil-amino-szulfonil-amino-, etil-amino-szulfonil-amino-,

dimetil-amino-szulfonil-amino-, dietil-amino-szulfonil-amino-, metil-amino-karbonil-amino-, etil-amino-karbonil-amino-, dimetil-amino-karbonil-amino-, dietil-amino-karbonil-amino-, acetil-amino-, fenil-karbonil-amino-, amino-metil-karbonil-amino-, acetil-amino-metil-, metoxi-karbonil-amino-, etoxi-karbonil-amino, t-butoxi-karbonil-amino, pirrolidinil-, piperidinil-, piperazinil-, 4-metil-piperazinil-, 4-metil-piperazinil-1-6 szénatomos alkil-fenil-karbonil-amino-, homopiperazinil-, morfolinil-, pirrolidinil-1-6 szénatomos alkil-, piperidinil-1-6 szénatomos alkil-, piperazinil-1-6 szénatomos alkil-, 4-(1-6 szénatomos alkil)-piperazinil-1-6 szénatomos alkil-, morfolinil-1-6 szénatomos alkil-, morfolinoetoxi-, 2-pirrolidinil-etil-amino-, 2-(1-metil-pirrolidinil)-etil-amino-, 1-etil-pirrolidinil-metil-amino-, piperidinil-amino-, 1-benzil-piperidinil-amino-, imidazolil-, 1,2,4-triazolil-, 1,2,3-triazolil-, 1,3,4-triazolil-, 1,2,5-triazolil-, 1-6 szénatomos alkil-imidazolil-1-6 szénatomos alkil-, imidazolil-1-6 szénatomos alkoxi-, triazolil-1-6 szénatomos alkil-, triazolil-1-6 szénatomos alkoxi-, imidazolil-1-6 szénatomos alkil-, például imidazolil-metil- vagy imidazolil-etil-, 4-(metoxi)-fenil-amino-, 4-(3-hidroxi-propil)-fenil-amino-, benzil-amino-, benziloxi- vagy piridil-metil-amino-csoport.

Amikor az (1) képletű vegyületben az R^1 csoport vagy az R^6 csoport [amikor $-N(R^6)-$ csoportként szerepel] egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, akkor ez a csoport például 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport lehet, így metil-, etil-, n-propil-, vagy az izopropilcsoport.

Az X^1 által képviselt összekötő atomok, amennyiben az (1) képletű vegyületben előfordulnak, az -O- vagy -S- atomokat foglalják magukban. Amikor X^1 jelentése egy összekötő csoport, ez például $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-N(R^7)-$ [ahol R^7 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkil-, például metil- vagy etil-csoport], $-C(R^7)_2-$, $-CON(R^7)-$, $-OC(O)N(R^7)-$, $-CSN(R^7)-$, $-N(R^7)CO-$, $-N(R^7)C(O)O-$, $-N(R^7)CS-$, $-SON(R^7)-$, $-SO_2N(R^7)-$, $-N(R^7)SO_2-$, $N(R^7)CON(R^7)-$, $-N(R^7)CSN(R^7)-$, $-N(R^7)SON(R^7)-$ vagy $-N(R^7)SO_2N(R^7)$ csoport lehet.

Amikor az (1) képletű vegyületben R^2 jelentése $-X^1R^3$, és R^3 jelentése egy adott esetben helyettesített alifás csoport, R^3 jelentése egy adott esetben helyettesített 1-10 szénatomos alifás csoport lehet, például egy adott esetben helyettesített, egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkil-, például 1-3 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, például 2-4 szénatomos alkenil- vagy

2-6 szénatomos alkinil-, például 2-4 szénatomos alkinilcsoport. Mindegyik említett csoport adott esetben egy vagy két X^2 -vel jelzett heteroatommal vagy heteroatom-tartalmú csoporttal lehet megszakítva [ahol X^2 jelentése az X^1 esetében már ismertetett atom vagy csoport], ami egy adott esetben helyettesített R^3 heteroalifás csoportot alkot.

Az R^3 által képviselt alifás csoportok különleges példái magukban foglalják az adott esetben helyettesített $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-(CH_2)_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-(CH_2)_3CH_3$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-(CH_2)_4CH_3$, $-(CH_2)_5CH_3$, $-CHCH_2$, $-CHCHCH_3$, $-CH_2CHCH_2$, $-CHCHCH_2CH_3$, $-CH_2CHCHCH_3$, $-(CH_2)_2CHCH_2$, $-CCH$, $-CCCH_3$, $-CH_2CCH$, $-CCCH_2CH_3$, $-CH_2CCCH_3$ vagy $-(CH_2)_2CCH$ csoportokat. Ahol lehetséges, ott az említett csoportok mindegyike adott esetben egy vagy két X^2 atommal és/vagy csoporttal lehet megszakítva egy adott esetben helyettesített heteroalifás csoportot képezve. Sajátos példák erre a $-CH_2X^2CH_3$, $-CH_2X^2CH_2CH_3$, $-(CH_2)_2X^2CH_3$ és $-(CH_2)_2X^2CH_2CH_3$ csoportok.

A tetszés szerinti szubsztituensek, amelyek ezeken az alifás és/vagy heteroalifás csoportokon lehetnek jelen, egy, kettő, három vagy négy szubsztituenst foglalnak magukban a halogénatomok, például fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomok, vagy hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, például metoxi- vagy etoxi-, tiol-, 1-6 szénatomos alkiltio-, például metiltio- vagy etiltio-, $-SC(NH)NH_2$, $-CH_2C(NH)NH_2$, amino-, helyettesített amino- vagy ciklusos aminocsoportok közül.

A helyettesített aminocsoportok magukban foglalják például az $-NR^8R^9$ [ahol R^8 jelentése egy adott esetben helyettesített 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil- vagy 2-6 szénatomos alkinilcsoport, amely adott esetben egy vagy két X^3 -mal jelzett heteroatommal vagy heteroatom-tartalmú csoporttal van megszakítva (ahol X^3 jelentése az X^1 esetére a fentiekben ismertetett atom vagy csoport) és R^9 jelentése hidrogénatom vagy a már R^8 esetére ismertetett csoport], $-N(R^9)COR^8$, $-N(R^9)CSR^8$, $-N(R^9)SOR^8$, $-N(R^9)SO_2R^8$, $-N(R^9)CONH_2$, $-N(R^9)CONR^8R^9$, $-N(R^9)C(O)OR^8$, $-N(R^9)C(NH)NH_2$, $-N(R^9)CN(NH)NR^8NR^9$, $-N(R^9)CSNH_2$, $-N(R^9)CSNR^8R^9$, $-N(R^9)SONR^8R^9$, $-N(R^9)SONH_2$, $-N(R^9)SO_2NH_2$, $-N(R^9)SONR^8R^9$ vagy $-N(R^9)Cyc^1$ képletű csoportokat [ahol Cyc^1 jelentése egy adott esetben helyettesített, 3-7 szénatomos monociklusos karbociklusos csoport, amely adott esetben egy vagy több -O- vagy -S- atomot vagy $-N(R^6)-$, $-C(O)-$,

-C(S)-, -S(O)- vagy -S(O₂)- csoportot tartalmaz].

A ciklusos amino-szubsztituensek, amelyek az R³ alifás vagy heteroalifás csoportokon lehetnek jelen, magukban foglalják az -NHet¹ csoportokat, ahol az -NHet¹ csoport egy adott esetben helyettesített, 3-7 szénatomos ciklusos amino-csoport, amely adott esetben egy vagy több másik heteroatomot vagy heteroatomot tartalmazó csoportot tartalmaz, amelyeket az -O- vagy -S- atomok vagy az -N(R⁶)-, -C(O)-, -C(S)-, -S(O)- vagy -S(O₂)- csoportok közül választunk.

Az amino-, helyettesített amino- és ciklusos aminocsoportok sajátos példái az -NH₂, metilamino-, etilamino-, dimetilamino-, dietilamino-, -NHCyc¹, ahol Cyc¹ jelentése egy adott esetben helyettesített ciklopentil-, ciklohexil-, pirrolidinil-, imidazolidinil-, pirazolidinil-, piperidinil-, morfolinil-, piperazinil- vagy tiomorfolinil-csoport, vagy -NHet¹ csoport, ahol -NHet¹ jelentése egy adott esetben helyettesített pirrolidinil-, imidazolidinil-, pirazolidinil-, piperidinil-, morfolinil-, piperazinil- vagy tiomorfolinilcsoport. Az ezeken a csoportokon és a helyettesített és ciklusos amino-csoportokon adott esetben előforduló szubsztituensek általában egy, kettő vagy három halogénatomot, például fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomot, vagy 1-4 szénatomos alkil-, például metil- vagy etilcsoportot, -NH₂-, -NHCH₃-, -N(CH₃)₂-, hidroxil- vagy 1-4 szénatomos alkoxi-, például metoxi- vagy etoxics csoportot foglalnak magukban.

Amikor R³ egy adott esetben helyettesített cikloalifás csoportként van jelen az (1) képletű vegyületekben, akkor az egy adott esetben helyettesített, 3-10 szénatomos cikloalifás csoport lehet. Sajátos példák az adott esetben helyettesített 3-10 szénatomos cikloalkil-, például 3-7 szénatomos cikloalkil-, vagy 3-10 szénatomos cikloalkenil-, például 3-7 szénatomos cikloalkenilcsoportok.

Az R³ által képviselt heteroalifás vagy heterocikloalifás csoportok magukban foglalják a már korábban az R³ esetére ismertetett alifás vagy cikloalifás csoportokat, azonban minden csoport egy, kettő, három vagy négy heteroatomot vagy az X² által képviselt heteroatom-tartalmú csoportot is tartalmaz, ahol X² jelentése a fenti.

Az R³ cikloalifás és heterocikloalifás csoportok sajátos példái az adott esetben helyettesített ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil-, cikloheptil-, 2-ciklo-1-butenil-, 2-ciklo-1-pentenil-, 3-ciklo-1-pentenil-, 2,4-ciklo-1-pentadienil-, 3,5-

ciklo-1-hexadienil-, tetrahidrofuranil-, pirrolin-, például 2- vagy 3-pirrolinil-, pirrolidinil-, dioxolanil-, például 1,3-dioxolanil-, imidazolinil-, például 2-imidazolinil-, imidazolidinil-, pirazolinil-, például 2-pirazolinil-, pirazolidinil-, piranil-, például 2- vagy 4-piranil-, piperidinil-, 1,4-dioxanil-, morfolinil-, 1,4-ditianil-, tiomorfolinil-, piperazinil-, 1,3,5-tritianil-, oxazinil-, például 2H-1,3-, 6H-1,3-, 6H-1,2-, 2H-1,2- vagy 4H-1,4-oxazinil-, 1,2,5-oxatiazinil-, izoxazinil-, oxatiazinil-, például 1,2,5- vagy 1,2,6-oxatiazinil-, vagy 1,3,5-oxadiazinil-csoport.

Az R^3 cikloalifás és heterocikloalifás csoportokon adott esetben jelenlevő szubsztituensek magukban foglalják az 1-6 szénatomos alkilcsoportokat és azokat az adott esetben jelenlevő szubsztituenseket, amelyeket az R^3 esetére az előzőekben ismertettünk, amikor az R^3 jelentése egy alifás csoport. A heterocikloalifás csoportok az (1) képletű molekula fennmaradó részéhez kapcsolódhatnak bármilyen megfelelő gyűrű szénatomon vagy heteroatomon keresztül.

Amikor az R^3 csoport egy aromás vagy heteroaromás csoportként van jelen az (1) képletű vegyületekben, akkor például egy adott esetben helyettesített, az Ar csoporttal kapcsolatban az előzőekben ismertetett aromás vagy heteroaromás csoport lehet. Az aromás vagy heteroaromás csoportokon adott esetben jelenlevő szubsztituensek magukban foglalnak egy, kettő vagy három R^{4b} vagy $-Alk(R^{4b})_m$ szubsztituenst, ahol R^{4b} jelentése az R^4 esetében az előzőekben ismertetett atom vagy csoport, és Alk és m jelentése a fentiekben megadott. Speciális szubsztituensek az adott esetben helyettesített 1-6 szénatomos alkilcsoportok [ahol az adott esetben jelenlevő szubsztituensek magukban foglalnak egy, kettő vagy három, az R^3 csoport esetére a fentiekben adott esetben jelenlevő csoportként megadott szubsztituenst, amikor R^3 jelentése alifás csoport] és a halogénatomok, például fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom vagy hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, például metoxi- vagy etoxi-, tiol-, 1-6 szénatomos alkiltio-, például metiltio- vagy etiltio-, $-SC(NH)NH_2$, $-CH_2C(NH)NH_2$, amino-, helyettesített amino- vagy gyűrűs amino-csoport, amint azt a fentiekben az alifás R^3 csoportokon adott esetben jelenlevő szubsztituensek esetében leírtuk.

Bizonyos szubsztituensek jelenléte az (1) képletű vegyületekben lehetővé teszi a vegyületek sóinak az előállítását. A megfelelő sók magukban foglalják a

gyógyászatilag elfogadható sókat, például a szervetlen vagy szerves savakból származó savaddíciós sókat és a szervetlen és szerves bázisokból származó sókat.

A savaddíciós sók magukban foglalják a hidrokloridokat, hidrobromidokat, hidrojodidokat, alkil-szulfonátokat, például metánszulfonátokat, etánszulfonátokat, vagy izotionátokat, aril-szulfonátokat, például p-toluol-szulfonátokat, bezilátokat vagy napszilátokat, foszfátokat, szulfátokat, hidrogén-szulfátokat, acetátokat, trifluor-acetátokat, propionátokat, citrátokat, maleátokat, fumarátokat, malonátokat, szukcinátokat, laktátokat, oxalátokat, tartarátokat és benzoátokat.

A szervetlen vagy szerves bázisokból származó sók magukban foglalják az alkálifém-sókat, például a nátrium- vagy kálium-sókat, az alkáliföldfém-sókat, például a magnézium- vagy kalcium-sókat, és a szerves amin-sókat, például a morfolin-, piperidin-, piperazin-, dimetilamin- vagy dietilamin-sókat.

A találmány szerinti vegyületek különösen értékes sói a gyógyászatilag elfogadható sók, különösen a gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sók.

Nyilvánvaló, hogy az Ar csoport és az R^2 szubsztituens természetétől függően az (1) képletű vegyületek tautomerekként és/vagy geometriai izomerekként fordulhatnak elő és/vagy egy vagy több királis centrummal rendelkezhetnek, így enantiomerek vagy diasztereomerek létezhetnek. Nyilvánvaló, hogy a találmány kiterjed az (1) képletű vegyület összes ilyen tautomerjére és izomerjére, valamint ezek keverékeire, beleértve a racemátokat is.

A találmány szerinti vegyületekben az Ar által képviselt aromás csoport előnyösen egy helyettesített fenilcsoport. Az Ar által képviselt heteroaromás csoport előnyösen egy helyettesített, öt- vagy hattagú monociklusos heteroaromás csoport vagy kilenc- vagy tíztagú, kondenzált gyűrűs heteroaromás csoport, ahol az említett csoportok mindegyike egy vagy két oxigén-, kén- és/vagy nitrogénatomot tartalmaz. Az ilyen típusú, különösen értékes csoportok magukban foglalják a helyettesített piridil-, indolil-, benzimidazolil-, indazolil-, benzotiazolil-, kinolil-, izokinolil- és benzoxazolilcsoportokat.

A helyettesített kinolil-, indazolil- vagy benzotiazolilcsoportok különösen értékesek. A fent említett előnyös Ar csoportok bármelyikén jelenlévő szubsztituensek jelentése az $-R^4$ vagy $-Alk(R^4)_m$ atomok vagy csoportok

bármelyike lehet, különösen egy, kettő vagy három $-R^4$ és/vagy $-Alk(R^4)_m$ atom vagy csoport, többnyire vagy különösen az előzőekben vagy a kiviteli példákban ismertettek. A különösen értékes szubsztituensek egy vagy több bázikus centrumot tartalmaznak, amint azt az alábbiakban ismertetjük. Előnyösen legalább egy $-R^4$ vagy $-Alk(R^4)_m$ szubsztituens tartalmaz egy bázikus centrumot.

Általában a találmány szerinti vegyületekben R^1 jelentése hidrogénatom.

Egy általános előnyös esetben R^2 jelentése az (1) képletű vegyületekben egy $-X^1R^3$ -csoport, ahol X^1 egy közvetlen kötés. Ezekben a vegyületekben R^3 jelentése előnyösen egy adott esetben helyettesített aromás csoport vagy egy adott esetben helyettesített heteroaromás csoport, amely egy vagy két oxigén-, kén- és/vagy nitrogénatomot tartalmaz a gyűrűben és különösen egy monociklusos heteroaromás csoport. Így R^3 jelentése különösen egy adott esetben helyettesített fenil-, tienil-, tiazolil-, indolil- vagy piridilcsoport lehet. A piridilcsoport általában az (1) képletű vegyület fennmaradó részéhez bármilyen hozzáférhető gyűrű szénatomon keresztül kapcsolódhat és ehhez a szénatomhoz képest 2-, 3- vagy 4-piridilcsoport lehet. A helyettesített 3-piridilcsoportok különösen értékesek. Azok a szubsztituensek, amelyek jelen lehetnek az R^3 aromás és heteroaromás csoportokon, magukban foglalnak egy, kettő vagy három $-R^{4b}$ vagy $-Alk(R^{4b})_m$ szubsztituenst, amint azt általában és különösen az előzőekben, valamint az alábbi példákban ismertetjük. Egy előnyös esetben legalább egy $-R^{4b}$ vagy $-Alk(R^{4b})_m$ szubsztituens bázikus centrumot tartalmaz, amint azt a későbbiekben ismertetjük.

A találmány szerinti vegyületek különösen értékes csoportját azok az (1) képletű vegyületek alkotják, ahol Ar jelentése helyettesített fenilcsoport, hattagú monociklusos heteroaromás csoport vagy kilenc- vagy tíztagú kondenzált gyűrűs heteroaromás csoport, ahol az említett csoportok mindegyike egy vagy két oxigén-, kén- és/vagy nitrogénatomot tartalmaz; R^1 jelentése hidrogénatom és R^2 jelentése adott esetben helyettesített fenil-, tienil-, tiazolil- vagy monociklusos vagy biciklusos heteroaromás csoport, amely egy vagy két oxigén-, kén- és/vagy nitrogénatomot tartalmaz.

Az ilyen típusú vegyületekben Ar jelentése előnyösen helyettesített fenil-, piridil-, indolil-, indazolil-, benzimidazolil-, benzotiazolil-, kinolil-, izokinolil- vagy

benzoxazoliilcsoport. A helyettesített fenilcsoportok különösen értékesek. Az R^2 csoport előnyösen egy adott esetben helyettesített tienil-, fenil-, indolil- vagy piridil-csoport.

Azok a szubsztituensek, amelyek az ilyen típusú Ar vagy az R^2 csoportokon lehetnek jelen, magukban foglalnak egy, kettő vagy három olyan $-R^4$, $-\text{Alk}(R^4)_m$, $-R^{4b}$ és/vagy $-\text{Alk}(R^{4b})_m$ szubsztituenszt, amelyeket az (1) képletű vegyülettel kapcsolatban általánosan és részletesen az előzőekben ismertettünk, különösen olyan szubsztituenseket, amelyek egy vagy több bázikus centrumot tartalmaznak. A bázikus centrumokat tartalmazó különösen értékes szubsztituensek a nitrogén-tartalmú csoportok, például amino-, helyettesített amino- és ciklusos aminocsoportok, amint azt az R^3 alifás csoportokon adott esetben jelenlévő szubsztituensekkel kapcsolatban az előzőekben ismertettük, adott esetben helyettesített és nitrogén-tartalmú heteroaromás csoportok, különösen az öt- vagy hattagú nitrogén-tartalmú monociklusos heteroaromás csoportok, például az adott esetben helyettesített imidazoliilcsoportok.

A bázikus centrumokat tartalmazó előnyös csoportok magukban foglalják az $-X^{1a}(\text{Alk}^a)_p\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$ (ahol X^{1a} jelentése közvetlen kötés vagy egy összekötő atom vagy csoport, amint azt az X^1 esetében az előzőekben ismertettük, Alk^a jelentése az Alk esetében ismertettek szerinti, p értéke 0 vagy 1, és R^{7a} és R^{7b} jelentése, amely azonos vagy eltérő lehet, hidrogénatom vagy egy egyenes vagy elágazó láncú, 1-6 szénatomos alkilcsoport), $-X^{1a}(\text{Alk}^a)_p\text{NHet}^1$ (ahol $-\text{NHet}^1$ jelentése az előzőekben ismertetett) és $-X^{1a}(\text{Alk}^a)_p\text{Ar}^2$ (ahol Ar^2 jelentése egy, az Ar esetében az előzőekben ismertetett, nitrogéntartalmú heteroaromás csoport) csoportot. Ezekben a csoportokban $-\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$ jelentése különösen $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ vagy $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ lehet, míg az $-\text{NHet}^1$ különösen egy adott esetben helyettesített pirrolidinil-, piperidinil-, imidazolidinil-, piperazinil-, morfolinil-, tiomorfolinil- vagy pirazolidinilcsoport; Ar^2 jelentése különösen egy adott esetben helyettesített imidazoliilcsoport. Amikor X^{1a} jelen van, akkor az különösen egy oxigénatom vagy egy $-\text{NH}-$ csoport lehet.

A találmány szerinti vegyületekben előforduló különösen értékes $-R^{4b}$ és $-\text{Alk}(R^{4b})_m$ szubsztituensek magukban foglalják az $-\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHCH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$,

-C(CH₃)₂-pirrolidinil-, dimetil-amino-pirrolidinil-, imidazolil-, imidazolil-metil-, imidazolil-etil- és piperidinil-etil-csoportokat. Különösen értékes -R⁴ és -Alk(R⁴)_m szubsztituensek a fluor- és klóratomok és a metil-, etil-, metoxi-, -CF₃, -CH₂F₂, -CH₂F, -OH, OCF₃, -OCHF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -NO₂, -CN, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, Ar^{2a}, ahol Ar^{2a} jelentése imidazolil-, 1-3 szénatomos alkil-imidazolil-, triazolil- vagy 1-3 szénatomos alkil-triazolil-, 1-3 szénatomos alkil-Ar^{2a}, -O-1-3 szénatomos alkil-Ar^{2a}, -NHet¹, ahol -NHet¹ jelentése piperidinil-, 1-3 szénatomos alkil-piperidinil-, morfolinil-, 1-3 szénatomos alkil-morfolinil-, pirrolidinil-, 1-3 szénatomos alkil-pirrolidinil-, piperazinil-, 1-3 szénatomos alkil-piperazinil-, imidazolidinil-, 1-3 szénatomos alkil-imidazolidinil-, pirazolidinil- vagy 1-3 szénatomos alkil-pirazolidinil-, -1-3 szénatomos alkil-NHet^{1a}, -O-1-3 szénatomos alkil-NHet^{1a} és -NHCOAr³-csoport, ahol Ar³ jelentése egy Ar^{2a}, 1-3 szénatomos alkil-Ar^{2a}, -O-1-3 szénatomos alkil-Ar^{2a}-, -NHet¹, 1-3 szénatomos alkil-NHet¹- és -O-1-3 szénatomos alkil-NHet¹ csoporttal adott esetben helyettesített fenilcsoport.

Az előző előnyös csoportokban a "triazolil" kifejezés alatt az Ar csoporttal kapcsolatban az előzőekben ismertetett összes lehetséges izomert és különösen az 1,2,3- és 1,2,4-triazolilcsoportokat értjük.

Különösen értékes találmány szerinti vegyületek a következők:

- 5-ciano-4-fenil-N-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-pirimidin-2-amin;
- 5-ciano-N-[4-(2-imidazol-1-il-etil)-fenil]-4-(4-metoxi-karbonil-fenil)-pirimidin-2-amin;
- 5-ciano-4-(4-hidroximetil-fenil)-N-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-pirimidin-2-amin;
- 5-ciano-4-[(4-N,N-dietilamino-metil)-fenil]-N-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-pirimidin-2-amin;
- 5-ciano-4-[2-(3(R)-dimetil-amino-pirrolidin-1-il)-piridin-5-il]-N-(indazol-5-il)-pirimidin-2-amin;
- 4-[4-(1-amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-(indazol-5-il)-pirimidin-2-amin;
- 4-[4-(1-amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-pirimidin-2-amin;
- 5-ciano-N-[4-(2-N,N-dietil-amino-etil-amino-karboxi)-fenil]-4-fenil-pirimidin-2-amin;
- 5-ciano-4-fenil-N-{4-[2-(2-etil-imidazol-1-il)-etil]-fenil}-pirimidin-2-amin;
- 4-[4-(1-amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-4(1,2,3-triazol-1-il)-fenil]-pirimidin-2-amin;
- 4-[4-(1-amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-{4-[2-(2-etil-imidazol-1-il)-etil]-fenil}-pirimidin-2-amin;

N-[3-(5-ciano-4-tiofén-2-il-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-4-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-benzamid;

4-[3-(1-amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-{4-[2-(2-metil-imidazol-1-il)-etil]-fenil}-pirimidin-2-amin;

5-ciano-4-[4-(imidazol-1-il)-metil]-fenil-N-(3,4,5-trimetoxi-fenol)-pirimidin-2-amin; és ezek sói, szolvátjai, hidrátjai és N-oxidjai.

A találmány szerinti különösen értékes vegyületek a következők:

4-[4-(1-amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-[4(1,2,4-triazol-1-il)-fenil]-pirimidin-2-amin;

5-ciano-N-[4-(1,2,4-triazol-1-il)-fenil]-4-[4-(1-dimetil-amino-1-metil-etil)-fenil]-pirimidin-2-amin;

4-[4-(1-amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-(4-fluor-fenil)-pirimidin-2-amin;

4-[4-(1-amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-{4-[2-piperidin-1-il-etil]-fenil}-pirimidin-2-amin;

4-[4-(1-amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-[4-(2-imidazol-1-il-etil)-fenil]-pirimidin-2-amin;

4-[4-(1-amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-[4-(2-morfolino-etil)-fenil]-pirimidin-2-amin;

4-[4-(1-amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-[3-(2-morfolino-etil)-fenil]-pirimidin-2-amin;

5-ciano-4-[4-(1-metil-1-pirrolidin-1-il-etil)-fenil]-N-(4-fluor-fenil)-pirimidin-2-amin;

5-ciano-4-{2-([2-(diethyl-amino)-etil]-amino)-piridin-5-il}-N-(4-fluor-fenil)-pirimidin-2-amin;

4-[4-(1-amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-(3-fluor-fenil)-pirimidin-2-amin;

és ezek sói, szolvátjai, hidrátjai és N-oxidjai.

A találmány szerinti vegyületek a KDR- és/vagy FGFr-kinázok hatékony és szelektív inhibitorai, amint azt ezeknek az enzimeknek az eltérő gátlásával kimutatjuk, amikor más fehérje kinázok, például az EGFr kináz, p56^{lck} kináz, ZAP-70 kináz, fehérje kináz C, Csk kináz és a p59^{fyn} kináz gátlásával hasonlítjuk össze őket. A vegyületek azon képessége, hogy ily módon működnek, teszt vizsgálatokkal egyszerűen meghatározható, így a példákban az alábbiakban leírt tesztekkel.

A találmány szerinti vegyületek így különösen az olyan betegségek megelőzésében és kezelésében alkalmazhatók, amelyekben a nem megfelelő KDR kináz hatás játszik szerepet, ilyenek például az érképződéssel kapcsolatos betegségállapotok. A vegyületek tehát például a rák, pikkelysömör, reumatoid arthritis, Kaposi-féle szarkóma, isémiás szívbetegség, atherosclerosis és szembetegségek, például a diabetikus retinopátia, beleértve a retinaerek proliferációját, megelőzésében és kezelésében alkalmazhatók, és a találmány nyilvánvalóan kiterjed az ilyen alkalmazásokra, valamint az (1) képletű vegyületek alkalmazására az ilyen betegségek megelőzésére és kezelésére szolgáló gyógyszerek előállításában.

A betegség megelőzésére vagy kezelésére a találmány szerinti vegyületek gyógyászati készítményekként adhatók be és a találmány egy további megközelítése alapján egy olyan gyógyászati készítményt biztosítunk, amely egy (1) képletű vegyületet tartalmaz egy vagy több gyógyászatilag elfogadható hordozóval, kötőanyaggal vagy hígítószerrel együtt.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények orális, bukkális, parenterális, nazális, helyi és rektális beadásra megfelelően formulázhatók, vagy belélegzéssel vagy befúvással történő beadásra alkalmas készítményekké alakíthatók.

A szájon át történő beadás céljából a gyógyászati készítmények például tabletta, cukorka vagy kapszula alakjában formulázhatók, amelyeket hagyományos eszközökkel, gyógyászatilag elfogadható segédanyagokkal, például kötőanyagokkal (például előzslatinált kukoricakeményítő, polivinil-pirrolidon vagy hidroxipropil-metil-cellulóz); töltőanyagokkal (például laktóz, mikrokristályos cellulóz vagy kalcium-hidrogén-foszfát); kenőanyagokkal (például magnézium-sztearát, talkum vagy kovasav); szétesést elősegítő anyagokkal (például burgonyakeményítő vagy nátrium-glikolát); vagy nedvesítőanyagokkal (például nátrium-lauril-szulfát) készítünk el. A tabletták a szakterületen jól ismert eljárások segítségével bevonhatók. A szájon át történő beadásra szolgáló folyékony készítmények például oldat, szirup vagy szuszpenzió alakban formulázhatók, vagy száraz terméként biztosíthatók, amelyek az alkalmazás előtt vízzel vagy más megfelelő vehikulummal vihetők oldatba. Az ilyen folyékony készítmények hagyományos eszközökkel állíthatók elő gyógyászatilag elfogadható

adalékanyagokkal, például szuszpendálószerekkel, emulgeálószerekkel, nem vizes oldószerekkel és konzerválószerekkel. A készítmények tartalmazhatnak továbbá megfelelő puffer-sókat, ízesítő-, színező- és édesítőszereket.

A szájon át történő beadásra szolgáló készítmények megfelelően formulázhatók, hogy a hatóanyag szabályozott felszabadulását biztosítsák.

A szájüregbe történő (bukkális) beadás céljából a készítmények hagyományos módszerrel formulázott tablettákká vagy cukorkákká alakíthatók.

Az (1) képletű vegyületek injekció, beleértve a bolus injekció vagy infúzió vagy részecske-közvetített injekció által történő parenterális beadás céljából is formulázhatók. Az injekciós készítményeket dózisegységek alakjában, például üveg ampullákban vagy több-dózisos tartályokban, például üveg fiolák vagy részecske-közvetített beadásra szolgáló, sűrített gázt, például héliumot tartalmazó eszközök formájában biztosíthatjuk. A bolus injekciós vagy infúziós készítményeket szuszpenziók, oldatok vagy emulziók alakjában készíthetjük el olajos vagy vizes vehikulumokban, és formulázószereket tartalmazhatnak, ilyenek a szuszpendáló-, stabilizáló-, konzerváló- és/vagy diszpergálószer. Másik lehetőségként a hatóanyag por alakú is lehet, amelyből az alkalmazás előtt megfelelő vehikulummal, például steril pirogénmentes vízzel készítjük el a beadásra alkalmas készítményt. A részecske-közvetített beadás céljából a komplexet részecskékre, például mikroszkopikus méretű arany szemcsékre vihetjük fel.

Az előzőekben ismertetett készítményeken felül az (1) képletű vegyületek depókészítményként is formulázhatók. Az ilyen hosszan ható készítmények implantáció vagy izomba történő befecskendezés segítségével adhatók be. Ahol kívánatos, a találmány szerinti vegyületek egy polimerrel, például természetben előforduló polimerrel, így albuminnal is összekapcsolhatók, hogy meghosszabbítsuk a vegyületek felezési idejét az alkalmazás során. Az ilyen konjugátumok az előzőekben ismertetettek szerint formulázhatók és juttathatók a megfelelő helyre.

Az orron keresztül történő beadás vagy a belélegzés útján történő beadás céljából a találmány szerinti alkalmazásra szolgáló vegyületek kényelmesen célba juttathatók aeroszol spray alakjában, amelyet megfelelő hajtóanyag, például diklór-

difluor-metán, triklór-fluor-metán, diklór-tetrafluor-etán, szén-dioxid vagy más alkalmas gáz vagy gázkeverékek alkalmazásával készítünk el nyomás alatt lévő töltetek vagy porlasztókészülék számára.

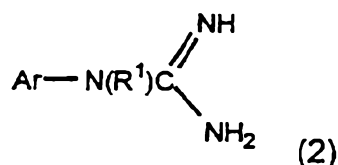
A készítmények, amennyiben kívánatos, egy olyan töltetben vagy adagoló eszközben prezentálhatók, amely egy vagy több, a hatóanyagot tartalmazó dózisegység formát tartalmazhatnak. A töltetet vagy az adagoló eszközt a beadásra szolgáló utasításokkal lehet ellátni.

A találmány szerinti vegyület egy bizonyos állapot megelőzéséhez vagy kezeléséhez szükséges mennyisége a kiválasztott vegyülettől és a kezelendő beteg állapotától függően változik. Általában azonban a napi adagok körülbelül 100 ng/ testtömeg kg-tól 100mg/testtömeg kg-ig, például körülbelül 0,1 mg/kg-tól 40 mg/testtömeg kg értékig terjedhetnek a szájon vagy a szájüregen keresztül történő beadás esetében, körülbelül 10 ng/kg-tól 50 mg/testtömeg kg értékig terjedhetnek a parenterális beadás esetében és körülbelül 0,05 mg-tól 1000 mg-ig, például körülbelül 0,5 mg-tól körülbelül 100 mg-ig terjedhetnek az orron keresztül történő beadás vagy a belélegzés vagy befúvás segítségével történő beadás esetében.

A találmány szerinti vegyületek számos eljárással állíthatók elő, amint azt általánosságban a következőkben és részletesebben később a példákban ismertetjük. Az eljárások következőkben történő ismertetésében az R^1 , R^2 , Alk, Alk^1 és Ar csoportok az (1) képlettel kapcsolatban az előzőekben ismertetett csoportokat jelentik, hacsak ezt másképpen nem jelezzük. A következőkben ismertetett reakciókban szükség lehet a reakcióképes funkciós csoportok, például a hidroxil-, amino-, tio- vagy karboxilcsoportok védelmére, ha a végtermékben ezek kívánatosak, hogy elkerüljük ezek nem kívánt részvételét a reakciókban.

Hagyományos védőcsoportok használhatók a standard gyakorlatnak megfelelően [lásd, például Green, T.W. „Protecting Groups in Organic Synthesis”, John Wiley and Sons, (1991)]. Néhány esetben a védőcsoportok eltávolítása lehet az utolsó lépés az (1) képletű vegyületek előállításában és a későbbiekben ismertetett találmány szerinti eljárás nyilvánvalóan a védőcsoportok eltávolítására is kiterjed.

Így a találmány egy további megközelítése szerint az (1) képletű vegyületet úgy állíthatjuk elő, hogy egy (2) képletű guanidint vagy annak sóját egy (3) képletű



enaminonnal reagáltatjuk,

ahol R^{10} és R^{11} , azonos vagy eltérő jelentésű és jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport.

A reakciót megvalósíthatjuk valamilyen oldószerben, például egy protonos oldószerben, így egy alkoholban, például etanolban, metoxi-etanolban vagy 2-propanolban, adott esetben bázis, például alkálifém bázis, így nátrium-hidroxid vagy kálium-hidroxid jelenlétében, megnövelt hőmérsékleten, például visszafolyató hűtő alatti forralással.

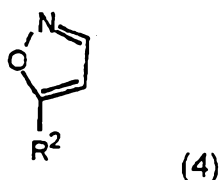
A (2) képletű vegyületek sói magukban foglalják a savas sókat, például a szervetlen sav sókat, így a hidrokloridokat vagy nitrátokat.

A (2) képletű guanidin intermediereket a megfelelő ArNH_2 képletű amin ciánamiddal magas hőmérsékleten végzett reagáltatásával állíthatjuk elő. A reakció oldószerben, például etanolban, megnövelt hőmérsékleten, például legfeljebb visszafolyató hűtő alatti forralással valósítható meg. Ahol a (2) képletű guanidin valamilyen sójának az elérése a kívánatos, ott a reakció tömény sav, például sósav vagy salétromsav jelenlétében végezhető.

Az ArNH_2 képletű aminok vagy ismert vegyületek, vagy hagyományos eljárásokkal, például a megfelelő nitro-származékok hidrogénnel, fém katalizátor jelenlétében, megfelelő oldószerben végzett hidrogénezésével állíthatók elő, például oly módon, ahogyan azt az alábbiakban tárgyalt kölcsönös átalakulási reakciókban részletesebben ismertetjük. Az ehhez a sajátos reakcióhoz felhasznált nitro-benzolok vagy ismert vegyületek, vagy az ismert vegyületek előállítására használt hasonló módszerek segítségével állíthatók elő.

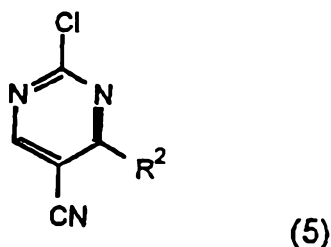
A (3) képletű enaminon közbenső termékek vagy ismert vegyületek, vagy egy R^2COCH_2CN képletű acetil-származék egy $(R^{10})(R^{11})NCH(OR^{12})_2$ képletű acetállal (ahol R^{12} jelentése 1-6 szénatomos alkil-, például metil- vagy etilcsoport) történő reagáltatásával állíthatók elő megnövelt hőmérsékleten. A reakcióhoz felhasznált kiindulási anyagok vagy ismert vegyületek, vagy az ismert vegyületek előállítására használtakkal analóg eljárásokkal állíthatók elő.

Egy, az R^2COCH_2CN képletű acetil-származékok előállítására szolgáló különösen értékes eljárás magában foglalja egy (4) képletű megfelelő izoxazol



környezeti hőmérsékleten történő kezelését egy bázissal, így egy alkoxiddal, például nátrium-etoxiddal, valamilyen oldószerben, így egy alkoholban, például etanolban. A (4) képletű izoxazol közbenső termékek a megfelelő, $(R^2)COCHCHN(R^{10})(R^{11})$ képletű amino-propenon hidroxil-aminnal való reagáltatásával állítható elő valamilyen oldószerben, így egy alkoholban, például metanolban, környezeti hőmérsékleten. A reakció amino-propenon kiindulási anyagát a megfelelő R^2COCH_3 képletű metil-kezon $(R^{10})(R^{11})NCH(OR^{12})_2$ acetállal történő reagáltatásával állíthatjuk elő a fentiekben leírt módon.

Egy másik, találmány szerinti eljárásban (1) képletű vegyületet állíthatunk elő oly módon, hogy egy (5) képletű pirimidinben egy klóratomot egy $ArNH_2$

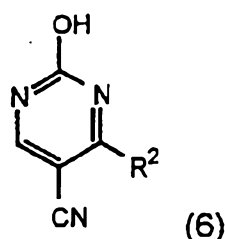


aminnal helyettesítünk.

A reakció megnövelt hőmérsékleten, például a visszafolyató hűtő alatti forralással, és ahol szükséges oldószer, például egy alkohol, így 2-etoxi-etanol vagy izopropanol, ciklusos éter, például dioxán vagy egy helyettesített amid,

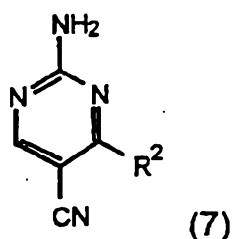
például dimetil-formamid jelenlétében, adott esetben valamilyen bázis, például egy szerves amin, így piridin jelenlétében végezhető.

Az (5) képletű pirimidin közbenső termékek a (6) képletű megfelelő pirimidin foszfor-oxikloriddal, adott esetben egy oldószerben, például egy helyettesített



amidban, így dimetil-formamidban, megnövelt hőmérsékleten, például a visszafolyatás hőmérsékletén történő reagáltatásával állítható elő.

A (6) képletű közbenső termékek a megfelelő (7) képletű aminból nátrium-nitrítel állíthatók elő vizes savban, például vizes kénsavban, környezeti hőmérséklet körüli hőmérsékleten.



A (7) képletű aminok egy (3) képletű enamionon valamilyen guanidin sóval, például guanidin-karbonáttal történő reagáltatásával állíthatók elő, amint azt az (1) képletű vegyületek előállításánál az előzőekben ismertettük.

Az (1) képletű vegyületek más (1) képletű vegyületek egymásba történő átalakításával is előállíthatók, és nyilvánvaló, hogy a találmány kiterjed az ilyen egymásba történő átalakítási eljárásokra is. Így például az alkilezést, arilezést, heteroarilezést, acilezést, tioacilezést, szulfonilezést, formilezést vagy a kapcsolási reakciót alkalmazó standard helyettesítési megoldások alkalmazhatók az új szubsztituensek (1) képletű vegyületekbe történő bevitelére és/vagy a meglévő szubsztituensek kiterjesztésére. Másik lehetőségként az (1) képletű

vegyületekben meglévő szubsztituensek például oxidálással, redukálással vagy hasítási reakciókkal módosíthatók, hogy más (1) képletű vegyületekhez jussunk.

A következőkben, általánosságban ismertetünk számos olyan megoldást, amely a meglévő Ar és/vagy R^2 -csoportok módosítására alkalmazható az (1) képletű vegyületekben. Nyilvánvaló, hogy ezeknek a reakcióknak mindegyike csak ott lehetséges, ahol a megfelelő funkciós csoport jelen van az (1) képletű vegyületben. Ahol kívánatos, ezeket a reakciókat az (1) képletű vegyületek közbenső termékein is végezhetjük, például az $ArNH_2$ képletű amin- vagy az R^2COCH_2CN képletű acetyl-származék közbenső termék előállításában, és a következő leírást ezekre a közbenső termékekre is kívánjuk alkalmazni, még akkor is, ha csak az (1) képletű vegyületet említjük.

Így például egy (1) képletű vegyület alkilezése, arilezése vagy heteroarilezése a vegyület egy $AlkL$ vagy Ar^3L reagenssel történő reagáltatásával érhető el, ahol Alk jelentése alkilcsoport és Ar^3 jelentése egy aril- vagy heteroarilcsoport, amelyet az (1) képletű vegyületekkel kapcsolatban már ismertettünk és L jelentése egy kilépő atom vagy csoport, például egy halogénatom, így klór- vagy brómatom, vagy szulfoniloxi-csoport, például egy aril-szulfoniloxi-csoport, így a p-toluol-szulfoniloxi-csoport.

Az alkilezési, arilezési vagy heteroarilezési reakciót egy bázis, például egy szervetlen bázis, így egy karbonát, például a cézium- vagy kálium-karbonát, egy alkoxid, például kálium-t-butoxid, vagy egy hidrid, például nátrium-hidrid jelenlétében, dipoláris protonmentes oldószerben, például egy amidban, például egy helyettesített amidban, így dimetil-formamidban vagy egy éterben, például egy ciklusos éterben, így tetrahidrofuránban, körülbelül $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ és körülbelül $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten végezhetjük.

Az eljárás egy változatában az L lehasadó csoport másik lehetőségként az (1) képletű vegyület része lehet és a reakciót egy megfelelő nukleofil reagenssel végezzük megnövelt hőmérsékleten. Előnyös nukleofil reagensek közé tartoznak a ciklusos aminok, például a piperazin vagy az imidazol. Ahol lehetséges, a reakció egy oldószerben, így protonmentes oldószerben például egy helyettesített amidban, így dimetil-formamidban végezhető.

Az egymásba való átalakulási eljárás egy másik általános példájában az (1) képletű vegyületet acilezhetjük vagy tioacilezhetjük. A reakció például sav-halogeniddel vagy -anhidriddel valósítható meg valamilyen bázis, így tercier amin, például trietil-amin jelenlétében, valamilyen oldószerben, így egy halogénezett szénhidrogénben, például diklór-metánban vagy kloroformban, például környezeti hőmérsékleten vagy egy tioészterrel semleges oldószerben, így tetrahidrofuránban, csökkentett hőmérsékleten, így 0°C körül. Másik lehetőségként a reakció savval végezhető kondenzálószer, például egy diimid, így 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-karbodiimid jelenlétében, előnyösen katalizátor, így egy N-hidroxi-vegyület, például N-hidroxi-triazol, így 1-hidroxi-benzotriazol jelenlétében, valamilyen bázis, például egy ciklusos amin, így N-metil-morfolin jelenlétében. A reakció különösen alkalmas a primer vagy szekunder aminocsoportokat tartalmazó (1) képletű vegyületek esetében történő alkalmazásra.

Az egymásba való átalakítás egy további általános példájában egy (1) képletű vegyületet formilezhetünk, például a vegyület HCOOCOCH_3 képletű vegyes anhidriddel vagy hangyasav és ecetsavanhidrid keverékével történő reagáltatásával.

Az (1) képletű vegyületek egy másik általános egymásba való átalakulási eljárással is előállíthatók szulfonilezéssel, például a vegyület $\text{AlkS(O)}_2\text{L}$ vagy $\text{Ar}^2\text{S(O)}_2\text{L}$ képletű reagenssel történő reagáltatásával bázis, így szervetlen bázis, például nátrium-hidrid jelenlétében, valamilyen oldószerben, így egy amidban, például egy helyettesített amidban, így dimetil-formamidban, például környezeti hőmérsékleten. A reakció különösen az olyan (1) képletű vegyületekkel végezhető, amelyek primer vagy szekunder aminocsoporttal rendelkeznek.

A találmány szerinti egymásba való átalakítási reakciók további példáiban az (1) képletű vegyületek más (1) képletű vegyületekből állíthatók elő az utóbbiban meglévő funkciós csoportok módosításával.

Így az egyik példában az (1) képletű vegyületekben lévő $-\text{CO}_2\text{Alk}^1$ észter-csoportok a megfelelő savvá $[-\text{CO}_2\text{H}]$ alakíthatók át az Alk^1 csoport természetétől függően sav- vagy bázis-katalizált hidrolízissel vagy katalitikus hidrogénezéssel. A sav- vagy bázis-katalizált hidrolízis például egy szerves vagy szervetlen savval, például TFA-savval vizes oldószerben vagy ásványi savval, például sósavval

valamilyen oldószerben, így dioxánban vagy alkálifém-hidroxiddal, például lítium-hidroxiddal vizes alkoholban vagy éterben, például vizes MeOH-ban vagy tetrahidrofuránban történő kezeléssel érhető el. A katalitikus hidrogénezés például hidrogén alkalmazásával hajtható végre fémkatalizátorok, például hordozóra, így szénre felvitt palládium jelenlétében valamilyen oldószerben, így éterben, például tetrahidrofuránban vagy egy alkoholban, például MeOH-ban.

Egy második példában az (1) képletű vegyületben lévő $-OAlk^2$ [ahol Alk^2 egy alkilcsoportot, például egy metilcsoportot jelent] csoportok a megfelelő $-OH$ alkohol csoportra hasíthatók bór-tribromiddal történő reagáltatással valamilyen oldószerben, így halogénezett szénhidrogénben, például diklór-metánban alacsony hőmérsékleten, például $-78^\circ C$ körül.

Egy másik példában az $-OH$ alkohol csoportok az (1) képletű vegyületekben egy megfelelő $-OAlk$ vagy $-OAr$ képletű csoporttá alakíthatók át egy $AlkOH$ vagy $ArOH$ reagenssel történő összekapcsolással valamilyen oldószerben, például tetrahidrofuránban, foszfin, például trifenil-foszfin és egy aktivátor, például dietil-, diizopropil- vagy dimetil-azo-dikarboxilát jelenlétében.

Amino-szulfonil-amino-csoportok $[-NHSO_2NH_2]$ kaphatók az (1) képletű vegyületekben egy másik példában egy megfelelő amin $[-NH_2]$ szulfamiddal történő reagáltatásával valamilyen szerves bázis, például piridin jelenlétében, megnövelt hőmérsékleten, például a visszafolyatás hőmérsékletén.

Az egymásba való átalakulási eljárás egy másik példájában az (1) képletű vegyületekben a szekunder amincsoportokat alkilezhetjük alkohol, például etanol és katalitikus hidrogénezés segítségével, például hidrogént alkalmazva fémkatalizátor, hordozóra, például szénre felvitt palládium jelenlétében.

Egy további példában amincsoportokat $[-NH_2]$ kaphatunk hidrolízissel az (1) képletű vegyületekben a megfelelő imidből hidrazinnal történő reagáltatással, valamilyen oldószerben, így alkoholban, például etanolban környezeti hőmérsékleten. Egy másik lehetőség szerint az amincsoportok a megfelelő nitril redukciójával is létrehozhatók, például egy redukálószer, így bórhidrid, például nátrium-bórhidrid vagy cérium-triklorid alkalmazásával. Másik lehetőségként az amin-csoportok a megfelelő p-anizil- vagy p-anizil-metil-aminok Ce^{IV} oxidálásával

kaphatók, például cérium(IV)-ammónium-nitrát alkalmazásával oldószerben, például acetonitrilben.

Egy másik példában ciklusos aminocsoportokat hozhatunk létre az (1) képletű vegyületekben egy aminocsoportot $[-NH_2]$ tartalmazó megfelelő vegyület L^1AlL^2 képletű reagenssel végzett ciklizálásával, ahol L^1 és L^2 azonos vagy eltérő és jelentése egy kilépő atom vagy csoport, amelyet az előzőekben L-nél ismertettünk, például mindegyik lehet egy halogénatom, így brómatom. A reakciót előnyösen bázis, például szervetlen bázis, így kálium-karbonát jelenlétében, megnövelt hőmérsékleten hajthatjuk végre.

Egy másik példában a nitrocsoport $[-NO_2]$ aminocsoporttá $[-NH_2]$ redukálható, például katalitikus hidrogénezéssel, amint azt már ismertettük, vagy kémiai redukcióval például fémet, így ónt vagy vasat alkalmazva sav, például sósav jelenlétében.

Az (1) képletű vegyületek N-oxidjai például a megfelelő nitrogénbázis oxidálásával állíthatók elő oxidálószerrel, például hidrogén-peroxidot alkalmazva sav, például ecetsav jelenlétében, megnövelt hőmérsékleten, például körülbelül 70-80 °C-on, vagy másik lehetőségként egy persavval, például perecetsavval történő reakcióval valamilyen oldószerben, például diklór-metánban, környezeti hőmérsékleten.

Ha az (1) képletű vegyületek sóira van szükség, ezeket hagyományos eszközökkel, például az (1) képletű vegyület megfelelő savval vagy bázissal történő reagáltatásával állíthatók elő, valamilyen megfelelő oldószerben vagy oldószerek keverékében, például szerves oldószerben, így egy éterben, például dietil-éterben, vagy egy alkoholban, például etanolban.

Az alábbi példák a találmányt mutatják be. A példákban az összes ^1H NMR vizsgálatot 300MHz-en futtatjuk, hacsak másképp nem jelezzük. Az összes hőmérséklet értéket °C-ban adjuk meg.

A következő rövidítéseket használjuk:

THF – tetrahidrofurán;

DMF – dimetil-formamid;

DMSO – dimetil-szulfoxid;

TFA – trifluor-ecetsav;

DIBAL-H – diizobutil-alumínium-hidrid;

MeOH – metanol.

1. közbenső termék

4-[2-(1,2,3-Triazol-1-il)-etoxi]-fenil-guanidinium-nitrát

A címben szereplő vegyületet a 4-[2-(1,2,3-triazol-1-il)-etoxi]-anilinből (4,91 g, 24,07 mmol), ciánamidból (1,56 g, 40,97 mmol) és tömény HNO₃-ból (1,58 ml, 26,47 mmol) állítjuk elő az 1. példa guanidinjéhez hasonló módon, a kívánt anyagot (4,7 g) piszkosfehér színű szilárd anyagként kapjuk, olvadáspont > 250 °C. δ H (d⁶ DMSO) 9,33 (1H,s), 8,20 (1H,s), 7,74 (1H, s), 7,17-7,14 (6H, m), 7,00-6,97 (2H, m), 4,79 (2H,t, $\underline{J}$ 4,95 Hz) és 4,41 (2H,t, $\underline{J}$ 4,95 Hz).

A 4-[2-(1,2,3-triazol-1-il)-etoxi]-anilint 4-[2-(1,2,3-triazol-1-il)-etoxi]-nitro-benzolból (5,98 g, 25,5 mmol) és 10%-os, aktív szénre felvitt palládiumból (1,5 g) állítjuk elő a 12. példa szerinti anilin közbenső termékhez hasonló módon, a kívánt anyagot (4,91 g) sárga színű szilárd anyagként kapjuk, olvadáspont 141 °C. δ H (CDCl₃) 7,69 (1H, d, $\underline{J}$ 0,5 Hz), 7,62 (1H, d, $\underline{J}$ 0,5 Hz), 6,65 (2H, d, $\underline{J}$ 5,8 Hz), 6,58 (2H, d, $\underline{J}$ 5,8 Hz), 4,71 (2H, t, $\underline{J}$ 5,0 Hz), 4,24 (2H, t, $\underline{J}$ 5,0 Hz) és 3,43 (2H, s).

A 4-[2-(1,2,3-triazol-1-il)-etoxi]-nitro-benzolt 4-[(2-p-toluol-szulfonil-oxi)-etoxi]-nitro-benzolból (10 g, 29,7 mmol) és 1,2,3-triazol-nátriumsóból (2,46 mmol) állítjuk elő a 24. példa szerinti analóg reakcióhoz hasonló módon, a kívánt anyagot (2,25 g) sárga színű szilárd anyagként kapjuk, olvadáspont 123 °C. δ H (d⁶ DMSO) 8,21 (1H, s), 8,20 (2H, d, $\underline{J}$ 2,3 Hz), 7,74 (1H, d, $\underline{J}$ 0,5 Hz), 7,14 (2H, d, $\underline{J}$ 2,4 Hz), 4,84 (2H, t, $\underline{J}$ 4,9 Hz) és 4,57 (2H, t, $\underline{J}$ 4,9 Hz). A reakció terméke továbbá a 4-[2-(1,2,3-triazol-2-il)-etoxi]-nitro-benzol (4,36 g) is, amely sárga színű szilárd anyag, olvadáspontja 111°C. δ H (d⁶ DMSO) 8,17 (2H, d, $\underline{J}$ 9,3 Hz), 7,80 (2H, s), 7,11 (2H, d, $\underline{J}$ 9,3 Hz), 4,86 (2H, t, $\underline{J}$ 4,8 Hz) és 4,64 (2H, t, $\underline{J}$ 4,8 Hz).

2. közbenső termék

4-[2-(1,2,3-Triazol-2-il)-etoxi]-fenil-guanidinium-nitrát

A címben szereplő vegyületet 4-[2-(1,2,3-triazol-2-il)-etoxi]-anilinből (8,85 g, 43,4 mmol), ciánamidból (2,82 g, 73,78 mmol) és tömény HNO₃-ból (1,58 ml, 26,47 mmol) állítjuk elő az 1. példa guanidinjéhez hasonló módon, a kívánt anyagot (7,95 g) piszkosfehér színű szilárd anyagként kapjuk, olvadáspont > 250 °C. δ H (d⁶ DMSO) 9,32 (1H, s), 7,80 (2H, s), 7,16-7,13 (6H, m), 7,00-6,97 (2H, m), 4,79 (2H, t, $\underline{J}$ 4,95 Hz) és 4,41 (2H, t, $\underline{J}$ 4,95 Hz).

A 4-[2-(1,2,3-triazol-2-il)-etoxi]-anilint 4-[2-(1,2,3-triazol-2-il)-etoxi]-nitro-benzolból (10,5 g, 44,8 mmol) és 10%-os, aktív szénre felvitt palládiumból (1,5 g) állítjuk elő a 12. példa szerinti anilin közbenső termékhez hasonló módon, a kívánt anyagot (4,91 g) sárga színű szilárd anyagként kapjuk, olvadáspont 159 °C. δ H (CDCl₃) 7,62 (2H, s), 6,73-6,58 (4H, m), 4,77 (2H, t, $\underline{J}$ 5,8 Hz), 4,40 (2H, t, $\underline{J}$ 5,8 Hz) és 3,43 (2H, s).

3. közbenső termék

4-[2-(1,2,4-Triazol-1-il)-etoxi]-fenil-guanidinium-nitrát

A címben szereplő vegyületet 4-[2-(1,2,4-triazol-1-il)-etoxi]-anilinból (5,30 g, 25,9 mmol), ciánamidból (1,86 g, 44,11 mmol) és tömény HNO₃-ból (1,88 ml, 28,54 mmol) állítjuk elő az 1. példa guanidinjéhez hasonló módon, a kívánt anyagot (6,62 g) piszkosfehér színű szilárd anyagként kapjuk, olvadáspont 280-282 °C. δ H (d⁶ DMSO) 9,33 (1H, bs), 8,56 (1H, bs), 7,97 (1H, s), 7,17 (4H, bs), 7,16-7,12 (2H, s), 6,98-6,94 (2H, m), 4,58 (2H, t, $\underline{J}$ 5,0 Hz) és 4,34 (2H, t, $\underline{J}$ 2,0 Hz).

A 4-[2-(1,2,4-triazol-1-il)-etoxi]-anilint 4-[2-(1,2,4-triazol-1-il)-etoxi]-nitro-benzolból (6,28 g, 26,8 mmol) és 10%-os, aktív szénre felvitt palládiumból (0,5 g) állítjuk elő a 12. példa szerinti anilin közbenső termékhez hasonló módon, a kívánt anyagot (5,31 g) sárga színű szilárd anyagként kapjuk, olvadáspont 85-86 °C. δ H (CDCl₃) 8,21 (1H, s), 7,94 (1H, s), 6,69-6,58 (4H, m), 4,51 (2H, t, $\underline{J}$ 5,0 Hz), 4,24 (2H, t, $\underline{J}$ 5,2 Hz), és 3,45 (2H, bs).

A 4-[2-(1,2,4-triazol-1-il)-etoxi]-nitro-benzolt 4-[(2-p-toluol-szulfonil-oxi)-etoxi]-nitro-benzolból (10 g, 30,7 mmol) és 1,2,4-triazol-nátriumsóból (3,36 g 36,8 mmol) állítjuk elő a 24. példa szerinti analóg reakcióhoz hasonló módon, a kívánt anyagot (6,45 g) sárga színű szilárd anyagként kapjuk, olvadáspont 118-120 °C. δ H (CDCl₃) 8,21-8,17 (3H, m), 7,97 (1H, s), 6,93-6,90 (2H, m), 4,62 (2H, t, $\underline{J}$ 5,2 Hz) és 4,45 (2H, t, $\underline{J}$ 5,3 Hz).

4. közbenső termék

2-Ciano-3-dimetilamino-1-piridin-3-il-1-propenon

2-Hidroxi-2-piridin-3-il-akrilonitril-nátriumsót (1,0 g, 5,95 mmol) metanolban (20 ml) és dimetil-formamid-dietilacetálban (1,2 ml, 7,0 mmol) feloldunk, majd ehhez 1M sósavat (5,95 ml) adunk dietil-éterben. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten keverjük 1,5 óráig, majd csökkentett nyomáson betöményítjük. A kapott maradékot oszlopkromatografáljuk (szilikagél 3% metanol diklór-metánban), így a kívánt terméket (560 mg) sárga színű szilárd anyagként kapjuk. δ H (CDCl₃) 8,98 (1H, dd, $\underline{J}$ 2,3, 0,8 Hz), 8,69 (1H, dd, 4,8, 1,6 Hz), 8,08 (1H, dt, $\underline{J}$ 7,9, 2,2 Hz), 7,98 (1H, s), 7,37-7,33 (1H, m), 3,50 (3H, s) és (3H, s).

A 2-hidroxi-2-piridin-3-il-akrilonitrilt úgy állítjuk elő, hogy etil-nikotinát (22,67 g, 0,15 mol) és acetonitril (15,6 g, 0,3 mol) toluollal (100 ml) és DMF-fel (25 ml) készített oldatát nátrium-etoxid szuszpenziójához adjuk hozzá, majd a kapott elegyet a visszafolyató hűtő alatt 2 órán át forraljuk erőteljes keverés mellett. Hűtés közben a reakcióelegyet éterrel (400 ml) felhígítjuk, majd a kapott csapadékot összegyűjtjük és tovább mossuk éterrel, hogy a kívánt terméket (20,1 g) kapjuk, amelyet tisztítás nélkül használunk fel.

1. példa

5-Ciano-4-fenil-N-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-pirimidin-2-amin

3,4,5-Trimetoxi-fenil-guanidinium-nitrát (1,44 g, 5,0 mmol), 1-fenil-2-ciano-3-dimetil-amino-1-propenon (1,0 g, 5,0 mmol) és nátrium-hidroxid (0,22 g, 5,5 mmol) etanolos (20 ml) elegyét visszafolyató hűtő alatt forraljuk 18 órán át. A kapott csapadékot lehűtve szűréssel összegyűjtjük, vízzel és dietil-éterrel mossuk, majd szárítjuk, így a címben szereplő vegyületet (895 mg) zöld színű szilárd anyagként kapjuk, olvadáspontja 246 °C. δ H (d⁶ DMSO) 10,37 (1H, br s), 8,93 (1H, s), 7,99 (2H, m), 7,60 (3H, m), 7,25 (2H, m), 3,75 (6H, s), 3,63 (3H, s).

A kiindulási anyagként használt propenont úgy állítjuk elő, hogy benzoil-acetonitrilt (4,50 g, 31,0 mmol) dimetil-formamid-dietil-acetálban (20 ml) forraljuk visszafolyató hűtő alatt 12 órán keresztül. A hűtés során kapott szilárd anyagot összegyűjtjük és dietil-éterrel mossuk, a kívánt terméket (4,50 g) bézs színű szilárd anyagként kapjuk, olvadáspontja 98 °C.

A 3,4,5-trimetoxi-fenil-guanidinium-nitrátot a 3,4,5-trimetoxi-anilin (5,49 g, 30,0 mmol), ciánamid [Aldrich, 50 tömeg %-os vizes oldat] (3,50 ml, 34,5 mmol) és

tömény HNO_3 (2,1 ml, 30,0 mmol) etanolos (30 ml) oldatát melegítve állítjuk elő. A szobahőmérsékletre történő hűtés során képződött szilárd anyagot szűréssel összegyűjtjük, etanollal mossuk és szárítjuk, a kívánt anyagot (4,60 g) szürke színű szilárd anyagként kapjuk, olvadáspontja 187 °C.

2. példa

5-Ciano-N-[4-(2-hidroxi-etil)-fenil]-4-metoxi-karbonil-fenil-pirimidin-2-amin

Az 1. példa szerinti vegyület előállításához hasonló módon 4-(2-hidroxi-etil)-fenil-guanidinium-nitrátból (1,88 g, 7,75 mmol), 1-(4-metoxi-karbonil-fenil)-2-ciano-3-dimetil-amino-1-propenonból (2,07 g, 7,75 mmol) és nátrium-hidroxidból (310 mg, 7,75 mmol) a címben szereplő vegyületet (2,40 g) sárga színű szilárd anyagként kapjuk, olvadáspontja 194-196 °C. δH (d^6 DMSO) 10,52 (1H, br s), 8,96 (1H, s), 8,15 (2H, d, $\underline{J}$ 8,2 Hz), 8,04 (2H, d, $\underline{J}$ 8,2 Hz), 7,63 (2H, d, $\underline{J}$ 7,9 Hz), 7,18 (2H, d, $\underline{J}$ 7,9 Hz), 4,61 (1H, t, $\underline{J}$ 5,1 Hz), 3,90 (3H, s), 3,57 (2H, m) és 2,68 (2H, d, $\underline{J}$ 7,0 Hz).

A fenti eljárásban kiindulási anyagként használt propenont az 1. példa szerinti analóg vegyület előállításához hasonló módon állítjuk elő, sárga színű szilárd anyagot kapunk, amelynek az olvadáspontja 118 °C.

A 4-(2-hidroxi-etil)-fenil-guanidinium-nitrátot az 1. példa szerinti guanidinhoz hasonló módon állítjuk elő piszkosfehér színű szilárd anyagként.

3. példa

5-Ciano-4-(4-metoxi-karbonil-fenil)-N-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-pirimidin-2-amin

Az 1. példa szerinti vegyület előállításához hasonló módon 3,4,5-trimetoxi-fenil-guanidinium-nitrátból (1,12 g, 3,88 mmol), 2-ciano-1-(4-metoxi-karbonil-fenil)-3-dimetil-amino-1-propenonból (1,0 g, 3,9 mmol) és nátrium-hidroxidból (258 mg, 3,88 mmol) állítjuk elő a címben szereplő vegyületet (760 mg), amelyet sárga szilárd anyagként kapunk, amelynek az olvadáspontja 206-208 °C. δH (d^6 DMSO) 10,46 (1H, s), 8,97 (1H, s), 8,15 (4H, m), 7,23 (2H, br s), 3,89 (3H, s), 3,74 (6H, s) és 3,62 (3H, s).

4. példa

5-Ciano-N-[4-(2-imidazol-1-il-etil)-fenil]-4-(4-metoxi-karbonil-fenil)-pirimidin-2-amin

A 2. példa szerinti vegyület (750 mg, 2,0 mmol) piridines (10 ml) oldatához 4-toluol-szulfonil-kloridot (458 mg, 2,0 mmol) adunk, majd az elegyet környezeti hőmérsékleten 2,5 órán át keverjük. A reakcióelegyet diklór-metánnal (50 ml) felhígítjuk, 1M sósavval (2 x 50 ml), majd telített Na₂CO₃-mal (1 x 25 ml) mossuk, megszáritjuk (MgSO₄), majd csökkentett nyomáson betöményítjük. A maradékot oszlopkromatográfiának vetjük alá (szilikagél; 5 % metanol-diklórmetán), így a kívánt tozilatot (600 mg) sárga színű szilárd anyagként kapjuk. Ezt az anyagot imidazolt (272 mg, 4,0 mmol) tartalmazó száraz DMF-ben (15 ml) feloldjuk, és a kapott elegyet nitrogén légkörben 80 °C-on 6 órán át keverjük. A reakcióelegyhez telített konyhasó-oldatot (150 ml) és 2M NaOH-t (10 ml) adunk, majd ezt diklór-metánnal (1 x 100 ml) extraháljuk. A szerves fázist megszáritjuk (MgSO₄) és csökkentett nyomáson betöményítjük. A maradékot etil-acetát-1-propanol (10:1) elegyből átkristályosítjuk, így a címben lévő vegyületet (185 mg) halványsárga szilárd anyagként kapjuk, amelynek az olvadáspontja 216-218 °C. δ H (d⁶ DMSO) 10,55 (1H, br s), 8,97 (1H, s), 8,15 (2H, d, $\downarrow$ 8,0 Hz), 8,04 (2H, d, $\downarrow$ 8,0 Hz), 7,64 (2H, d, $\downarrow$ 6,9 Hz), 7,48 (1H, s), 7,13 (3H, br s), 6,83 (1H, s), 4,18 (2H, m), 3,90 (3H, s) és 3,30 (2H, m).

5. példa

5-Ciano-4-(4-hidroxi-metil-fenil)-N-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-pirimidin-2-amin

A 3. példa szerinti vegyület (210 mg, 0,5 mmol) száraz THF (20 ml) oldatához 0 °C-on nitrogén légkörben DIBAL-H-t (1M THF-ben) (2,5 ml, 2,5 mmol) adunk és a reakcióelegyet hagyjuk 4,5 óra alatt környezeti hőmérsékletre melegedni. A reakciót ezután 1M kálium-nátrium-tartaráttal (75 ml) leállítjuk, majd az elegyet etil-acetáttal (2 x 75 ml) extraháljuk. A szerves fázist megszáritjuk (MgSO₄), csökkentett nyomáson betöményítjük, és a maradékot oszlopkromatográfiának (szilikagél; 3 % metanol-diklórmetán) vetjük alá, így a címben szereplő vegyületet (150 mg) sárga színű szilárd anyagként kapjuk, amelynek olvadáspontja 188-191 °C. δ H (d⁶ DMSO) 10,46 (1H, br s), 8,92 (1H, s), 7,99 (2H, br m), 7,54 (2H, d, $\downarrow$ 8,0 Hz), 7,23 (2H, br s), 5,37 (2H, t, $\downarrow$ 4,1 Hz), 4,58 (2H, d, $\downarrow$ 4,1 Hz), 3,73 (6H, s) és 3,53 (3H, s).

6. példa

5-Ciano-4[(4-N,N-dietil-amino-metil)-fenil]-N-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-pirimidin-2-amin

Az 5. példa szerinti vegyületet kloroformban (10 ml) feloldjuk, tionil-kloridot (37 µl) adunk hozzá és a keletkező oldatot visszafolyató hűtő alatt 0,1 órán át forraljuk. A reakcióelegyet csökkentett nyomáson betöményítjük és a maradékot acetonitrilben (6 ml) vesszük fel, amelyhez N,N-dietil-amint (150 µl) adunk. A visszafolyató hűtő alatti 5 órás forralás után az elegyet csökkentett nyomáson betöményítjük, majd a maradékot oszlopkromatográfiának (szilikagél; 5% metanol-diklórmetán) vetjük alá, így a címben szereplő vegyületet sárga színű szilárd anyagként kapjuk, amelynek olvadáspontja 137 °C. δH (d^6 DMSO) 8,68 (1H, s), 8,05 (2H, d, $\underline{J}$ 8,0 Hz), 7,55-7,51 (3H, m), 7,00 (2H, br s), 3,88 (6H, s), 3,85 (3H, s), 2,56 (4H, q, $\underline{J}$ 7,1 Hz) és 1,07 (6H, t, $\underline{J}$ 7,1 Hz).

7. példa

5-Ciano-4-[2-(3-(R)-dimetil-amino-1-pirrolidinil)-5-piridinil]-N-(5-indazolil)-pirimidin-2-amin

4-(2-Klór-5-piridinil)-5-ciano-N-(5-indazolil)-pirimidin-2-amint (522 mg, 1,5 mmol) és 3-(R)-dimetil-amino-pirrolidint együtt melegítünk 140 °C-on, lezárt lombikban 2 órán keresztül. Lehűlés után a reakcióelegyet vízzel trituráljuk, így barna színű szilárd anyagot kapunk, amelyet összegyűjtünk és oszlopkromatográfiának (szilikagél; 1% trietilamin - 10% metanol - 89% diklórmetán) vetjük alá, így a címben szereplő vegyületet (417 mg) sárga színű szilárd anyagként kapjuk, amelynek az olvadáspontja 249-250 °C. δH (d^6 DMSO) 13,00 (1H, br s), 10,32 (1H, s), 8,81 (2H, d, $\underline{J}$ 9,2 Hz), 8,15-8,12 (2H, m), 8,04 (1H, s), 7,59 (1H, m), 7,52 (1H, d, $\underline{J}$ 9,8 Hz), 6,63 (1H, d, $\underline{J}$ 9,0 Hz), 3,77-3,67 (2H, m), 3,41-3,24 (2H, m), 2,82 (1H, br m), 2,22 (6H, s), 2,21 (1H, m) és 1,84 (1H, m).

A kiindulási anyagként használt klór-piridint 5-indazolil-guanidinium-nitrátból (1,51 g, 6,36 mmol), 1-(2-klór-5-piridinil)-2-ciano-3-dimetil-amino-1-propenon-ból (1,50 g, 6,36 mmol) és nátrium-hidroxidból (254 mg, 6,36 mmol) állítjuk elő, így a kívánt terméket (1,49 g) fehér színű szilárd anyagként kapjuk, amelynek olvadáspontja > 285 °C (bomlás).

A propenont 3-(2-klór-5-piridinil)-3-oxo-propionitrilből (4,2 g, 23,3 mmol) és dimetil-formamid-dietilacetálból (13 ml) állítjuk elő, így a kívánt anyagot (5,05 g) piszkosfehér színű szilárd anyagként kapjuk, amelynek olvadáspontja 130-132 °C.

A 3-(2-klór-5-piridinil)-3-oxo-propionitrilt úgy állítjuk elő, hogy ciano-ecetsav (9,10 g, 53,5 mmol) és 2,2'-bipiridil (5 mg) száraz THF-fel (500 ml) készített, nitrogén légkörben -70 °C-ra lehűtött oldatát cseppenként n-butillítiummal (85,6 ml, 214 mmol 2,5 M hexános oldat) kezeljük. A reakcióelegyet 1 órán át hagyjuk felmelegedni 0 °C-ra, majd visszahűtjük -70 °C-ra, ahol 6-klór-nikotinil-klorid (9,42 g, 53,5 mmol) THF-es oldatát (75 ml) adjuk a kapott vörös színű szuszpenzióhoz. A reakcióelegyet -70 °C-on további 1 órán keresztül keverjük az adagolás befejezéséig, majd hagyjuk, hogy a hőmérséklete elérje a 0 °C-ot, ahol további 2M sósavat (250 ml) adunk hozzá. A reakcióelegyet kloroformmal (2 x 400 ml) extraháljuk és az egyesített szerves fázisokat ezután telített vizes NaHCO₃-mal (1 x 250 ml) és telített konyhasó-oldattal (1 x 250 ml) mossuk, megszáritjuk (MgSO₄) és csökkentett nyomáson betöményítjük. A kapott szilárd anyagot dietil-éter/n-hexán (1:5) elegyével eldörzsöljük, így a kívánt anyagot (4,20 g) halványsárga színű porként kapjuk, amelynek olvadáspontja 122-123 °C.

Az indazol-5-il-guanidinium-nitrátot 5-amino-indazolból (4,0 g, mmol), ciánamidból (1,89 g, 45,1 mmol) és tömény HNO₃-ból (2,8 ml) készítjük el, így a kívánt anyagot szilárd anyagként kapjuk, amelynek olvadáspontja 252-254 °C.

8. példa

4-[4-(1-Amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-(5-indazolil)-pirimidin-2-amin

Indazol-5-il-guanidinium-nitrát (524 mg, 2,2 mmol), 1-[4-(1-terc-butoxi-karbonil-amino-1-metil-etil)-fenil]-2-ciano-3-dimetil-amino-1-propenon (714 mg, 2,0 mmol) és porított nátrium-hidroxid (96mg, 2,4 mmol) keverékét 2-propanolban (30 ml) melegítjük a visszafolyatás hőmérsékletén 6 órán keresztül. A reakcióelegyet vákuumban betöményítjük és a maradékot oszlopkromatográfiával (szilika gél, 60 % etil-acetát hexánban, a nyers anyagot diklórmétánban oldva töltjük az oszlopra) tisztítjuk, így a 4-[4-(1-terc-butoxi-karbonil-amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-(5-indazolil)-pirimidin-2-amint sárga színű szilárd anyagként (850 mg) kapjuk. δ H (CDCl₃) 8,69 (1H, s), 8,18 (1H, s), 8,11 (1H, s), 8,05 (2H, d, J 8,4 Hz), 7,93 (1H,

bs), 7,57 (2H, d, $\underline{J}$ 8,4 Hz), 7,50 (2H, m), 5,10 (1H, bs), 1,66 (6H, s), 1,40 (9H, bs). MS (ESI) 492 (MNa⁺, 61%), 470 (MH⁺, 100%), 414 (19%). Ezt a terméket TFA-sav (20 ml) és CH₂Cl₂ (20 ml) elegyében oldjuk fel és 30 percig szobahőmérsékleten keverjük, majd a reakcióelegyet vákuumban betöményítjük. A maradékot 10 %-os, CH₂Cl₂-vel készített MeOH-oldatban (200 ml) feloldjuk és a szerves fázist telített Na₂CO₃-mal (vizes) (50 ml) mossuk, megszáritjuk (MgSO₄) és vákuumban betöményítjük, így a címben szereplő vegyületet élénksárga színű szilárd anyagként (541 mg) kapjuk, amelynek olvadáspontja 267-271 °C (bomlás). δ H (d⁶ DMSO) 13,03 (1H, bs), 10,46 (1H, s), 8,91 (1H, s), 8,16 (1H, s), 8,04 (1H, s), 7,94 (2H, d, $\underline{J}$ 8,4 Hz), 7,74 (2H, d, $\underline{J}$ 8,4 Hz), 7,61 (1H, m), 7,52 (1H, d, $\underline{J}$ 8,9 Hz), 3,44 (2H, bs), 1,48 (6H, s). MS (ESI) 392 (MNa⁺, 11%), 370 (MH⁺, 23%), 353 (100%).

Az előző eljárásban használt 1-[4-(1-terc-butoxi-karbonil-amino-1-metil-etil)-fenil]-2-ciano-3-dimetil-amino-1-propenont a következők szerint állítjuk elő:

4-Acetil-benzonitril (51,84 g, 0,357 mol) és N,N-dimetil-formamid-dimetil-acetál (142 ml, 1,07 mol) elegyét visszafolyató hűtő alatt forraljuk 1,5 órán át. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük és dietil-éterrel (4 x 100 ml) mossuk, így 1-(4-ciano-fenil)-3-dimetil-amino-1-propenont kapunk narancssárga színű szilárd anyagként (44,56 g). E termék további mennyisége (11,40 g) kapható a szűrlet részleges betöményítésével. δ H (d⁶ DMSO) 8,01 (2H, d, $\underline{J}$ 8,2 Hz), 7,87 (2H, d, $\underline{J}$ 8,2 Hz), 7,75 (1H, d, $\underline{J}$ 12,2 Hz), 5,83 (1H, d, $\underline{J}$ 12,2 Hz), 3,15 (3H, bs), 2,92 (3H, bs). MS (ESI) 201 (MH⁺, 100%).

1-(4-Ciano-fenil)-3-dimetil-amino-1-propenon (55,96 g, 280 mmol) MeOH-val készített (450 ml) szuszpenziójához hidroxilamin-hidrokloridot (21,40g, 308 mmol) adunk és a reakcióelegyet 24 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet vízzel (400 ml) felhígítjuk és a kapott csapadékot szűrővel összegyűjtjük, vízzel (5 x 150 ml) mossuk és vákuumban megszáritjuk, így halványsárga színű szilárd anyagként (42,53 g) 4-(5-izoxazolil)-benzonitrilt kapunk, amelynek olvadáspontja 148-149 °C. δ H (CDCl₃) 8,35 (1H, d, $\underline{J}$ 1,8 Hz), 7,91 (2H, d, $\underline{J}$ 8,3 Hz), 7,77 (2H, d, $\underline{J}$ 8,3 Hz), 6,66 (1H, d, $\underline{J}$ 1,8 Hz).

Cérium-triklorid-heptahidrátot (112,6 g, 302 mmol) vákuumban (60 Pa) szárítunk 140-150°C-on (olajfürdőn) 4 órán át egy olyan lombikban, amely egy

mágneses keverőrúddal van ellátva. A lombikot nitrogénnel töltjük fel, jéggel 0°C-ra hűtjük és keverés mellett vízmentes THF-et (500 ml) vezetünk a lombikba. Az adagolás befejezésekor a jégfürdőt eltávolítjuk és a tejszerű szuszpenziót 16 órán át keverjük szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet -78°C-ra hűtjük és metil-lítiumot (188 ml 1,6 M dietil-éteres oldat, 300 mmol) adunk hozzá cseppenként keverés mellett. 45 perccel később a 4-(5-izoxazolil)-benzonitril (17,0 g, 100 mmol) vízmentes THF (100 ml) oldatát adjuk hozzá, és a reakcióelegyet 3 órán át hagyjuk felmelegedni a hűtőfürdőben -78°C-ról -10°C-ra. A reakciót 33%-os ammónium-hidroxiddal (250 ml) állítjuk le és Celite® lapon keresztül szűrjük, hogy eltávolítsuk a kapott szilárd anyagokat. A Celite® lapot alaposan kimossuk etil-acetáttal (4 x 100 ml) és az egyesített szűrleteket körülbelül 200 ml-re betöményítjük. A szűrleteket konyhasó-oldattal (200 ml) felhígítjuk és etil-acetáttal (2 x 150 ml) extraháljuk, majd a szerves extraktumot megszáritjuk (MgSO₄) és vákuumban betöményítjük, így sárga színű szilárd anyagként (19,53 g) 1-[4-(5-izoxazolil)-fenil]-1-metil-etil-amint kapunk. δ H (CDCl₃) 8,27 (1H, d, $\underline{J}$ 1,9 Hz), 7,76 (2H, dt, $\underline{J}$ 8,7, 2,0 Hz), 7,62 (2H, d, dt, $\underline{J}$ 8,7H, 2,0 Hz), 6,49 (1H, d, $\underline{J}$ 1,9 Hz), 1,94 (2H, bs), 1,53 (6H, s). Ezt a vegyületet tisztítás nélkül használjuk fel a következő lépésben. 1-[4-(5-izoxazolil)-fenil]-1-metil-etil-amin (23,87 g, 118,2 mmol) és di-terc-butil-dikarbonát (28,37 g, 130 mmol) keverékét 1 órán át toluolban (200 ml) forraljuk visszafolyató hűtő alatt, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A kapott szilárd anyagot etanolból átkristályosítjuk, így élénk sárga színű kristályokként terc-butil-N-{1-[4-(5-izoxazolil)-fenil]1-metil-etil}-karbamátot kapunk, amelynek olvadáspontja 145-146 °C. δ H (CDCl₃) 8,27 (1H, d, $\underline{J}$ 1,8 Hz), 7,75 (2H, d t, $\underline{J}$ 8,7, 2,1 Hz), 7,50 (2H, d t, $\underline{J}$ 8,7, 2,1 Hz), 6,49 (1H, d, $\underline{J}$ 1,8 Hz), 4,97 (1H, bs), 1,64 (6H, s), 1,37 (9H, bs). MS (ESI) 325 (MNa⁺, 42%), 303 (MH⁺, 56%), 186 (100%).

Nátrium-etoxid (3,77 g, 164 mmol nátrium 150 ml etanolban) frissen készített oldatát terc-butil-N-{1-[4-(5-izoxazolil)-fenil]-1-metil-etil}-karbamát (24,76 g, 82 mmol) etanolos (150 ml) szuszpenziójához adjuk, majd a reakcióelegyet 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az etanolt vákuumban eltávolítjuk és a maradékot etil-acetát (150 ml) és hideg 1M sósav (250 ml) között megosztjuk. A vizes réteget etil-acetáttal (2 x 80 ml) újra extraháljuk és az egyesített etil-acetátos

extraktumokat konyhasó-oldattal (100 ml) mossuk, megszárítjuk (MgSO_4) és vákuumban betöményítjük, így piszkosfehér színű szilárd anyagként terc-butyl-N-{1-[4-(2-ciano-acetil)-fenil]-1-metil-etil}-karbamátot kapunk, amelynek olvadáspontja 122-123 °C. A nyersterméket THF-ben (150 ml) feloldjuk, majd N,N-dimetil-formamid-dietil-acetált (14,48 g, 98,4 mmol) adunk hozzá és a keveréket 1 órán át 50 °C-on melegítjük. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, majd a maradékot oszlopkromatográfiával (szilikagél; 2-4% MeOH CH_2Cl_2 -ben) tisztítjuk, így halványsárga színű szilárd anyagként (24,46 g) 1-[4-(1-terc-butoxi-karbonil-amino-1-metil-etil)-fenil]-2-ciano-3-dimetilamino-1-propenont kapunk, amelynek olvadáspontja 160-162 °C. δH (CDCl_3) 7,94 (1H, s), 7,77 (2H, dt, J 8,6, 1,9 Hz), 7,45 (2H, dt, J 8,6, 1,9 Hz), 5,08 (1H, bs), 3,48 (3H, s), 3,28 (3H, s), 1,63 (6H, s), 1,32 (9H, bs). MS (ESI) 380 (MNa^+ , 63%), 358 (MH^+ , 32%), 302 (96%), 241 (100%).

9. példa

4-[4-(1-Amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-pirimidin-2-amin

A címben szereplő vegyületet 3,4,5-trimetoxi-fenil-guanidinium-nitrátból (576 mg, 2,0 mmol), 1-[4-(1-terc-butoxi-karbonil-amino-1-metil-etil)-fenil]-2-ciano-3-dimetil-amino-1-propenonból (660 mg, 1,8 mmol) és elporított nátrium-hidroxidból (89 mg, 2,2 mmol) állítjuk elő a 8. példa szerinti vegyület esetében ismertetett eljárást követve. Így 4-[4-(1-terc-butoxi-karbonil-amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-pirimidin-1-amin közbenső terméket kapunk sárga színű szilárd anyagként (769 mg) oszlopkromatográfiát követően (szilikagél, 40 % etil-acetát hexánban). Ezt a vegyületet CH_2Cl_2 -ben oldott TFA-savval kezeljük a 8. példa szerinti analóg vegyület esetében ismertetettek szerint, így halványsárga színű szilárd anyagként (597 mg) kapjuk a címben szereplő vegyületet, amelynek olvadáspontja 167-168 °C. δH (d^6 DMSO) 10,34 (1H, bs), 8,90 (1H, s), 7,96 (2H, bd, J 7,8 Hz), 7,73 (2H, d, J 8,2 Hz), 7,24 (2H, bs), 3,76 (6H, s), 3,63 (3H, s), 3,18 (2H, bs), 1,42 (6H, s). MS (ESI) 442 (MNa^+ , 16%), 420 (MH^+ , 57%), 403 (100%).

Hacsak másképp nem jelezzük, a 10-23. példák szerinti vegyületeket és közbenső termékeiket a 8. példa szerinti vegyület és közbenső termékeinek előállításának eljárása szerint állítjuk elő.

10. példa

4-[4-(1-Amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-[(4-imidazol-1-il)-fenil]-pirimidin-2-amin

4-(Imidazol-1-il)-fenil-guanidinium-nitrátból (916 mg, 2,8 mmol), 1-[4-(1-terc-butoxi-karbonil-amino-1-metil-etil)-fenil]-2-ciano-3-dimetil-amino-propenonból (1,0 g, 2,8 mmol) és elporított nátrium-hidroxidból (224 mg, 3,6 mmol) oszlopkromatográfia után (szilikagél; 2% MeOH diklórmétánban) sárga színű szilárd anyagként (675 mg) kapjuk a 4-[4-(1-terc-butoxi-karbonil-amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N[(4-imidazol-1-il)-fenil]-pirimidin-2-amint. Ezt a vegyületet CH₂Cl₂-ben oldott TFA-savval kezeljük a 8. példában leírtak szerint, így halványsárga színű szilárd anyagként (471 mg) kapjuk a címben szereplő vegyületet, amelynek olvadáspontja 232-233 °C. δ H (d⁶ DMSO) 10,51 (1H, bs), 8,95 (1H, s), 8,19 (1H, s), 7,93-7,89 (4H, m), 7,76-7,61 (5H, m), 7,08 (1H, s), 2,20 (2H, bs) és 1,41 (6H, s).

11. példa

4-[4-(1-Amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-[4-(1,2,4-triazol-1-il)-fenil]-pirimidin-2-amin

4-(1,2,4-triazol-1-il)-fenil-guanidinium-nitrátból (750 mg, 2,8 mmol), 1-[4-(1-terc-butoxi-karbonil-amino-1-metil-etil)-fenil]-2-ciano-3-dimetil-amino-propenonból (1,0 g, 2,8 mmol) és elporított nátrium-hidroxidból (150 mg, 3,75 mmol) oszlopkromatográfia után (szilikagél; 2% MeOH diklórmétánban) sárga színű szilárd anyagként (380 mg) kapjuk a 4-[4-(1-terc-butoxi-karbonil-amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N[4-(1,2,4-triazol-1-il)-fenil]-pirimidin-2-amint. Ezt a vegyületet CH₂Cl₂-ben oldott TFA-savval kezeljük a 8. példában leírtak szerint, így halványsárga színű szilárd anyagként (224 mg) kapjuk a címben szereplő vegyületet, amelynek olvadáspontja 208-209 °C. δ H (d⁶ DMSO) 10,67 (1H, bs), 9,21 (1H, s), 8,97 (1H, s), 8,20 (1H, s), 7,97-7,94 (4H, m), 7,82 (2H, d, $\perp$ 9,1 Hz), 7,76 (2H, d, $\perp$ 8,9 Hz), 2,09 (2H, bs) és 1,41 (6H, s).

Az előző eljárásban kiindulási anyagként használt guanidint 4-(1,2,4-triazol-1-il)-anilinból (1,60 g), 10,0 mmol), ciánamidból (715 mg, 17 mmol) és tömény HNO₃-ból (725 ml, 11 mmol) állítjuk elő bézs színű szilárd anyagként (1,50 g) az 1.

példa szerinti kiindulási anyag előállításához hasonló módon, az olvadáspontja >310 °C (bomlás).

A 4-(1,2,4-triazol-1-il)-anilint a 4-(1,2,4-triazol-1-il)-nitro-benzol (2,25 g, 11,83 mmol) aktív szén hordozóra felvitt, 10%-os palládiummal 4M sósavat (75 ml) tartalmazó etanolban (125 ml) szuszpendálva állítjuk elő. A kapott elegyet hidrogén légkörben normál nyomáson és szobahőmérsékleten 16 órán át keverjük. A reakcióelegyet Celite® lapon keresztül leszűrjük, etanollal alaposan átmoszuk. A szűrletet 50 ml térfogatra betöményítjük, majd 2M NaOH-t adunk hozzá, míg a pH értéke >10 lesz. Az oldatot újra 50 ml-re betöményítjük, majd 0 °C-ra lehűtjük. A kapott szilárd anyagot szűréssel összegyűjtjük, és kevés vízzel mossuk, így piszkosfehér színű szilárd anyagként kapjuk a kívánt anyagot (1,65 g), amelynek olvadáspontja 150-152 °C.

Az előző eljárásban használt nitro-benzolt a DMF-ben (250 ml) oldott 4-fluor-nitro-benzol (40 g, 28,3 mmol) és 1,2,4-triazol-nátriumsó (28,4 g, 31,2 mmol) elegyét 80°C-on 4 órán át melegítve állítjuk elő. Lehűtés után a reakcióelegyet lehűtött telített konyhasó-oldat (600 ml) és 2M NaOH (400 ml) elegyébe öntjük. A kapott szilárd anyagot szűréssel gyűjtjük össze, majd 2M NaOH-val (2 x 150 ml), vízzel (3 x 100 ml) és etanollal (2 x 75 ml) mossuk, majd nagy vákuumban megszárítjuk. A terméket oszlopkromatográfiával (szilikagél; 3 % MeOH diklórmétánban) tisztítjuk, így sárga színű szilárd anyagként a kívánt anyagot (9,05 g) kapjuk.

12. példa

4-[4-(1-Amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-[4-(1,2,3-triazol-1-il)-fenil]-pirimidin-2-amin

4-(1,2,3-Triazol-1-il)-fenil-guanidinium-nitrátból (750 mg, 2,8 mmol), 1-[4-(1-terc-butoxi-karbonil-amino-1-metil-etil)-fenil]-2-ciano-3-dimetil-amino-propenonból (1,0 g, 2,8 mmol) és elporított nátrium-hidroxidból (150 mg, 3,75 mmol) oszlopkromatográfia után (szilikagél; 2% MeOH diklór-metánban) sárga színű szilárd anyagként (380 mg) kapjuk a 4-[4-(1-terc-butoxi-karbonil-amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N[4-(1,2,3-triazol-1-il)-fenil]-pirimidin-2-amint. Ezt a vegyületet CH₂Cl₂-ben oldott TFA-savval kezeljük a 8. példában leírtak szerint, így

halványsárga színű szilárd anyagként (224 mg) kapjuk a címben szereplő vegyületet, amelynek olvadáspontja 208-209 °C. δ H (d^6 DMSO) 10,67 (1H, bs), 9,21 (1H, s), 8,97 (1H, s), 8,20 (1H, s), 7,97-7,94 (4H, m), 7,82 (2H, d, Δ 9,1 Hz), 7,76 (2H, d, Δ 8,9 Hz), 2,09 (2H, bs) és 1,41 (6H, s).

A 4-(1,2,3-tirazol-1-il)-fenil-guanidinium-nitrátot 4-(1,2,3-triazol-1-il)-anilinból (1,42 g, 8,87 mmol), ciánamidból (635 mg, 15,1 mmol) és tömény HNO₃-ból állítjuk elő fehér színű szilárd anyagként az 1. példa szerinti kiindulási anyaghoz hasonló módon, olvadáspontja >320 °C.

Az előző eljárásban használt anilint a 4-(1,2,3-triazol-1-il)-nitro-benzol (1,86 g, 9,78 mmol) etanolban (75 ml) aktív szénre felvitt 10%-os palládiumon (500 mg) légköri nyomáson és szobahőmérsékleten, 20 órán át tartó hidrogénezéssel állítjuk elő. A katalizátort Celite®-en keresztüli szűréssel távolítjuk el, és a szűrletet betöményítjük, így piszkosfehér színű szilárd anyagként (1,43 g) a kívánt terméket kapjuk, amelynek olvadáspontja 139-140 °C.

13. példa

4-[4-(1-Amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-(3,5-difluor-fenil)-pirimidin-2-amin

3,5-Difluor-fenil-guanidinium-nitrátból (983 mg, 2 mmol), 1-[4-(1-terc-butoxi-karbonil-amino-1-metil-etil)-fenil]-2-ciano-3-dimetil-amino-propenonból (1,5 g, 4,2 mmol) és elporított nátrium-hidroxidból (176 mg, 4,3 mmol) oszlopkromatográfia után (szilikagél; 2% MeOH diklór-metánban) sárga színű szilárd anyagként (510 mg) kapjuk a 4-[4-(1-terc-butoxi-karbonil-amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-[3,5-difluor-fenil]-pirimidin-2-amint. Ezt a vegyületet CH₂Cl₂-ben oldott TFA-savval kezeljük a 8. példában leírtak szerint, így halványsárga színű szilárd anyagként (332 mg) kapjuk a címben szereplő vegyületet, amelynek olvadáspontja 209 °C. δ H (d^6 DMSO) 9,06 (1H, s), 8,00 (2H, d, Δ 8,5 Hz), 7,78 (2H, d, Δ 8,5 Hz), 7,62-7,54 (2H, m), 6,93-6,86 (1H, m) és 1,60 (6H, s).

14. példa

4-[4-(1-Amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-(3-fluor-4-metil-fenil)-pirimidin-2-amin

3-Fluor-4-metil-fenil-guanidinium-nitrátból (1,15 g, 5,0 mmol), 1-[4-(1-terc-butoxi-karbonil-amino-1-metil-etil)-fenil]-2-ciano-3-dimetil-amino-propenonból (1,78 g, 4,98 mmol) és elporított nátrium-hidroxidból (176 mg, 4,2 mmol) oszlopkromatográfia után (szilikagél; 2% MeOH diklór-metánban) sárga színű szilárd anyagként (1,47 g) kapjuk a 4-[4-(1-terc-butoxi-karbonil-amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-[3-fluor-4-metil-fenil]-pirimidin-2-amint. Ezt a vegyületet CH₂Cl₂-ben oldott TFA-savval kezeljük a 8. példában leírtak szerint, így halványsárga színű szilárd anyagként (1,16 g) kapjuk a címben szereplő vegyületet, amelynek olvadáspontja 209 °C. δ H (d⁶ DMSO) 8,96 (1H, s), 7,91 (2H, d, $\underline{J}$ 8,5 Hz), 7,76 (2H, d, $\underline{J}$ 8,5 Hz), 7,70 (1H, m), 7,46-7,43 (1H, m), 7,27-7,21 (1H, m) és 1,60 (6H, s).

15. példa

4-[4-(1-Amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-(3,4,5-trifluor-fenil)-pirimidin-2-amin

3,4,5-Trifluor-fenil-guanidinium-nitrátból (1,06 g, 4,2 mmol), 1-[4-(1-terc-butoxi-karbonil-amino-1-metil-etil)-fenil]-2-ciano-3-dimetil-amino-propenonból (1,5 g, 4,2 mmol) és elporított nátrium-hidroxidból (176 mg, 4,2 mmol) oszlopkromatográfia után (szilikagél; 2% MeOH diklór-metánban) sárga színű szilárd anyagként (597 mg) kapjuk a 4-[4-(1-terc-butoxi-karbonil-amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-[3,4,5-trifluor-fenil]-pirimidin-2-amint. Ezt a vegyületet CH₂Cl₂-ben oldott TFA-savval kezeljük a 8. példában leírtak szerint, így halványsárga színű szilárd anyagként (401 mg) kapjuk a címben szereplő vegyületet, amelynek olvadáspontja 220 °C. δ H (d⁶ DMSO) 9,01 (1H, s), 7,91 (2H, m), 7,78-7,71(4H, m) és 1,40 (6H, s).

16. példa

4-[4-(1-Amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-(4-fluor-3-trifluor-metil-fenil)-pirimidin-2-amin

4-Fluor-3-trifluor-metil-fenil-guanidinium-nitrátból (1,19 g, 4,2 mmol), 1-[4-(1-terc-butoxi-karbonil-amino-1-metil-etil)-fenil]-2-ciano-3-dimetil-amino-propenonból (1,5 g, 4,2 mmol) és elporított nátrium-hidroxidból (176 mg, 4,2 mmol) oszlopkromatográfia után (szilikagél; 2% MeOH diklór-metánban) sárga színű

szilárd anyagként (648 mg) kapjuk a 4-[4-(1-terc-butoxi-karbonil-amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-[4-fluor-3-trifluor-metil-fenil]-pirimidin-2-amint. Ezt a vegyületet CH_2Cl_2 -ben oldott TFA-savval kezeljük a 8. példában leírtak szerint, így halványsárga színű szilárd anyagként (157 mg) kapjuk a címben szereplő vegyületet, amelynek olvadáspontja 181 °C. δH (d^6 DMSO) 8,91 (1H, s), 8,32 (1H, dd, J 6,5 2,6 Hz), 8,06-8,00 (1H, s), 7,99 (2H, d, J 8,8 Hz), 7,77 (2H, d, J 8,8 Hz), 7,44 (1H, m), és 1,47 (6H, s).

17. példa

4-[4-(1-Amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-(2,4-difluor-fenil)-pirimidin-2-amin

2,4-Difluor-fenil-guanidinium-nitrátból (0,98 g, 4,2 mmol), 1-[4-(1-terc-butoxi-karbonil-amino-1-metil-etil)-fenil]-2-ciano-3-dimetil-amino-propenonból (1,5 g, 4,2 mmol) és elporított nátrium-hidroxidból (176 mg, 4,3 mmol) oszlopkromatográfia után (szilikagél; 2% MeOH diklór-metánban) sárga színű szilárd anyagként (648 mg) kapjuk a 4-[4-(1-terc-butoxi-karbonil-amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-[2,4-difluor-fenil]-pirimidin-2-amint. Ezt a vegyületet CH_2Cl_2 -ben oldott TFA-savval kezeljük a 8. példában leírtak szerint, így halványsárga színű szilárd anyagként (460 mg) kapjuk a címben szereplő vegyületet, amelynek olvadáspontja 203 °C. δH (d^6 DMSO) 8,65 (1H, s), 7,82 (2H, d, J 6,6 Hz), 7,70 (2H, d, J 8,3 Hz), 7,61-7,55 (1H, m), 7,38-7,32 (1H, m), 7,14-7,09 (1H, m) és 1,39 (6H, s).

18. példa

4-[4-(1-Amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-(3,4-difluor-fenil)-pirimidin-2-amin

3,4-Difluor-fenil-guanidinium-nitrátból (0,98 g, 4,2 mmol), 1-[4-(1-terc-butoxi-karbonil-amino-1-metil-etil)-fenil]-2-ciano-3-dimetil-amino-propenonból (1,5 g, 4,2 mmol) és elporított nátrium-hidroxidból (176 mg, 4,3 mmol) oszlopkromatográfia után (szilikagél; 2% MeOH diklór-metánban) sárga színű szilárd anyagként (631 mg) kapjuk a 4-[4-(1-terc-butoxi-karbonil-amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-[3,4-difluor-fenil]-pirimidin-2-amint. Ezt a vegyületet CH_2Cl_2 -ben oldott TFA-savval kezeljük a 8. példában leírtak szerint, így halványsárga színű szilárd anyagként (412 mg) kapjuk a címben szereplő vegyületet, amelynek olvadáspontja 192 °C.

δ H (d^6 DMSO) 10,66 (1H, bs), 8,97 (1H, s), 7,99-7,92 (1H, m), 7,90 (2H, d, $\underline{J}$ 8,5 Hz), 7,76 (2H, d, $\underline{J}$ 8,5 Hz), 7,53-7,38 (2H, m), és 1,41 (6H, s).

19. példa

4-[4-(1-Amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-(3-klór-4-fluor-fenil)-pirimidin-2-amin

3-Klór-4-fluor-fenil-guanidinium-nitrátból (1,05 g, 4,2 mmol), 1-[4-(1-terc-butoxi-karbonil-amino-1-metil-etil)-fenil]-2-ciano-3-dimetil-amino-propenonból (1,5 g, 4,2 mmol) és elporított nátrium-hidroxidból (176 mg, 4,3 mmol) oszlopkromatográfia után (szilikagél; 2% MeOH diklór-metánban) sárga színű szilárd anyagként (895 mg) kapjuk a 4-[4-(1-terc-butoxi-karbonil-amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-[3-klór-4-fluor-fenil]-pirimidin-2-amint. Ezt a vegyületet CH_2Cl_2 -ben oldott TFA-savval kezeljük a 8. példában leírtak szerint, hogy halványsárga színű szilárd anyagként (501 mg) kapjuk a címben szereplő vegyületet, amelynek olvadáspontja 237 °C. δ H (d^6 DMSO) 10,60 (1H, bs), 8,97 (1H, s), 8,07 (1H, d, $\underline{J}$ 6,8, 2,5 Hz), 7,91 (2H, dapp, $\underline{J}$ 8,5 Hz), 7,75 (2H, d, $\underline{J}$ 8,5 Hz), 7,73-7,69 (1H, m), 7,41 (1H, tapp, $\underline{J}$ 9,1 Hz), és 1,41 (6H, s).

20. példa

4-[4-(1-Amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-(4-fluor-fenil)-pirimidin-2-amin

4-Fluor-fenil-guanidinium-nitrátból (0,91 g, 4,2 mmol), 1-[4-(1-terc-butoxi-karbonil-amino-1-metil-etil)-fenil]-2-ciano-3-dimetil-amino-propenonból (1,5 g, 4,2 mmol) és elporított nátrium-hidroxidból (176 mg, 4,3 mmol) oszlopkromatográfia után (szilikagél; 2% MeOH diklór-metánban) sárga színű szilárd anyagként (1,28 g) kapjuk a 4-[4-(1-terc-butoxi-karbonil-amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-[4-fluor-fenil]-pirimidin-2-amint. Ezt a vegyületet CH_2Cl_2 -ben oldott TFA-savval kezeljük a 8. példában leírtak szerint, így halványsárga színű szilárd anyagként (607 mg) kapjuk a címben szereplő vegyületet, amelynek olvadáspontja 228-229 °C. δ H (d^6 DMSO) 10,59 (1H, s), 9,02 (1H, s), 8,00 (2H, d, $\underline{J}$ 8,4 Hz), 7,86-7,83 (4H, m), 7,32-7,27 (2H, m) és 1,51 (6H, s).

21. példa

4-[4-(1-Amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-(3-trifluor-metil-fenil)-pirimidin-2-amin

3-Trifluor-metil-fenil-guanidinium-nitrátból (1,12 g, 4,2 mmol), 1-[4-(1-terc-butoxi-karbonil-amino-1-metil-etil)-fenil]-2-ciano-3-dimetil-amino-propenonból (1,5 g, 4,2 mmol) és elporított nátrium-hidroxidból (176 mg, 4,3 mmol) oszlopkromatográfia után (szilikagél; 2% MeOH diklór-metánban) sárga színű szilárd anyagként (1,32 g) kapjuk a 4-[4-(1-terc-butoxi-karbonil-amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-[3-trifluor-metil-fenil]-pirimidin-2-amint. Ezt a vegyületet CH₂Cl₂-ben oldott TFA-savval kezeljük a 8. példában leírtak szerint, így halványsárga színű szilárd anyagként (607 mg) kapjuk a címben szereplő vegyületet, amelynek olvadáspontja 192 °C. δ H (d⁶ DMSO) 10,70 (1H, bs), 8,93 (1H, s), 7,92 (1H, d, $\downarrow$ 8,3 Hz), 7,87 (2H, d, $\downarrow$ 8,3 Hz), 7,68 (2H, d, $\downarrow$ 8,3 Hz), 7,51 (1H, t, $\downarrow$ 8,0 Hz), 7,33 (1H, d, J 7,7 Hz) és 1,34 (6H, s).

22. példa4-[4-(1-Amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-(3-fluor-fenil)-pirimidin-2-amin

3-Fluor-fenil-guanidinium-nitrátból (0,91 g, 4,2 mmol), 1-[4-(1-terc-butoxi-karbonil-amino-1-metil-etil)-fenil]-2-ciano-3-dimetil-amino-propenonból (1,5 g, 4,2 mmol) és elporított nátrium-hidroxidból (176 mg, 4,3 mmol) oszlopkromatográfia után (szilikagél; 2% MeOH diklór-metánban) sárga színű szilárd anyagként (381 mg) kapjuk a 4-[4-(1-terc-butoxi-karbonil-amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-[3-fluor-fenil]-pirimidin-2-amint. Ezt a vegyületet CH₂Cl₂-ben oldott TFA-savval kezeljük a 8. példában leírtak szerint, így halványsárga színű szilárd anyagként (161 mg) kapjuk a címben szereplő vegyületet, amelynek olvadáspontja 209 °C. δ H (d⁶ DMSO) 10,66 (1H, s), 8,98 (1H, s), 7,92 (2H, dapp, $\downarrow$ 8,5 Hz), 7,76 (2H, dapp, $\downarrow$ 8,5 Hz), 7,74 (1H, m), 7,56-7,54 (1H, m), 7,40-7,34 (1H, m), 6,91-6,86 (1H, m), 2,48 (2H, bs) és 1,41 (6H, s).

23. példa4-[4-(1-Amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-(fenil)-pirimidin-2-amin

Fenil-guanidinium-nitrátból (0,45 g, 2,8 mmol), 1-[4-(1-terc-butoxi-karbonil-amino-1-metil-etil)-fenil]-2-ciano-3-dimetil-amino-propenonból (1,0 g, 2,8 mmol) és elporított nátrium-hidroxidból (112 mg, 2,8 mmol) oszlopkromatográfia után

(szilikagél; 2% MeOH diklór-metánban) sárga színű szilárd anyagként (820 mg) kapjuk a 4-[4-(1-terc-butoxi-karbonil-amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-[fenil]-pirimidin-2-amint. Ezt a vegyületet CH₂Cl₂-ben oldott TFA-savval kezeljük a 8. példában leírtak szerint, így halványsárga színű szilárd anyagként (589 mg) kapjuk a címben szereplő vegyületet, amelynek olvadáspontja 303-304 °C. δ H (d⁶ DMSO) 8,72 (1H, s), 8,09 (2H, d, $\underline{J}$ 8,0 Hz), 7,69-7,58 (5H, m), 7,43-7,38 (2H, m), 7,15 (1H, t, $\underline{J}$ 7,7 Hz), 2,32 (2H, bs) és 1,68 (6H, s).

24. példa

4-[4-(1-Amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-{4-[2-piperidin-1-il-etil]-fenil}-pirimidin-1-amin

4-[4-(1-terc-Butoxi-karbonil-amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-[4-(2-piperidin-1-il-etil)-fenil]-pirimidin-2-amint (380 mg) 50 térfogat %-os CH₂Cl₂-TFA (5 ml) elegyben keverünk 30 percen át szobahőmérsékleten. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk és a kapott maradékot újra feloldjuk CH₂Cl₂-ben, majd telített vizes NaHCO₃-mal mossuk, megszáritjuk (MgSO₄) és bepároljuk, így sárga színű szilárd anyagként (240 mg) kapjuk a címben szereplő vegyületet, amelynek az olvadáspontja 150 °C. δ H (CDCl₃) 8,70 (1H, s), 8,01 (2H, d, $\underline{J}$ 8,0 Hz), 7,73 (2H, d, $\underline{J}$ 8,0 Hz), 7,55 (2H, d, $\underline{J}$ 8,0 Hz), 7,22 (2H, d, $\underline{J}$ 8,0 Hz), 2,84 (2H, m), 2,63 (2H, m), 2,52 (4H, m) és 1,51 (6H, s).

Az előző eljárásban használt pirimidint úgy állítjuk elő, hogy 4-[(1-terc-butoxi-karbonil-amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-[4-(2-p-toluol-szulfonil-oxi-etil)-fenil]-pirimidin-2-amint (500 mg, 0,8 mmol) piperidinnel (400 ml, 4 mmol) DMF-ben (5 ml) 4 órán át 70 °C-on keverünk. Az oldószert ezután csökkentett nyomáson eltávolítjuk és a kapott maradékot újra feloldjuk CH₂Cl₂-ben, majd telített vizes NaHCO₃-mal, telített konyhasó-oldattal mossuk, megszáritjuk (MgSO₄) és csökkentett nyomáson betöményítjük. A kapott maradékot oszopkromatográfiának (szilikagél, 7% MeOH diklór-metánban) vetjük alá, így sárga színű szilárd anyagként kapjuk a kívánt terméket (392 mg), amelynek olvadáspontja 142 °C. δ H (CDCl₃) 8,67 (1H, s), 8,05 (2H, d, $\underline{J}$ 8,3 Hz), 7,58-7,55 (4H, m), 7,22 (2H, d, $\underline{J}$ 8,5 Hz), 5,00 (1H, s), 2,88-2,82 (2H, m), 2,63-2,52 (6H, m), 1,66 (12H, bs) és 1,48-1,39 (9H, m).

Az előző eljárásban használt tozilátot úgy állítjuk elő, hogy 4-[4-(1-terc-butoxi-karbonil-amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-[4-(2-hidroxi-etil)-fenil]-pirimidin-2-amint (4,02 g, 8,5 mmol), 4-toluol-szulfonil-kloridot (2,43 g, 12,7 mmol) és 4-dimetil-amino-piridint (150 mg) diklórmétánban (70 ml) keverünk 12 órán át környezeti hőmérsékleten. A reakcióelegyet diklór-metánnal (70 ml) felhígítjuk és 2 M sósavval (150 ml) mossuk. A szerves fázist elválasztjuk és 2 M sósavval, konyhasó-oldattal és vízzel mossuk, megszárítjuk (MgSO₄) és csökkentett nyomáson betöményítjük. A kapott maradékot oszlopkromatográfiának (szilikagél, 40 % etil-acetát-hexán) vetjük alá, így sárga színű szilárd anyagként kapjuk a kívánt anyagot (3,6 g), amelynek olvadáspontja 134 °C. δ H (CDCl₃) 8,68 (1H, s), 8,05 (2H, m), 7,72 (2H, d, $\downarrow$ 8,4 Hz), 7,57 (4H, t, $\downarrow$ 8, 5Hz), 7,29 (2H, d, $\downarrow$ 8,0 Hz), 7,15 (2H, d, $\downarrow$ 8,5 Hz), 5,00 (1H, s), 4,22 (2H, t, $\downarrow$ 7,1 Hz), 2,96 (2H, t, $\downarrow$ 7,1 Hz), 2,42 (3H, s), 1,67 (6H, bs) és 1,56 (9H).

Az előző eljárásban használt pirimidint 4-(2-hidroxi-etil)-fenil-guanidinium-nitrátból (3,73 g, 15,4 mmol), 1-[4-(1-terc-butoxi-karbonil-amino-1-metil-etil)-fenil]-2-ciano-3-dimetil-amino-propenonból (5,0 g, 14,0 mmol) és elporított nátrium-hidroxidból (672 mg, 16,8 mmol) állítjuk elő, így halványsárga színű szilárd anyagként kapjuk a kívánt terméket (7,7 g), amelynek olvadáspontja 114 °C.

A következő 25-41. példák szerinti vegyületeket és a megfelelő közbelső termékeket, ha másképp nem jelezzük, a 24. példában megadottakkal analóg módon állítjuk elő.

25. példa

4-[4-(1-Amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-[4-(2-imidazol-1-il-etil)-fenil]-pirimidin-2-amin

4-[4-(1-terc-Butoxi-karbonil-amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-[4-(2-imidazol-1-il-etil)-fenil]-pirimidin-2-aminből (370 mg, 0,71 mmol) halványsárga színű szilárd anyagként kapjuk a címben szereplő vegyületet (290 mg), amelynek olvadáspontja 184 °C. δ H (d⁶ DMSO) 10,51 (1H, s), 8,90 (1H, s), 8,02 (2H, d, $\downarrow$ 8,0 Hz), 7,73 (2H, d, $\downarrow$ 8,0 Hz), 7,62 (2H, d, $\downarrow$ 8,0 Hz), 7,41 (1H, s), 7,13 (3H, m), 6,81 (1H, s), 4,22 (2H, t, $\downarrow$ 7,0 Hz), 3,0 (2H, d, $\downarrow$ 7,0 Hz) és 1,6 (6H, s).

A 4-[4-(1-terc-butoxi-karbonil-amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-[4-(2-imidazol-1-il-etil)-fenil]-pirimidin-2-amint 4-[4-(1-terc-butoxi-karbonil-amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-[4-(2-p-toluol-szulfoniloxi-etil)-fenil]-pirimidin-2-aminból (500 mg, 0,8 mmol) és imidazolból (272 mg, 4,0 mmol) állítjuk elő halványsárga színű szilárd anyagként (380 mg), amelynek olvadáspontja 124 °C. δ H (CDCl₃) 8,68 (1H, s), 8,04 (2H, m), 7,66-7,56 (4H, m), 7,32 (1H, s), 7,04 (3H, m), 6,85 (1H, t, $\downarrow$ 1,3 Hz), 5,03 (1H, s), 4,18 (2H, t, $\downarrow$ 7,0 Hz), 3,05 (2H, t, $\downarrow$ 7,0 Hz), 1,66 (6H, bs) és 1,39 (9H, bs).

26. példa

4-[4-(1-Amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-[4-(2-morfolino-etil)-fenil]-pirimidin-2-amin

4-[4-(1-terc-Butoxi-karbonil-amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-[4-(2-morfolino-etil)-fenil]-pirimidin-2-aminból (430 mg) halványsárga színű szilárd anyagként kapjuk a címben szereplő vegyületet (392 mg), amelynek olvadáspontja 156 °C. δ H (d⁶ DMSO) 10,40 (1H, s), 8,91 (1H, s), 7,93 (2H, d, $\downarrow$ 8,4 Hz), 7,74 (2H, d, $\downarrow$ 8,4 Hz), 7,64 (2H, d, $\downarrow$ 7,8 Hz), 7,19 (2H, d, $\downarrow$ 8,5 Hz), 3,56 (4H, m), 3,36 (8H, bm), 2,70 (2H, t, $\downarrow$ 7,5 Hz), 2,51-2,46 (2H, m) és 1,49 (6H, s).

A 4-[4-(1-terc-butoxi-karbonil-amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-[4-(2-morfolino-etil)-fenil]-pirimidin-2-amint 4-[4-(1-terc-butoxi-karbonil-amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-[4-(2-p-toluol-szulfoniloxi-etil)-fenil]-pirimidin-2-aminból (500 mg, 0,8 mmol) és morfolinból (350 μ l, 4,0 mmol) állítjuk elő sárga színű szilárd anyagként (440 mg), amelynek olvadáspontja 200 °C. δ H (CDCl₃) 8,66 (1H, s), 8,05 (2H, d, $\downarrow$ 8,3 Hz), 7,69 (1H, s), 7,58-7,55 (4H, m), 7,21 (2H, d, $\downarrow$ 8,5 Hz), 5,04 (1H, s), 3,74 (4H, t, $\downarrow$ 4,7 Hz), 2,83-2,78 (2H, m), 2,63-2,57 (2H, m), 2,53 (4H, t, $\downarrow$ 4,7 Hz), 1,65 (6H, bs) és 1,38 (9H, bs).

27. példa

4-[4-(1-Amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-{4-[2-(2-etil-imidazol-1-il)-etil]-fenil}-pirimidin-2-amin

4-[4-(1-terc-Butoxi-karbonil-amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-{4-[2-(2-etil-imidazol-1-il)-etil]-fenil}-pirimidin-2-aminból sárga színű szilárd anyagként kapjuk a

címben szereplő vegyületet (310 mg), amelynek olvadáspontja 138 °C. δ H (d^6 DMSO) 10,51 (1H, s), 8,91 (1H, s), 8,00 (2H, d, J 8,0 Hz), 7,71 (2H, d, J 8,0 Hz), 7,62 (2H, d, J 8,0 Hz), 7,11 (2H, d, J 8,0 Hz), 7,03 (1H, s), 6,71 (1H, s), 4,12 (2H, t, J 7,0 Hz), 3,33 (bs), 2,91 (2H, t, J 7,0 Hz), 2,40 (2H, t, J 7,0 Hz), 1,62 (6H, s) és 1,11 (3H, t, J 7,0 Hz).

A 4-[4-(1-terc-butoxi-karbonil-amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-{4-[2-(2-etil-imidazol-1-il)-etil]-fenil]-pirimidin-2-amint 4-[4-(1-terc-butoxi-karbonil-amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-[4-(2-p-toluol-szulfoniloxi-etil)-fenil]-pirimidin-2-aminból (500 mg, 0,8 mmol) és 2-etil-imidazolból (383 mg) állítjuk elő sárga színű szilárd anyagként (400 mg), amelynek olvadáspontja 210 °C. δ H ($CDCl_3$) 8,68 (1H, s), 8,05 (2H, d, J 8,4 Hz), 7,60-7,56 (5H, bm), 7,05 (2H, d, J 8,4 Hz), 6,94 (1H, d, J 1,3 Hz), 6,76 (1H, d, J 1,3 Hz), 5,00 (1H, s), 4,07 (2H, t, J 7,1 Hz), 3,00 (2H, t, J 7,1 Hz), 2,49 (2H, t, J 7,5 Hz), 1,67 (6H, bs), 1,39-1,23 (9H, bm) és 0,88 (3H, t, J 7,0 Hz).

28. példa

4-[4-(1-Amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-4-(2-imidazol-1-il-etoxi)-fenil-pirimidin-2-amin

4-[4-(1-terc-Butoxi-karbonil-amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-[4-(2-imidazol-1-il-etoxi)-fenil]-pirimidin-2-aminból (857 mg, 1,59 mmol) sárga színű szilárd anyagként kapjuk a címben szereplő vegyületet (566 mg), amelynek olvadáspontja 208-209 °C. δ H (d^6 DMSO) 10,32 (1H, bs), 8,86 (1H, s), 7,89 (2H, d, J 8,5 Hz), 7,73 (2H, d, J 8,5 Hz), 7,67-7,63 (3H, m), 7,23 (1H, s), 6,94-6,88 (3H, m), 4,33 (2H, t, J 5,0 Hz), 4,22 (2H, t, J 5,1 Hz), 2,01 (2H, bs) és 1,40 (6H, s).

A 4-[4-(1-terc-butoxi-karbonil-amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-[4-(2-imidazol-1-il-etoxi)-fenil]-pirimidin-2-amint 4-[4-(1-terc-butoxi-karbonil-amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-{4-[(2-p-toluol-szulfoniloxi)-etoxi]-fenil]-pirimidin-2-aminból (2,0 g, 3,1 mmol) és imidazolból (1,02 g, 15 mmol) állítjuk elő sárga színű szilárd anyagként (870 mg). δ H (d^6 DMSO) 10,34 (1H, s), 8,88 (1H, s), 7,90 (2H, d, J 8,5 Hz), 7,68-7,64 (3H, m), 7,53 (2H, d, J 8,5 Hz), 7,31 (1H, bs), 7,24 (1H, t, J 1,1 Hz), 6,93 (2H, d, J 9,0 Hz), 6,89 (1H, t, J 1,0 Hz), 4,35 (2H, t, J 5,2 Hz), 4,23 (2H, t, J 5,2 Hz), 1,54 (6H, bs) és 1,34 (9H, bs).

A 4-[4-(1-terc-butoxi-karbonil-amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-{4-[(2-p-toluol-szulfoniloxi)-etoxi]-fenil}-pirimidin-2-amint 4-[4-(1-terc-butoxi-karbonil-amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-pirimidin-2-aminból (2,1 g, 4,29 mmol) és 4-toluol-szulfonil-kloridból (1,24 g, 6,5 mmol) állítjuk elő sárga színű szilárd anyagként (2,1 g), amelynek olvadáspontja 145-146 °C.

A 4-[4-(1-terc-butoxi-karbonil-amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-pirimidin-2-amint 1-[4-(1-terc-butoxi-karbonil-amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-3-dimetil-amino-propenonból (2,16 g, 8,0 mmol), 4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil-guanidinium-nitrátból (2,08 g, 8,0 mmol) és nátrium-hidroxidból (320 mg, 8,0 mmol) állítjuk elő halványzöld színű szilárd anyagként (2,28 g), amelynek olvadáspontja 126-127 °C. δH ($CDCl_3$) 8,64 (1H, s), 8,06-8,02 (2H, m), 7,58-7,51 (5H, m), 6,97-6,94 (2H, m), 5,03 (1H, bs), 4,14 (2H, t, J 5,2 Hz), 4,00-3,95 (2H, bm), 2,12 (1H, bs), 1,68 (6H, s) és 1,38 (9H, bs).

Az előző eljárásban használt guanidint úgy állítjuk elő, hogy a 4-(2-hidroxi-etoxi)-anilin (38,0 g, 0,25 mmol), ciánamid (17,67 g, 0,421 mmol) oldatát 25 ml vízben és etanolban (350 ml) feloldott tömény HNO_3 -ban (17,8 ml, 0,27 mmol) melegítjük. A reakcióelegyet 0°C-ra lehűtjük és éterrel (350 ml) felhígítjuk. A kapott szilárd anyagot szűréssel összegyűjtjük és megszáritjuk, így bíborszínű színű szilárd anyagként (42,45 g) kapjuk a kívánt anyagot. δH (d^6 DMSO) 9,34 (1H, s), 7,18 (4H, bs), 7,16-7,12 (2H, m), 7,01-6,96 (2H, m), 4,85 (1H, t, J 5,3 Hz), 3,98 (2H, t, J 5,2 Hz) és 3,70 (2H, t, J 5,2 Hz).

29. példa

4-[4-(1-Amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-[3-(2-morfolino-etil)-fenil]-pirimidin-2-amin

4-[4-(1-terc-Butoxi-karbonil-amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-[3-(2-morfolino-etil)-fenil]-pirimidin-2-aminból (400 mg, 0,73 mmol) halványsárga színű szilárd anyagként kapjuk a címben szereplő vegyületet (250 mg), amelynek olvadáspontja 166-167 °C. δH ($CDCl_3$) 8,69 (1H, s), 8,05 (2H, d, J 8,5 Hz), 7,68 (2H, d, J 8,7 Hz), 7,61 (1H, bs), 7,53-7,48 (2H, m), 7,30 (1H, t, J 7,8 Hz), 7,00 (1H, d, J 7,5 Hz), 3,76-3,73 (4H, m), 2,87-2,81 (2H, m), 2,67-2,61 (2H, m), 2,55-2,52 (4H, m), 1,83 (2H, bs) és 1,54 (6H, s).

A 4-[4-(1-terc-butoxi-karbonil-amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-[3-(2-morfolino-etil)-fenil]-pirimidin-2-amint 4-[4-(1-terc-butoxi-karbonil-amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-[3-(2-p-toluol-szulfoniloxi-etil)-fenil]-pirimidin-2-aminből (500 mg, 0,84 mmol) és morfolinból (293 µl, 3,36 mmol) állítjuk elő sárga színű szilárd anyagként (413 mg). δH (CDCl₃) 8,68 (1H, s), 8,06 (2H, d, $\underline{J}$ 8,2 Hz), 7,58-7,51 (5H, m), 7,30 (1H, t, $\underline{J}$ 7,8 Hz), 7,00 (1H, d, $\underline{J}$ 7,7 Hz), 5,04 (1H, bs), 3,76-3,73 (4H, m), 2,86-2,81 (2H, m), 2,66-2,61 (2H, m), 2,55-2,52 (4H, m), 1,65 (6H, s) és 1,39 (9H, bs).

A 4-[4-(1-terc-butoxi-karbonil-amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-[3-(2-p-toluol-szulfoniloxi-etil)-fenil]-pirimidin-2-amint 4-[4-(1-terc-butoxi-karbonil-amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N[3-(2-hidroxi-etil)-fenil]-pirimidin-2-aminből (880 mg) és 4-toluol-szulfonil-kloridból (572 mg, 3,0 mmol) állítjuk elő sárga színű szilárd anyagként (945 mg). δH (CDCl₃) 8,68 (1H, s), 8,06 (2H, d, $\underline{J}$ 7,9 Hz), 7,60-7,53 (4H, m), 7,43 (1H, bs), 7,29-7,24 (3H, m), 6,90 (1H, d, $\underline{J}$ 7,0 Hz), 5,04 (1H, bs), 4,26 (2H, t, $\underline{J}$ 6,8 Hz), 2,98 (2H, t, $\underline{J}$ 7,0 Hz), 2,39 (3H, s), 1,66 (6H, s) és 1,39 (9H, bs).

A 4-[4-(1-terc-butoxi-karbonil-amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N[3-(2-hidroxi-etil)-fenil]-pirimidin-2-amint 4-[4-(1-terc-butoxi-karbonil-amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-[3-(hidroxi-etoxi)-fenil]-pirimidin-2-aminből (2,0 g, 5,6 mmol), 3-(2-hidroxi-etil)-fenil-guanidinium-nitrátból (1,6 g, 5,6 mmol) és nátrium-hidroxidból (336 mg, 8,4 mmol) állítjuk elő sárga színű szilárd anyagként (980 mg), amelynek olvadáspontja 164-164 °C. δH (CDCl₃) 8,66 (1H, s), 8,05 (2H, d, $\underline{J}$ 8,4 Hz), 7,71 (1H, bs), 7,59-7,51 (4H, m), 7,32 (1H, t, $\underline{J}$ 7,9 Hz), 7,01 (1H, d, $\underline{J}$ 7,7 Hz), 5,06 (1H, bs), 3,89 (2H, t, $\underline{J}$ 6,5 Hz), 2,89 (2H, t, $\underline{J}$ 6,5 Hz), 1,65 (6H, s) és 1,39 (9H, bs).

30. példa

5-Ciano-4-fenil-N-[4-(2-piperidin-1-il-etil)-fenil]-pirimidin-2-amin

5-Ciano-4-fenil-N-[4-(2-p-toluol-szulfoniloxi-etil)-fenil]-pirimidin-2-aminből (800 mg, 1,70 mmol) és piperidinből (0,84 ml, 8,5 mmol) halványsárga színű szilárd anyagként kapjuk a címben szereplő anyagot (367 mg), amelynek olvadáspontja 124-125 °C. δH (CDCl₃) 8,69 (1H, s), 8,05 (2H, d, $\underline{J}$ 6,8 Hz), 7,60-

7,51 (6H, m), 7,22 (2H, d, J 8,4 Hz), 2,87-2,83 (2H, m), 2,61-2,50 (6H, m), 1,66 (4H, bs) és 1,48-1,43 (2H, m).

Az 5-ciano-4-fenil-N-[4-(2-p-toluol-szulfoniloxi-etil)-fenil]-pirimidin-2-amint 5-ciano-4-fenil-N-[4-(2-hidroxi-etil)-fenil]-pirimidin-2-aminból (3,30 g, 10,43 mmol) és 4-toluol-szulfonil-kloridból (2,19 g, 11,47 mmol) állítjuk elő halványsárga színű szilárd anyagként (3,91 g), amelynek olvadáspontja 134-135 °C. δ H (d^6 DMSO) 8,69 (1H, s), 8,05 (2H, dd, J 6,0, 2,0 Hz), 7,72 (2H, d, J 8,3 Hz), 7,61-7,51 (6H, m), 7,29 (2H, d, J 8,1 Hz), 7,14 (2H, d, J 8,5 Hz), 4,21 (2H, t, J 7,0 Hz), 2,95 (2H, t, J 7,0 Hz) és 2,41 (3H, s).

Az 5-ciano-4-fenil-N-[4-(2-hidroxi-etil)-fenil]-pirimidin-2-amint 1-fenil-2-ciano-3-dimetil-amino-1-propenonból (4,0 g, 20 mmol), 4-(2-hidroxi-etil)-fenil-guanidinium-nitrátból (4,24 g, 20 mmol) és nátrium-hidroxidból (800 mg, 20,0 mmol) állítjuk elő sárga színű szilárd anyagként (3,50 g), amelynek olvadáspontja 142-143 °C. δ H ($CDCl_3$) 8,68 (1H, s), 8,03 (2H, dd, J 6,0, 2,0 Hz), 7,66 (1H, bs), 7,59-7,51 (5H, m), 7,23 (2H, m), 3,88 (2H, t, J 6,5 Hz), 2,87 (2H, t, J 6,5 Hz) és 1,62 (2H, bs).

31. példa

5-Ciano-4-fenil-N-[4-(2-imidazol-1-il-etil)-fenil]-pirimidin-2-amin

5-Ciano-4-fenil-N-[4-(2-p-toluol-szulfoniloxi-etil)-fenil]-pirimidin-2-aminból (800 mg, 1,70 mmol) és imidazolból (578 mg, 8,5 mmol) sárga színű szilárd anyagként kapjuk a címben szereplő anyagot (378 mg), amelynek olvadáspontja 210-211 °C. δ H ($CDCl_3/d^6$ DMSO) 10,28 (1H, bs), 8,74 (1H, s), 7,99 (1H, s), 7,94 (1H, d, J 6,7 Hz), 7,65 (2H, d, J 8,74 Hz), 7,57-7,49 (2H, d, J 6,7 Hz), 7,03 (2H, d, J 8,4 Hz), 6,98 (1H, s), 6,85 (1H, t, J 0,9 Hz), 4,16 (2H, t, J 7,1 Hz) és 2,97 (2H, t, J 7,1 Hz).

32. példa

5-Ciano-4-fenil-N-[4-[2-(2-etil-imidazol-1-il)-etil]-fenil]-pirimidin-2-amin

5-Ciano-4-fenil-N-[4-(2-p-toluol-szulfoniloxi-etil)-fenil]-pirimidin-2-aminból (800 mg, 1,70 mmol) és 2-etil-imidazolból (817 mg, 8,5 mmol) sárga színű szilárd anyagként kapjuk a címben szereplő anyagot (480 mg), amelynek olvadáspontja

190-192 °C. δ H (CDCl₃) 8,72 (1H, s), 8,07 (2H, dd, $\underline{J}$ 5,4, 1,4 Hz), 7,75 (1H, bs), 7,62-7,54 (5H, m), 7,06 (2H, d, $\underline{J}$ 8,5 Hz), 6,98 (1H, d, $\underline{J}$ 1,3 Hz), 6,79 (1H, d, $\underline{J}$ 1,3 Hz), 4,09 (2H, t, $\underline{J}$ 7,0 Hz), 3,02 (2H, t, $\underline{J}$ 7,0 Hz), 2,51 (2H, q, $\underline{J}$ 7,6 Hz) és 1,27 (3H, t, $\underline{J}$ 7,6 Hz).

33. példa

5-Ciano-4-fenil-N-[4-[2-(1,2,4-triazol-1-il)-etil]-fenil]-pirimidin-2-amin

5-Ciano-4-fenil-N-[4-(2-p-toluol-szulfoniloxi-etil)-fenil]-pirimidin-2-aminból (500 mg, 1,12 mmol) és 1,2,4-triazol-nátriumsóból (122 mg, 1,35 mmol) sárga színű szilárd anyagként kapjuk a címben szereplő anyagot (188 mg), amelynek olvadáspontja 217-218 °C. δ H (d⁶ DMSO) 10,48 (1H, s), 8,94 (1H, s), 8,33 (1H, s), 7,96 (3H, m), 7,68-7,59 (5H, m), 7,11 (2H, d, $\underline{J}$ 8,5 Hz), 4,42 (2H, t, $\underline{J}$ 7,1 Hz) és 3,08 (2H, t, $\underline{J}$ 7,1 Hz).

34. példa

5-Ciano-4-fenil-N-[4-(2-imidazol-1-il-etoxi)-fenil]-pirimidin-2-amin

5-Ciano-4-fenil-N-[4-(2-p-toluol-szulfoniloxi-etoxi)-fenil]-pirimidin-2-aminból (1,54 g, 3,17 mmol) és imidazolból (1,08 g, 15,8 mmol) sárga színű szilárd anyagként kapjuk a címben szereplő anyagot (790 mg), amelynek olvadáspontja 185 °C. δ H (CDCl₃) 8,67 (1H, s), 8,04 (2H, d, $\underline{J}$ 8,1 Hz), 7,60 (1H, s), 7,58-7,52 (5H, m), 7,45 (1H, s), 7,07 (1H, s), 7,05 (1H, t, $\underline{J}$ 1,2 Hz), 6,91 (1H, d, $\underline{J}$ 2,2 Hz), 6,88 (1H, d, $\underline{J}$ 2,2 Hz), 4,35 (2H, t, $\underline{J}$ 5,0 Hz) és 4,23 (2H, t, $\underline{J}$ 5,0 Hz).

Az 5-ciano-4-fenil-N-[4-(2-p-toluol-szulfoniloxi-etoxi)-fenil]-pirimidin-2-amint 5-ciano-4-fenil-N-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-pirimidin-2-aminból (1,42 g, 4,28 mmol) és 4-toluol-szulfonil-kloridból (1,23 g, 6,4 mmol) állítjuk elő sárga színű szilárd anyagként, amelynek olvadáspontja 147 °C. δ H (CDCl₃) 8,67 (1H, s), 8,05-8,03 (2H, m), 7,83 (2H, dd, $\underline{J}$ 6,5 1,8 Hz), 7,58-7,49 (6H, m), 7,35 (2H, dd, $\underline{J}$ 8,6, 0,9 Hz), 6,83 (2H, d, $\underline{J}$ 0,9 Hz), 4,38-4,36 (2H, m), 4,18-4,16 (2H, m) és 2,45 (3H, s).

Az 5-ciano-4-fenil-N-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-pirimidin-2-amint 1-fenil-2-ciano-3-dimetil-amino-1-propenonból (1,41 g, 7,0 mmol), 4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil-guanidinium-nitrátból (2,0 g, 7,7 mmol) és nátrium-hidroxidból (340 mg, 8,4 mmol) állítjuk elő sárga színű szilárd anyagként (1,54 g), amelynek olvadáspontja 151 °C.

δ H (CDCl₃) 8,67 (1H, s), 8,04 (2H, d, $\downarrow$ 7,7 Hz), 7,58-7,52 (5H, m), 7,45 (1H, s), 6,95 (2H, dd, $\downarrow$ 6,7, 2,3 Hz), 4,12-4,09 (2H, m), 4,00-3,97 (2H, m) és 2,05-2,01 (1H, m).

35. példa

5-Ciano-N-[4-[2-(2-etil-imidazol-1-il)-etoxi]-fenil]-4-tien-2-il-pirimidin-2-amin

5-Ciano-N-[4-(2-p-toluol-szulfoniloxi-etoxi)-fenil]-4-tien-2-il-pirimidin-2-aminből (1,5 g, 3,00 mmol) és 2-etil-imidazolból (1,46 g, 15,2 mmol) halványsárga színű szilárd anyagként kapjuk a címben szereplő anyagot (0,94 g), amelynek olvadáspontja 205 °C. δ H (CDCl₃) 8,59 (1H, s), 8,41 (1H, d, $\downarrow$ 4,0 Hz), 7,63 (1H, d, $\downarrow$ 5,0 Hz), 7,53 (2H, m), 7,37 (1H, s), 7,22 (1H, m), 6,97 (2H, d, $\downarrow$ 6,5 Hz), 6,88 (2H, d, $\downarrow$ 9,0 Hz), 4,24 (4H, dd, $\downarrow$ 6,8, 4,3 Hz), 2,78 (2H, q, $\downarrow$ 7,8 Hz) és 1,39 (3H, t, $\downarrow$ 7,5 Hz).

Az 5-ciano-N-[4-(2-p-toluol-szulfoniloxi-etoxi)-fenil]-4-tien-2-il-pirimidin-2-amin 5-ciano-N-[4-(2-hidroxietoxi)-fenil]-4-tien-2-il-pirimidin-2-aminből (8,02 g, 23,7 mmol) és 4-toluol-szulfonil-kloridból (9,0 g, 47,4 mmol) állítjuk elő sárga színű szilárd anyagként (4,97 g), amelynek olvadáspontja 160 °C. δ H (d⁶ DMSO) 10,32 (1H, s), 8,84 (1H, s), 8,26 (1H, d, $\downarrow$ 3,9 Hz), 7,99 (1H, d, $\downarrow$ 5,0 Hz), 7,80 (2H, d, $\downarrow$ 8,3 Hz), 7,64 (2H, m), 7,47 (2H, d, $\downarrow$ 8,3 Hz), 7,33 (1H, t, $\downarrow$ 4,5 Hz), 6,85 (2H, d, $\downarrow$ 9,0 Hz), 4,33 (2H, t, $\downarrow$ 4,0 Hz), 4,15 (2H, m) és 2,41 (3H, s).

36. példa

5-Ciano-N-[4-[2-(2-metil-imidazol-1-il)-etoxi]-fenil]-4-tien-2-il-pirimidin-2-amin

5-Ciano-N-[4-(2-p-toluol-szulfoniloxi-etoxi)-fenil]-4-tien-2-il-pirimidin-2-aminből (2,0 g, 4,07 mmol) és 2-metil-imidazolból (1,67 g, 5 mmol) sárga színű szilárd anyagként kapjuk a címben szereplő anyagot (0,87 g), amelynek olvadáspontja 190 °C. δ H (d⁶ DMSO) 10,30 (1H, bs), 8,83 (1H, s), 8,25 (1H, d, $\downarrow$ 3,8 Hz), 7,97 (1H, d, $\downarrow$ 5,0 Hz), 7,65 (1H, bs), 7,32 (1H, t, $\downarrow$ 4,0 Hz), 7,10 (1H, s), 6,93 (2H, d, $\downarrow$ 8,7 Hz), 6,72 (1H, s), 4,23 (4H, m) és 2,32 (3H, s).

37. példa

5-Ciano-N-[4-(2-imidazol-1-il-etoxi)-fenil]-4-tien-2-il-pirimidin-2-amin

5-Ciano-N-[4-(2-p-toluol-szulfoniloxi-etoxi)-fenil]-4-tien-2-il-pirimidin-2-amin-ból (2,45 g, 5,00 mmol) és imidazolból (1,7 g, 25 mmol) sárga színű szilárd anyagként kapjuk a címben szereplő anyagot (1,0 g), amelynek olvadáspontja 199-200 °C. δH (d^6 DMSO) 9,90 (1H, bm), 8,76 (1H, d, J 1,0 Hz), 8,26 (1H, m), 7,92 (1H, dd, J 5,0, 1,1 Hz), 7,65 (3H, m), 7,31 (1H, dd, J 5,0, 3,8 Hz), 7,20 (1H, t, J 1,2 Hz), 6,94 (3H, m), 4,36 (2H, m) és 4,30 (2H, m).

38. példa

5-Ciano-N-[4-(2-(1,2,4-triazol-1-il)-etoxi)-fenil]-4-tien-2-il-pirimidin-2-amin

5-Ciano-N-[4-(2-p-toluol-szulfoniloxi-etoxi)-fenil]-4-tien-2-il-pirimidin-2-amin-ból (1,29 g, 3,6 mmol) és 1,2,4-triazol-nátriumsóból (990 mg, 10,9 mmol) sárga színű szilárd anyagként kapjuk a címben szereplő anyagot (500 mg), amelynek olvadáspontja 180-182 °C. δH (d^6 DMSO) 8,84 (1H, s), 8,56 (1H, s), 8,24 (1H, d, J 4,0 Hz), 7,98-7,99 (2H, m), 7,63 (2H, bs), 7,32 (1H, dd, J 4,0 Hz), 6,92 (2H, d, J 8,8 Hz), 4,57 (2H, t, J 5,1 Hz), és 4,34 (2H, t, J 5,1 Hz).

39. példa

5-Ciano-N-[4-(2-(1,3,4-triazol-1-il)-etoxi)-fenil]-4-tien-2-il-pirimidin-2-amin

A 38. példa szerinti reagensekből melléktermékként kapjuk sárga színű szilárd anyagként a címben szereplő anyagot (100 mg), amelynek olvadáspontja 228 °C. δH (d^6 DMSO) 8,84 (1H, s), 8,56 (2H, s), 8,25 (1H, d, J 3,9 Hz), 7,98 (1H, d, J 4,9 Hz), 7,65 (2H, bs), 7,33 (1H, t, J 4,5 Hz), 6,95 (2H, d, J 8,9 Hz), 4,44 (2H, t, J 5,0 Hz), és 4,26 (2H, t, J 5,0 Hz).

40. példa

5-Ciano-N-[4-[2-(1H-imidazol-2-il-amino)-etoxi]-fenil]-4-tien-2-il-pirimidin-2-amin

5-Ciano-N-[4-(2-p-toluol-szulfoniloxi-etoxi)-fenil]-4-tien-2-il-pirimidin-2-amin-ból (500 mg, 0,78 mmol) és 2-amino-imidazol-szulfátból (500 mg, 3,78 mmol) és kálium-karbonátból (522 mg, 3,78 mmol) kapjuk sárga színű szilárd anyagként a címben szereplő anyagot (170 mg), amelynek olvadáspontja 140 °C. δH 8,84 (1H,

s), 8,25 (1H, d, $\underline{J}$ 4,0 Hz), 7,98 (1H, d, $\underline{J}$ 5,0 Hz), 7,76-7,60 (2H, m), 7,35-7,32 (1H, m), 6,93 (2H, d, $\underline{J}$ 8,7 Hz), 6,64 (1H, s), 6,36 (1H, s), 5,34 (1H, m) és 4,08 (4H, m).

41. példa

5-Ciano-N-[4-(2-imidazol-1-il-etil)-fenil]-4-tien-2-il-pirimidin-2-amin

5-Ciano-[4-tien-2-il-N-[4-(2-p-toluol-szulfoniloxi-etil)-fenil]-pirimidin-2-aminból (550 mg, 1,15 mmol) és imidazolból (393 mg, 5,77 mmol) sárga színű szilárd anyagként kapjuk a címben szereplő anyagot (300 mg), amelynek olvadáspontja 187 °C. δ H (CDCl₃) 8,62 (1H, s), 8,43 (1H, dd, $\underline{J}$ 3,2 1,0 Hz), 7,65 (1H, dd, $\underline{J}$ 5,9, 1,0 Hz), 7,59 (2H, d, $\underline{J}$ 8,2 Hz), 7,51 (1H, s), 7,35 (1H, s), 7,24 (1H, dd, $\underline{J}$ 4,0, 1,0 Hz), 7,10-7,05 (3H, m), 6,85 (1H, s), 4,19 (2H, t, $\underline{J}$ 7,0 Hz) és 3,06 (2H, t, $\underline{J}$ 7,0 Hz).

Az 5-ciano-4-tien-2-il-N-[4-(2-p-toluol-szulfoniloxi-etil)-fenil]-pirimidin-2-amint 5-ciano-N-[4-(2-hidroxietil)-fenil]-4-tien-2-il-pirimidin-2-aminból (1,39 g, 4,30 mmol) és 4-toluol-szulfonil-kloridból (1,23 g, 6,5 mmol) állítjuk elő sárga színű szilárd anyagként (1,15 g), amelynek olvadáspontja 190 °C. δ H (CDCl₃) 8,62 (1H, s), 8,43 (1H, dd, $\underline{J}$ 3,1 1,0 Hz), 7,66-7,61 (3H, m), 7,45 (1H, s), 7,28-7,22 (3H, m), 3,73 (2H, t, $\underline{J}$ 7,3 Hz) és 3,09 (2H, t, $\underline{J}$ 7,3 Hz).

Az 5-ciano-N-[4-(2-hidroxietil)-fenil]-4-tien-2-il-pirimidin-2-amint 1-tien-2-il-2-ciano-3-dimetil-amino-1-propenonból (2,17 g, 10,5 mmol), 4-(2-hidroxi-etil-fenil-guanidinium-nitrátból (2,8 g, 11,6 mmol) és elporított nátrium-hidroxidból (505 mg) állítjuk elő sárga színű szilárd anyagként, amelynek olvadáspontja 178 °C. δ H (d⁶ DMSO) 10,36 (1H, s), 8,86 (1H, s), 8,26 (1H, m), 8,00 (1H, d, $\underline{J}$ 4,1 Hz), 7,64 (2H, m), 7,33 (1H, dd, $\underline{J}$ 4,0, 1,0 Hz), 7,20 (2H, d, $\underline{J}$ 8,4 Hz), 4,60 (1H, t, $\underline{J}$ 5,2 Hz), 3,58 (2H, t, $\underline{J}$ 7,0 Hz), 3,58 (2H, t, $\underline{J}$ 7,0 Hz) és 2,69 (2H, t, $\underline{J}$ 7,0 Hz).

A következő 42-71. példák vegyületeit az 1. példa szerinti vegyülethez hasonló módon állítjuk elő.

42. példa

5-Ciano-N-[4-(1-imidazolil)-fenil]-4-fenil-pirimidin-2-amin

1-Fenil-2-ciano-3-dimetil-amino-1-propenonból (1,5 g, 7,49 mmol), 4-imidazol-1-il-fenil-guanidinium-nitrátból (2,45 g, 7,40 mmol) és nátrium-hidroxidból

(600 mg, 15 mmol) sárga színű szilárd anyagként kapjuk a címben szereplő vegyületet (1,40 g) , amelynek olvadáspontja 278-280 °C. δ H 10,69 (1H, bs), 9,00 (1H, s), 8,21 (1H, s), 7,98-7,91 (4H, m), 7,70-7,60 (6H, m) és 7,10 (1H, s).

43. példa

5-Ciano-N-[4-(2-dimetil-amino-etoxi)-fenil]-4-fenil-pirimidin-2-amin

1-Fenil-2-ciano-3-dimetil-amino-1-propenonból (250 mg, 1,25 mmol), 4-(2-dimetil-amino-etoxi)-fenil-guanidinium-nitrátból (523 mg, 1,25 mmol) és nátrium-hidroxidból (108 mg, 2,7 mmol) sárga színű szilárd anyagként kapjuk a címben szereplő vegyületet (230 mg) , amelynek olvadáspontja 152-153 °C. δ H (d^6 DMSO) 10,37 (1H, s), 8,40 (1H, s), 7,94 (2H, m), 7,62 (5H, m), 6,94 (2H, dt, J 9,0, 2,0 Hz), 4,02 (2H, t, J 5,8 Hz), 2,61 (2H, t, J 5,8 Hz) és 2,21 (6H, s).

44. példa

5-Ciano-N-[3,5-dimetil-4-(2-morfolino-etoxi)-fenil]-4-fenil-pirimidin-2-amin

1-Fenil-2-ciano-3-dimetil-amino-1-propenonból (250 mg, 1,25 mmol), 3,5-dimetil-4-(2-morfolino-etoxi)-fenil-guanidinium-nitrátból (523 mg, 1,25 mmol) és nátrium-hidroxidból (108 mg, 2,7 mmol) sárga színű szilárd anyagként kapjuk a címben szereplő vegyületet (317 mg) , amelynek olvadáspontja 160-162 °C. δ H (d^6 DMSO) 10,32 (1H, s), 8,92 (1H, s), 7,96 (2H, m), 7,64-7,59 (3H, m), 7,42 (2H, bs), 3,83 (2H, t, J 5,7 Hz), 3,59 (4H, t, J 4,6 Hz), 2,68 (2H, t, J 5,7 Hz), 2,50 (4H, m) és 2,23 (6H, s).

45. példa

5-Ciano-N-[3,5-dimetoxi-fenil]-4-fenil-pirimidin-2-amin

1-Fenil-2-ciano-3-dimetil-amino-1-propenonból (250 mg, 1,25 mmol), 3,5-dimetoxi-fenil-guanidinium-nitrátból (321 mg, 1,4 mmol) és nátrium-hidroxidból (56 mg, 1,4 mmol) sárga színű szilárd anyagként kapjuk a címben szereplő vegyületet (280 mg) , amelynek olvadáspontja 206-207 °C. δ H (d^6 DMSO) 10,47 (1H, s), 8,98 (1H, s), 7,99 (2H, m), 7,63 (3H, m), 7,13 (2H, bs), 6,25 (1H, t, J 2,2 Hz) és 3,78 (3H, s).

46. példa

5-Ciano-N-[3,4-dimetoxi-fenil]-4-fenil-pirimidin-2-amin

1-Fenil-2-ciano-3-dimetil-amino-1-propenonból (250 mg, 1,25 mmol), 3,4-dimetoxi-fenil-guanidinium-nitrátból (348 mg, 1,25 mmol) és nátrium-hidroxidból (56 mg) narancssárga színű szilárd anyagként kapjuk a címben szereplő vegyületet (107 mg), amelynek olvadáspontja 155-157 °C. δ H (d^6 DMSO) 9,78 (1H, bs), 8,80 (1H, s), 8,00 (2H, m), 7,63-7,51 (3H, m), 7,25 (1H, dd, J 8,7, 2,5 mmol), 6,94 (1H, d, J 8,7 mmol), 3,79 (3H, s) és 3,78 (3H, s).

47. példa

5-Ciano-4-fenil-N-[fenil]-pirimidin-2-amin

1-Fenil-2-ciano-3-dimetil-amino-1-propenonból (1,0 g, 5,0 mmol), fenil-guanidinium-nitrátból (830 mg, 2,5 mmol) és nátrium-hidroxidból (200 mg, 5,0 mmol) sárga színű szilárd anyagként kapjuk a címben szereplő vegyületet (660 mg), amelynek olvadáspontja 160-161 °C. δ H ($CDCl_3$) 8,71 (1H, s), 8,08-8,05 (2H, m), 7,66-7,51 (6H, m), 7,42-7,36 (2H, m) és 7,19-7,13 (1H, m).

48. példa

5-Ciano-4-indol-3-il-N-[3,4,5-trimetoxi-fenil]-pirimidin-2-amin

1-Indol-3-il-2-ciano-3-dimetil-amino-1-propenonból (1,0 g, 4,18 mmol), 3,4,5-trimetoxi-fenil-guanidinium-nitrátból (1,20 g, 4,18 mmol) és nátrium-hidroxidból (167 mg, 4,18 mmol) sárga színű szilárd anyagként kapjuk a címben szereplő vegyületet (475 mg), amelynek olvadáspontja 200-201 °C. δ H (d^6 DMSO) 12,04 (1H, bs), 10,04 (1H, s), 8,77 (1H, s), 8,52 (1H, s), 8,50 (1H, bs), 7,52 (1H, d, J 8,1 Hz), 7,24 (2H, t, J 7,4 Hz), 7,12 (2H, bs), 3,70 (6H, s) és 3,66 (3H, s).

Az 1-indol-3-il-2-ciano-3-dimetil-amino-1-propenont 3-(ciano-acetil)-indolból (4,0 g, mmol) és dimetil-formamid-dimetil-acetátból (4,1 ml, 23,9 mmol) állítjuk elő sárga színű szilárd anyagként (2,4 g), amelynek olvadáspontja 187-188 °C. δ H (d^6 DMSO) 11,73 (1H, bs), 8,26 (1H, s), 8,12 (1H, dd, J 6,8, 1,3 Hz), 7,98 (1H, s), 7,47-7,44 (1H, m), 7,20-7,09 (2H, m), 3,35 (3H, s) és 3,26 (3H, s).

A 3-(ciano-acetil)-indolt indol (11,71 g, 0,10 mmol) és kálium-ciano-acetát (24,6 g, 0,2 mmol) acetonitrilben (300 ml) történő szuszpendálásával állítjuk elő,

majd ehhez metán-szulfonil-kloridot (7,7 ml, 0,1 mmol) adunk. A kapott elegyet környezeti hőmérsékleten 1 órán át keverjük, majd nátrium-karbonátot (10 g 50 ml vízben oldva) adunk hozzá. 5 perc után a szerves fázist elválasztjuk, megszáritjuk (Na_2SO_4) és csökkentett nyomáson betöményítjük. A maradékot etanolból (100 ml) átkristályosítjuk, így narancssárga színű szilárd anyagként (4,31 g) kapjuk a kívánt anyagot, amelynek olvadáspontja 226-227 °C. δH (d^6 DMSO) 12,20 (1H, bs), 8,38 (1H, d, J 2,8 Hz), 8,14-8,10 (1H, m), 7,53-7,50 (1H, m), 7,25-7,21 (2H, m) és 4,49 (2H, s).

49. példa

5-Ciano-4-indol-3-il-N-[4-(1,2,4-triazol-1-il)-fenil]-pirimidin-2-amin

1-Indol-3-il-2-ciano-3-dimetil-amino-1-propenonból (289 g, 1,2 mmol), 4-(1,2,4-triazol-1-il)-fenil-guanidinium-nitrátból (320 mg, 1,2 mmol) és nátrium-hidroxidból (48 mg, mmol) sárga színű szilárd anyagként kapjuk a címben szereplő vegyületet (270 mg), amelynek olvadáspontja 329-330 °C. δH (d^6 DMSO) 12,00 (1H, bs), 10,39 (1H, bs), 9,26 (1H, s), 8,84 (1H, s), 8,55 (2H, bm), 8,28-8,21 (1H, m), 7,96 (2H, d, J 8,8 Hz), 7,86 (2H, d, J 8,8 Hz), 7,56-7,52 (1H, m), 7,28-7,15 (2H, m) és 3,30 (1H, bs).

50. példa

5-Ciano-4-tiazol-2-il-N-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-pirimidin-2-amin

5-Ciano-3-dimetil-amino-1-tiazol-2-il-1-propenonból (300 mg, 13,8 mmol), 3,4,5-trimetoxi-fenil-guanidinium-nitrátból (436 mg, 15,2 mmol) és nátrium-hidroxidból (61 mg, 15,2 mmol) sárga színű szilárd anyagként kapjuk a címben szereplő vegyületet (324 mg), amelynek olvadáspontja 223 °C. δH (d^6 DMSO) 10,52 (1H, bs), 9,03 (1H, s), 8,28 (1H, d, J 3,0 Hz), 8,22 (1H, d, J 3,0 Hz), 7,23 (2H, s), 3,88 (6H, s) és 3,72 (3H, s).

A 2-ciano-3-dimetil-amino-1-tiazol-2-il-1-propenont 2-ciano-acetil-tiazolból (400 mg, 2,94 mmol) és dimetil-formamid-dimetil-acetálból (1,5 ml) állítjuk elő sárga színű szilárd anyagként, amelynek olvadáspontja 126 °C. δH (CDCl_3) 8,89 (1H, s), 7,96 (1H, d, J 3,3 Hz), 7,60 (1H, d, J 3,1 Hz), 3,54 (3H, s) és 3,35 (3H, s).

A 2-ciano-acetil-tiazolt úgy állítjuk elő, hogy 2-etoxi-karbonil-tiazol (1,08 g, 6,88 mmol), acetonitril (360 ml, 7,57 mmol) és nátrium-hidrid [60%-os olajos diszperzió] (303 mg, 7,57 mmol) benzollal (20 ml) és DMF-fel (2 ml) készített oldatát 90 percen át 80 °C-on melegítjük. Lehűtéskor a kapott csapadékot szűrővel összegyűjtjük és vízben (60 ml) feloldjuk. Az oldatot hideg 2M sósavba (100ml) öntjük és a kapott csapadékot szűrővel összegyűjtjük, így sárga színű szilárd anyagként a kívánt anyagot (200 mg) kapjuk, amelynek olvadáspontja 109 °C. δ H (CDCl₃) 8,06 (1H, d, $\underline{J}$ 2,9 Hz), 7,82 (1H, d, $\underline{J}$ 2,9 Hz) és 4,32 (2H, s).

51. példa

5-Ciano-4-tiazol-2-il-N-[4-(1,2,4-triazol-1-il)-fenil]-pirimidin-2-amin

2-Ciano-3-dimetil-amino-1-tiazol-2-il-1-propenonból (300 mg, 1,38 mmol), 4-(1,2,4-triazol-1-il)-fenil-guanidinium-nitrátból (425 mg, 1,38 mmol) és nátrium-hidroxidból (61 mg, 1,52 mmol) sárga színű szilárd anyagként kapjuk a címben szereplő vegyületet (381 mg), amelynek olvadáspontja 331 °C. δ H (d⁶ DMSO) 10,86 (1H, bs), 9,30 (1H, s), 9,10 (1H, s), 8,31-8,25 (3H, m), 8,01 (2H, dapp, $\underline{J}$ 8,6 Hz) és 7,93 (2H, dapp, $\underline{J}$ 8,6 Hz).

52. példa

5-Ciano-N-[3,4-dimetoxi-fenil]-4-tiazol-2-il-pirimidin-2-amin

2-Ciano-3-dimetil-amino-1-tiazol-2-il-1-propenonból (500 mg, 2,3 mmol), 3,4-dimetoxi-fenil-guanidinium-nitrátból (585 mg, 2,3 mmol) és nátrium-hidroxidból (100 mg, 2,3 mmol) sárga színű szilárd anyagként kapjuk a címben szereplő vegyületet (721 mg), amelynek olvadáspontja 258 °C. δ H (d⁶ DMSO) 9,98 (1H, bs), 8,66 (1H, s), 7,96 (1H, d, $\underline{J}$ 3,1 Hz), 7,87 (1H, d, $\underline{J}$ 3,1 Hz), 7,20 (1H, d, $\underline{J}$ 1,8 Hz), 6,96-6,93 (1H, m), 6,67 (1H, d, $\underline{J}$ 8,4 Hz) és 5,79 (2H, s).

53. példa

5-Ciano-4-tiazol-2-il-N-[4-[2-(1,2,4-triazol-1-il)-etoxi]-fenil]-pirimidin-2-amin

2-Ciano-3-dimetil-amino-1-tiazol-2-il-1-propenonból (500 mg, 2,3 mmol), 4-[2-(1,2,4-triazol-1-il)-etoxi]-fenil-guanidinium-nitrátból (714 mg, 2,3 mmol) és nátrium-hidroxidból (100 mg, 2,3 mmol) sárga színű szilárd anyagként kapjuk a

címben szereplő vegyületet (812 mg), amelynek olvadáspontja 224 °C. δ H (d^6 DMSO) 10,02 (1H, s), 8,70 (1H, s), 8,33 (1H, s), 8,01 (1H, d, $\underline{J}$ 3,1 Hz), 7,91 (1H, d, $\underline{J}$ 3,1 Hz), 7,77 (1H, s), 7,47 (2H, d, $\underline{J}$ 8,8 Hz), 6,79-6,76 (2H, m), 4,41 (2H, t, $\underline{J}$ 5,2 Hz) és 4,23 (2H, t, $\underline{J}$ 5,2 Hz).

54. példa

5-Ciano-4-tiazol-2-il-N-{4-[2-(1,2,3-triazol-1-il)-etoxi]-fenil}-pirimidin-2-amin

2-Ciano-3-dimetil-amino-1-tiazol-2-il-1-propenonból (700 mg, 3,2 mmol), 4-[2-(1,2,3-triazol-1-il)-etoxi]-fenil-guanidinium-nitrátból (1,0 g, 3,2 mmol) és nátrium-hidroxidból (136 mg, 3,2 mmol) sárga színű szilárd anyagként kapjuk a címben szereplő vegyületet (0,98 g), amelynek olvadáspontja 203 °C. δ H (d^6 DMSO) 10,21 (1H, bs), 8,90 (1H, s), 8,21 (1H, d, $\underline{J}$ 2,9 Hz), 8,14 (1H, s), 8,11 (1H, d, $\underline{J}$ 2,9 Hz), 7,73 (1H, s), 7,68-7,66 (2H, m), 6,99-6,95 (2H, m), 4,81 (2H, t, $\underline{J}$ 5,1 Hz) és 4,47 (2H, t, $\underline{J}$ 5,1 Hz).

55. példa

5-Ciano-4-tiazol-2-il-N-{4-[2-(1,2,3-triazol-2-il)-etoxi]-fenil}-pirimidin-2-amin

2-Ciano-3-dimetil-amino-1-tiazol-2-il-1-propenonból (700 mg, 3,2 mmol), 4-[2-(1,2,3-triazol-2-il)-etoxi]-fenil-guanidinium-nitrátból (1,0 g, 3,2 mmol) és nátrium-hidroxidból (136 mg, 3,2 mmol) sárga színű szilárd anyagként kapjuk a címben szereplő vegyületet (1,1 g), amelynek olvadáspontja 203 °C. δ H (d^6 DMSO) 10,19 (1H, s), 8,87 (1H, s), 8,19 (1H, d, $\underline{J}$ 3,1 Hz), 8,09 (1H, d, $\underline{J}$ 3,1 Hz), 7,76 (2H, s), 7,66-7,62 (2H, m), 6,95-6,91 (2H, m), 4,80-4,78 (2H, m) és 4,52 (2H, t, $\underline{J}$ 5,5 Hz).

56. példa

5-Ciano-N-[4-(2-imidazol-1-il-etoxi)-fenil]-4-tiazol-2-il-pirimidin-2-amin

2-Ciano-3-dimetil-amino-1-tiazol-2-il-1-propenonból (700 mg, 3,2 mmol), 4-(2-imidazol-1-il-etoxi)-fenil-guanidinium-nitrátból (1,0 g, 3,2 mmol) és nátrium-hidroxidból (160 mg, 3,8 mmol) sárga színű szilárd anyagként kapjuk a címben szereplő vegyületet (981 mg), amelynek olvadáspontja 221 °C. δ H (d^6 DMSO) 9,93 (1H, s), 8,83 (1H, s), 8,16 (1H, d, $\underline{J}$ 3,12 Hz), 8,03 (1H, d, $\underline{J}$ 3,1 Hz), 7,76-7,62 (3H, m), 7,18 (1H, d, $\underline{J}$ 1,0 Hz), 6,99-6,91 (3H, m) és 4,37-4,29 (4H, m).

57. példa

5-Ciano-N-[4-fluor-fenil]-4-tiazol-2-il-pirimidin-2-amin

2-Ciano-3-dimetil-amino-1-tiazol-2-il-1-propenonból (700 mg, 3,2 mmol), 4-fluor-fenil-guanidinium-nitrátból (700 mg, 3,2 mmol) és nátrium-hidroxidból (160 mg, 3,2 mmol) sárga színű szilárd anyagként kapjuk a címben szereplő vegyületet (891 mg), amelynek olvadáspontja 263 °C. δ H (d^6 DMSO) 10,10 (1H, s), 8,88 (1H, s), 8,17 (1H, d, J 3,1 Hz), 8,05 (1H, d, J 3,1 Hz), 7,78-7,75 (2H, m), 7,20-7,15 (2H, m).

58. példa

5-Ciano-4-fenil-N-{4-[2-(1,2,4-triazol-1-il)-etoxi]-fenil}-pirimidin-2-amin

1-Fenil-2-ciano-3-dimetil-amino-1-propenonból (470 mg, 2,35 mmol), 4-[2-(1,2,4-triazol-1-il)-etoxi]-fenil-guanidinium-nitrátból (800 mg, 2,6 mmol) és nátrium-hidroxidból (113 mg, 2,8 mmol) sárga színű szilárd anyagként kapjuk a címben szereplő vegyületet (390 mg), amelynek olvadáspontja 105 °C. δ H (d^6 DMSO) 10,36 (1H, s), 8,89 (1H, s), 7,97 (1H, s), 7,92 (2H, d, J 7,9 Hz), 7,61-7,58 (5H, m), 6,90 (2H, d, J 9,1 Hz), 4,56 (2H, t, J 5,0 Hz) és 4,32 (2H, t, J 5,0 Hz).

59. példa

5-Ciano-4-fenil-N-{4-[2-(1,2,3-triazol-1-il)-etoxi]-fenil}-pirimidin-2-amin

1-Fenil-2-ciano-3-dimetil-amino-1-propenonból (412 mg, 2,05 mmol), 4-[2-(1,2,3-triazol-1-il)-etoxi]-fenil-guanidinium-nitrátból (700 mg, 2,06 mmol) és nátrium-hidroxidból (100 mg, 2,5 mmol) sárga színű szilárd anyagként kapjuk a címben szereplő vegyületet (300 mg), amelynek olvadáspontja 178 °C. δ H 10,37 (1H, s), 8,90 (1H, s), 7,92 (2H, d, J 7,9 Hz), 7,73 (1H, s), 7,61-7,58 (5H, m), 6,92 (2H, d, J 9,1 Hz), 4,77 (2H, t, J 5,1 Hz) és 4,38 (2H, t, J 5,1 Hz).

60. példa

5-Ciano-4-fenil-N-{4-[2-(1,2,3-triazol-2-il)-etoxi]-fenil}-pirimidin-2-amin

1-Fenil-2-ciano-3-dimetil-amino-1-propenonból (470 mg, 2,55 mmol), 4-[2-(1,2,3-triazol-1-il)-etoxi]-fenil-guanidinium-nitrátból (800 mg, 2,56 mmol) és

nátrium-hidroxidból (113 mg, 2,8 mmol) sárga színű szilárd anyagként kapjuk a címben szereplő vegyületet (430 mg), amelynek olvadáspontja 156 °C. δ H (d^6 DMSO) 10,30 (1H, s), 8,89 (1H, s), 7,92 (2H, d, J 7,9 Hz), 7,79 (2H, s), 7,61-7,58 (5H, m), 6,89 (2H, d, J 9,1 Hz), 4,78 (2H, t, J 5,1 Hz) és 4,46 (2H, t, J 5,1 Hz).

61. példa

5-Ciano-N-[4-hidroxi-fenil]-4-fenil-pirimidin-2-amin

1-Fenil-2-ciano-3-dimetil-amino-1-propenonból (1,51 g, 7,55 mmol), 4-hidroxi-fenil-guanidinium-nitrátból (1,78 g, 8,3 mmol) és nátrium-hidroxidból (362 mg, 9,06 mmol) sárga színű szilárd anyagként kapjuk a címben szereplő vegyületet (1,23 g), amelynek olvadáspontja 201 °C. δ H (d^6 DMSO) 10,23 (1H, s), 9,26 (1H, s), 8,85 (1H, d, J 1,0 Hz), 7,92 (2H, dd, J 7,0, 1,0 Hz), 7,59 (3H, m), 7,48 (2H, d, J 8,0 Hz) és 6,73 (2H, d, J 8,0 Hz).

62. példa

5-Ciano-N-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-4-piridin3-il-pirimidin-2-amin

2-Ciano-3-dimetil-amino-1-piridin-3-il-1-propenonból (1,20 g, 5,95 mmol), 4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil-guanidinium-nitrátból (1,54 g, 5,95 mmol) és nátrium-hidroxidból (262 mg, 6,34 mmol) sárga színű szilárd anyagként kapjuk a címben szereplő vegyületet (1,28 g), amelynek olvadáspontja 209-210 °C. δ H (d^6 DMSO) 10,43 (1H, bs), 9,07 (1H, d, J 1,9 Hz), 8,93 (1H, s), 8,77 (1H, dd, J 4,8, 1,6 Hz), 8,31-8,28 (1H, m), 7,65-7,60 (3H, m), 6,92 (2H, d, J 9,0 Hz), 4,82 (1H, t, J 5,6 Hz), 3,96 (2H, t, J 5,0 Hz) és 3,69 (2H, q, J 5,1 Hz).

63. példa

5-Ciano-4-piridin-3-il-N-[4-(1,2,4-triazol-1-il)-fenil]-pirimidin-2-amin

2-Ciano-3-dimetil-amino-1-piridin-3-il-1-propenonból (516 mg, 2,56 mmol), 4-(1,2,4-triazol-1-il)-fenil-guanidinium-nitrátból (679 mg, 2,56 mmol) és nátrium-hidroxidból (113 mg, 2,82 mmol) sárga színű szilárd anyagként kapjuk a címben szereplő vegyületet (425 mg), amelynek olvadáspontja 250-251 °C. δ H 10,79 (1H, bs), 9,20 (1H, s), 9,12 (1H, s), 9,04 (1H, s), 8,81 (1H, bm), 8,35-8,32 (1H, bm), 8,20 (1H, s), 7,93 (2H, d, J 8,6 Hz), 7,82 (2H, d, J 8,6 Hz) és 7,65 (1H, bs).

64. példa5-Ciano-N-[4-morfolino-fenil]-4-piridin-3-il-pirimidin-2-amin

2-Ciano-3-dimetil-amino-1-piridin-3-il-1-propenonból (516 mg, 2,56 mmol), 4-morfolino-fenil-guanidinium-nitrátból (725 mg, 2,56 mmol) és nátrium-hidroxidból (113 mg, 2,82 mmol) narancssárga színű szilárd anyagként kapjuk a címben szereplő vegyületet (707 mg), amelynek olvadáspontja 199-200 °C. δ H (d^6 DMSO) 10,39 (1H, bs), 9,07 (1H, d, J 1,8 Hz), 8,91 (1H, s), 8,78 (1H, dd, J 4,9, 1,6 Hz), 8,31-8,28 (1H, m), 7,65-7,56 (3H, m), 6,93 (2H, d, J 9,1 Hz), 3,74-3,70 (4H, m) és 3,07-3,04 (4H, m).

65. példa5-Ciano-N-[4-fluor-fenil]-4-indol-3-il-pirimidin-2-amin

1-Indol-3-il-2-ciano-3-dimetil-amino-1-propenonból (950 mg, 3,97 mmol), 4-fluor-fenil-guanidinium-nitrátból (858 mg, 3,97 mmol) és nátrium-hidroxidból (176 mg) piszkosfehér színű szilárd anyagként kapjuk a címben szereplő vegyületet (200 mg), amelynek olvadáspontja 256-257 °C. δ H (d^6 DMSO) 11,83 (1H, bs), 9,91 (1H, s), 8,73 (1H, s), 8,51 (1H, s), 8,50-8,47 (1H, m), 7,78-7,73 (2H, m), 7,53 (1H, dt, J 7,2, 0,8 Hz) és 7,27-7,13 (4H, m).

66. példa5-Ciano-N-[4-(2-imidazol-1-il-etoxi)-fenil]-4-indol-3-il-pirimidin-2-amin

1-Indol-3-il-2-ciano-3-dimetil-amino-1-propenonból (300 mg, 1,25 mmol), 4-(2-imidazol-1-il-etoxi)-fenil-guanidinium-nitrátból (465 mg, 1,25 mmol) és nátrium-hidroxidból (100 mg, 2,5 mmol) sárga színű szilárd anyagként kapjuk a címben szereplő vegyületet (150 mg), amelynek olvadáspontja 238-239 °C. δ H (d^6 DMSO) 12,02 (1H, bs), 10,04 (1H, s), 8,72 (1H, s), 8,55 (1H, s), 8,33 (1H, bm), 7,68 (1H, s), 7,63-7,55 (3H, m), 7,28-7,23 (2H, m), 7,22-7,05 (2H, bm), 6,98-6,91 (3H, m), 4,52 (2H, t, J 5,0 Hz) és 4,26 (2H, t, J 5,0 Hz).

67. példa5-Ciano-4-piridin-3-il-N-[4-[2-(1,2,4-triazol-1-il)-etoxi]-fenil]-pirimidin-2-amin

2-Ciano-3-dimetil-amino-1-piridin-3-il-1-propenonból (800 mg, 3,97 mmol), 4-[2-(1,2,4-triazol-1-il)-etoxi]-fenil-guanidinium-nitrátból (1,23 g, 3,97 mmol) és nátrium-hidroxidból (176 mg, 4,4 mmol) sárga színű szilárd anyagként kapjuk a címben szereplő vegyületet (1,0 g), amelynek olvadáspontja 180-181 °C. δ H (d^6 DMSO) 10,45 (1H, bs), 9,07 (1H, d, $\underline{J}$ 1,8 Hz), 8,93 (1H, s), 8,77 (1H, dd, $\underline{J}$ 4,8, 1,5 Hz), 8,55 (1H, s), 8,29 (1H, d, $\underline{J}$ 8,1 Hz), 7,97 (1H, s), 7,64-7,60 (3H, m), 6,91 (2H, d, $\underline{J}$ 9,0 Hz), 4,56 (2H, t, $\underline{J}$ 5,0 Hz) és 4,32 (2H, t, $\underline{J}$ 5,0 Hz).

68. példa

5-Ciano-4-piridin-3-il-N-{4-[2-(1,2,3-triazol-1-il)-etoxi]-fenil}-pirimidin-2-amin

2-Ciano-3-dimetil-amino-1-piridin-3-il-1-propenonból (516 mg, 2,56 mmol), 4-[2-(1,2,3-triazol-1-il)-etoxi]-fenil-guanidinium-nitrátból (800 mg, 2,56 mmol) és nátrium-hidroxidból (113 mg, 2,82 mmol) sárga színű szilárd anyagként kapjuk a címben szereplő vegyületet (531 mg), amelynek olvadáspontja 177-178 °C. δ H (d^6 DMSO) 10,45 (1H, bs), 9,08 (1H, s), 8,93 (1H, s), 8,78 (1H, dd, $\underline{J}$ 4,8, 1,5 Hz), 8,31-8,28 (1H, m), 8,17 (1H, s), 7,73 (1H, s), 7,65-7,60 (3H, m), 6,92 (2H, d, $\underline{J}$ 9,0 Hz), 4,77 (2H, t, $\underline{J}$ 5,0 Hz).

69. példa

5-Ciano-4-piridin-3-il-N-{4-[2-(1,2,3-triazol-2-il)-etoxi]-fenil}-pirimidin-2-amin

2-Ciano-3-dimetil-amino-1-piridin-3-il-1-propenonból (800 mg, 3,97 mmol), 4-[2-(1,2,3-triazol-2-il)-etoxi]-fenil-guanidinium-nitrátból (1,23 g, 3,97 mmol) és nátrium-hidroxidból (176 mg, 3,97 mmol) sárga színű szilárd anyagként kapjuk a címben szereplő vegyületet (970 mg), amelynek olvadáspontja 179-180 °C. δ H (d^6 DMSO) 10,45 (1H, bs), 9,08 (1H, d, $\underline{J}$ 1,6 Hz), 8,93 (1H, dd, $\underline{J}$ 5,0, 1,6 Hz), 8,32-8,27 (1H, m), 7,79 (2H, s), 7,65-7,59 (3H, m), 6,90 (2H, d, $\underline{J}$ 9,1 Hz), 4,78 (2H, t, $\underline{J}$ 5,2 Hz) és 4,46 (2H, t, $\underline{J}$ 5,1 Hz).

70. példa

5-Ciano-N-{4-[2-(1,2,3-triazol-1-il)-etoxi]-fenil}-4-tien-3-il-pirimidin-2-amin

2-Ciano-3-dimetil-amino-1-tien-3-il-1-propenonból (557 mg, 2,7 mmol), 4-[2-(1,2,3-triazol-1-il)-etoxi]-fenil-guanidinium-nitrátból (920 mg, 3,00 mmol) és

nátrium-hidroxidból (130 mg, 3,2 mmol) sárga színű szilárd anyagként kapjuk a címben szereplő vegyületet (710 mg), amelynek olvadáspontja 177 °C. δ H (d^6 DMSO) 10,28 (1H, s), 8,84 (1H, s), 8,48 (1H, s), 8,18 (1H, d, $\underline{J}$ 0,8 Hz), 7,78-7,73 (3H, m), 7,61 (2H, d, $\underline{J}$ 7,6 Hz), 6,91 (2H, d, $\underline{J}$ 8,9 Hz) és 4,77 (2H, t, $\underline{J}$ 5,0 Hz).

A 2-ciano-3-dimetil-amino-1-tien-3-il-1-propenont 3-ciano-acetil-tiofénből (7,64 g, 50,56 mmol) és dimetil-formamid-dimetilacetálból (20 ml, 152 mmol) állítjuk elő sárga színű szilárd anyagként (6,6 g), amelynek olvadáspontja 134 °C. δ H ($CDCl_3$) 8,27 (1H, dd, $\underline{J}$ 3,0, 1,3 Hz), 8,00 (1H, s), 7,61 (1H, dd, $\underline{J}$ 5,0 Hz), 7,27 (1H, dd, $\underline{J}$ 5,0, 3,0 Hz), 3,48 (3H, s) és 3,29 (3H, s).

A 3-ciano-acetil-tiofént a 8. példa szerinti analóg kiindulási anyaghoz hasonló módon 3-izoxazol-5-il-tiofénből (8,15 g, 53,9 mmol) és frissen elkészített nátrium-etoxidból [1,24 g, 53,9 mmol nátrium etanolban (100 ml)] állítjuk elő, így narancssárga színű szilárd anyagként a kívánt anyagot (7,76 g) kapjuk. δ H ($CDCl_3$) 8,16 (1H, dd, $\underline{J}$ 5,0, 1,3 Hz), 7,55 (1H, dd, $\underline{J}$ 5,0, 2,3 Hz), 7,40 (1H, dd, $\underline{J}$ 5,0, 2,3 Hz) és 3,96 (2H, m).

A 3-izoxazol-5-il-tiofént a 8. példa szerinti analóg kiindulási anyaghoz hasonló módon 3-dimetil-amino-1-tien-3-il-1-propenonból (10 g, 55,2 mmol) és hidroxilamin-hidrokloridból (4,2 g, 60,7 mmol) állítjuk elő, így színtelen olajként kapjuk a kívánt terméket (8,15 g). δ H ($CDCl_3$) 8,18 (1H, d, $\underline{J}$ 1,9 Hz), 7,72 (1H, t, $\underline{J}$ 2,1 Hz), 7,34 (2H, d, $\underline{J}$ 2,1 Hz) és 6,29 (1H, d, $\underline{J}$ 1,8 Hz).

A 3-dimetil-amino-1-tien-3-il-1-propenont 3-acetil-tiofénből (15,0 g) és dimetil-formamid-dimetilacetálból (47,5 ml, 357 mmol) állítjuk elő sárga színű szilárd anyagként (14 g), amelynek olvadáspontja 98 °C. δ H ($CDCl_3$) 7,90 (1H, dd, $\underline{J}$ 3,0, 1,0 Hz), 7,76 (1H, d, $\underline{J}$ 12,4 Hz), 7,53 (1H, dd, $\underline{J}$ 5,9, 1,0 Hz), 7,28-7,25 (1H, m), 5,57 (1H, d, $\underline{J}$ 12,4 Hz) és 3,03 (6H, bs).

71. példa

5-Ciano-N-{4-[2-(1,2,4-triazol-1-il)-etil]-fenil}-4-tien-3-il-pirimidin-2-amin

2-Ciano-3-dimetil-amino-1-tien-3-il-1-propenonból (800 mg, 3,9 mmol), 4-[2-(1,2,4-triazol-1-il)-etil]-fenil-guanidinium-nitrátból (1,26 g, 4,3 mmol) és nátrium-hidroxidból (186 mg, 4,7 mmol) világos narancssárga színű szilárd anyagként kapjuk a címben szereplő vegyületet (721 mg), amelynek olvadáspontja 209 °C.

δ H (d^6 DMSO) 10,37 (1H, s), 8,88 (1H, s), 8,49 (1H, s), 7,94 (1H, s), 7,80-7,76 (2H, m), 7,63 (2H, d, $\underline{J}$ 8,5 Hz), 7,10 (2H, d, $\underline{J}$ 8,5 Hz), 4,41 (2H, t, $\underline{J}$ 7,0 Hz) és 3,07 (2H, t, $\underline{J}$ 7,0 Hz).

A 4-[2-(1,2,4-triazol-1-il)-etil]-fenil-guanidinium-nitrátot 4-[2-(1,2,4-triazol-1-il)-etil]-anilinból (5,75 g, 30,4 mmol), ciánamidból (2,17 g, 51,7 mmol, vízben (2 ml)) és tömény HNO₃-ból (2,2 ml, 33,3 mmol) állítjuk elő rózsaszínű szilárd anyagként, amelynek olvadáspontja 183 °C. δ H (d^6 DMSO) 9,40 (1H, bs), 8,33 (1H, s), 7,94 (1H, s), 7,27-7,19 (4H, m), 7,14-7,11 (2H, m), 4,42 (2H, t, $\underline{J}$ 7,2 Hz) és 3,11 (2H, t, $\underline{J}$ 7,2 Hz).

A 4-[2-(1,2,4-triazol-1-il)-etil]-anilint 4-[2-(1,2,4-triazol-1-il)-etil]-nitro-benzolból (7,0 g, 32,1 mmol) állítjuk elő a 12. példa szerinti analóg közbelső termékhez hasonló módon piszkosfehér színű szilárd anyagként (5,8 g), amelynek olvadáspontja 79 °C. δ H 7,93 (1H, s), 7,73 (1H, s), 6,79 (2H, d, $\underline{J}$ 8,5 Hz), 6,58 (2H, d, $\underline{J}$ 8,5 Hz), 4,31 (2H, t, $\underline{J}$ 7,0 Hz), 3,30 (2H, bs) és 3,03 (2H, t, $\underline{J}$ 7,0 Hz).

A 4-[2-(1,2,4-triazol-1-il)-etil]-nitro-benzolt 4-[2-p-toluol-szulfoniloxi-etil]-nitro-benzolból (2,77 g, 8,6 mmol) és 1,2,4-triazol-nátriumsóból (942 mg, 10,3 mmol) állítjuk elő rózsaszínű szilárd anyagként (2,0 g), amelynek olvadáspontja 97 °C. δ H (CDCl₃) 8,12 (2H, d, $\underline{J}$ 9,0 Hz), 8,00 (1H, s), 7,80 (1H, s), 7,20 (2H, m), 4,44 (2H, t, $\underline{J}$ 7,0 Hz) és 3,32 (2H, t, $\underline{J}$ 7,0 Hz).

A 4-[2-p-toluol-szulfoniloxi-etil]-nitro-benzolt 4-nitro-fenetilalkoholból (20,0 g, 120 mmol) és 4-toluol-szulfonil-kloridból (34,2 g, 180 mmol) állítjuk elő sárga színű szilárd anyagként (3,0 g), amelynek olvadáspontja 133 °C. δ H (CDCl₃) 8,10 (2H, d, $\underline{J}$ 9,0 Hz), 7,66 (2H, d, $\underline{J}$ 9,0 Hz), 7,26 (4H, m), 4,29 (2H, t, $\underline{J}$ 6,0 Hz), 3,07 (2H, t, $\underline{J}$ 6,0 Hz) és 2,43 (3H, s).

72. példa

4-(2-Amino-piridin-5-il)-5-ciano-N-(4-fluor-fenil)-pirimidin-2-amin

5-ciano-N-(4-fluor-fenil)-4-[2-(4-metoxi-benzilamino)-piridin-5-il]-pirimidin-2-amin (104 mg, 0,24 mmol), acetonitril (4 ml), MeOH (2 ml) és diklór-metán (2 ml) szuszpenziójához cseppenként cérium(IV)-ammónium-nitrát (133 mg, 0,24 mmol) vizes (1 ml) oldatát adjuk. 0,5 óra múlva a reakcióelegyet telített NaHCO₃-ba öntjük és CHCl₂-vel extraháljuk. A szerves fázist megszáritjuk (MgSO₄) és

csökkentett nyomáson betöményítjük, így barnássárga színű szilárd anyagként a címben szereplő vegyületet (42 mg) kapjuk, amelynek olvadáspontja 289 °C. δH (d^6 DMSO) 9,93 (1H, s), 8,76 (1H, d, $\downarrow$ 2,3 Hz), 8,74 (1H, s), 8,09 (1H, dd, $\downarrow$ 8,8, 2,5 Hz), 7,77-7,73 (2H, bm), 7,18-7,13 (2H, m), 6,85 (1H, s) és 6,63 (1H, d, $\downarrow$ 8,8 Hz).

Az 5-ciano-N-(4-fluor-fenil)-4-[2-(4-metoxi-benzilamino)-piridin-5-il]-pirimidin-2-amint a 7. példa címében szereplő vegyülethez hasonló módon 4-(2-klór-piridin-5-il)-5-ciano-N-(4-fluor-fenil)-pirimidin-2-aminból (764 mg, 2,3 mmol) és p-metoxi-benzil-aminból (644 mg, 4,6 mmol) állítjuk elő sárga színű szilárd anyagként (432 mg). δH (d^6 DMSO) 10,35 (1H, s), 8,82 (1H, s), 8,77 (1H, d, $\downarrow$ 2,3 Hz), 8,04 (1H, dd, $\downarrow$ 8,9, 2,3 Hz), 7,84 (1H, t, $\downarrow$ 5,6 Hz), 7,77-7,74 (1H, m), 7,28 (2H, d, $\downarrow$ 8,6 Hz), 7,21 (2H, t, $\downarrow$ 8,9 Hz), 6,90 (2H, d, $\downarrow$ 8,6 Hz), 6,66 (1H, d, $\downarrow$ 8,9 Hz), 4,51 (2H, s) és 3,73 (3H, s).

A 4-(2-klór-piridin-5-il)-5-ciano-N-(4-fluor-fenil)-pirimidin-2-amint 1-(2-klór-piridin-5-il)-2-ciano-3-dimetil-amino-1-propenonból (8,0 g, 36 mmol), 4-fluor-fenil-guanidinium-nitrátból (8,23 g, 37,8 mmol) és nátrium-hidroxidból (1,49 g, 37,8 mmol) állítjuk elő sárga színű szilárd anyagként (7,23 g). δH (d^6 DMSO) 10,66 (1H, bs), 9,00 (1H, s), 8,95 (1H, d, $\downarrow$ 2,3 Hz), 8,38 (1H, dd, $\downarrow$ 8,4, 2,5 Hz), 7,80 (1H, d, $\downarrow$ 8,4 Hz), 7,77-7,74 (2H, m) és 7,24-7,20 (2H, m).

73. példa

5-Ciano-4-{2-([2-(diethyl-amino)-etil]-amino)-piridin-5-il}-N-(4-fluor-fenil)-pirimidin-2-amin

4-[2-Klór-piridin-5-il]-5-ciano-N-(4-fluor-fenil)-pirimidin-2-aminból (600 mg, 1,8 mmol) és N,N-diethyl-ethylén-diaminból (430 mg) a 7. példa szerinti vegyülethez hasonló módon sárga színű szilárd anyagként kapjuk a címben szereplő vegyületet (197 mg), amelynek olvadáspontja 166 °C. δH (d^6 DMSO) 9,79 (1H, bs), 8,83 (1H, d, $\downarrow$ 2,3 Hz), 8,72 (1H, s), 8,08 (1H, dd, $\downarrow$ 8,9, 2,3 Hz), 7,76-7,72 (2H, m), 7,17-7,11 (2H, m), 6,73 (1H, bs), 6,65 (1H, d, $\downarrow$ 8,9 Hz), 3,53-3,48 (2H, m), 2,85 (2H, bs), 2,73-2,69 (2H, m), 2,61-2,51 (4H, m) és 1,78-1,70 (4H, m).

74. példa4-[4-(1-Acetamido-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-4-fluor-fenil-pirimidin-2-amin

A 20. példa szerinti vegyület (100 mg, 0,29 mmol) CHCl_3 -mal (8 ml) készített szuszpenziójához piridint (0,1 ml) és ecetsavanhidridet (0,1 ml) adunk. A reakcióelegyet környezeti hőmérsékleten 6 órán át keverjük. A reakcióelegyet 2M HCl-lel és telített NaHCO_3 -mal mossuk, megszáritjuk (MgSO_4) és csökkentett nyomáson betöményítjük, így sárga színű szilárd anyagként a címben szereplő vegyületet (103 mg) kapjuk, amelynek olvadáspontja 212-216 °C. δH 8,69 (1H, s), 8,06 (2H, d, J 8,4 Hz), 7,63-7,60 (2H, m), 7,56 (2H, d, J 8,4 Hz), 7,12-7,08 (2H, m), 5,82 (1H, s), 2,03 (3H, s) és 1,74 (6H, s).

75. példa5-Ciano-4-[4-(1-dimetil-amino-1-metil-etil)-fenil]-N-(4-fluor-fenil)-pirimidin-2-amin

A 20. példa szerinti vegyületet (500 mg, 1,44 mmol) visszafolyató hűtő alatt forraljuk 4 napon át hangyasavban (10 ml) és 37 %-os vizes formaldehidben (10 ml). A reakcióelegyet 100 ml diklór-metánnal felhígítjuk és csökkentett nyomáson betöményítjük. A kapott maradékot újra feloldjuk diklór-metánban (100 ml) és 2M NaOH-val mossuk, megszáritjuk (MgSO_4) és újra csökkentett nyomáson betöményítjük. A maradékot oszlopkromatográfiának (szilikagél, 10-15% MeOH-diklór-metán) vetjük alá, így sárga színű szilárd anyagként a címben szereplő vegyületet (411 mg) kapjuk, amelynek olvadáspontja 179 °C. δH (CDCl_3) 8,61 (1H, s), 7,94 (2H, d, J 8,1 Hz), 7,63 (2H, d, J 8,3 Hz), 7,51-7,48 (2H, s), 7,04-7,01 (2H, m), 2,12 (6H, s) és 1,32 (6H, s).

76. példa5-Ciano-N-[4-(1,2,4-triazol-1-il)-fenil]-4-[4-(1-dimetil-amino-1-metil-etil)-fenil]-pirimidin-2-amin

A 75. példa szerinti vegyülethez hasonló módon eljárva a 11. példa szerinti vegyületből (750 mg, 1,76 mmol) sárga színű szilárd anyagként kapjuk a címben szereplő vegyületet (687 mg), amelynek olvadáspontja 235-237 °C. δH (d^6 DMSO) 10,68 (1H, bs), 9,23 (1H, s), 8,99 (1H, d, J 1,9 Hz), 8,21 (1H, s), 7,99-7,96 (4H,

m), 7,85 (2H, dd, $\underline{J}$ 7,1, 1,9 Hz), 7,72 (2H, d, $\underline{J}$ 8,5 Hz), 2,13 (6H, s) és 1,35 (6H, s).

77. példa

5-Ciano-4-[4-(1-metil-1-pirrolidin-1-il-etil)-fenil]-N-(4-fluor-fenil)-pirimidin-2-amin

A 20. példa szerinti vegyület (1,0 g, 2,88 mmol) DMF-es (20 ml) oldatához kálium-karbonátot (786 mg, 5,7 mmol) és 1,4-dibróm-butánt (622 mg, 2,88 mmol) adunk és a kapott elegyet 60°C-on 12 órán át keverjük. A reakcióelegyet megosztjuk konyhasó-oldat és etil-acetát között, majd a szerves fázist megszáritjuk (MgSO₄) és csökkentett nyomáson betöményítjük. A maradékot oszlopkromatográfiának vetjük alá, így sárga színű szilárd anyagként a címben szereplő vegyületet (591 mg) kapjuk, amelynek olvadáspontja 124 °C. δ H (d⁶ DMSO) 8,58 (1H, s), 7,94 (2H, dapp, $\underline{J}$ 8,4 Hz), 7,63 (4H, m), 6,96 (2H, tapp, $\underline{J}$ 8,7 Hz), 3,23 (4H, s), 2,61 (4H, s) és 1,47 (6H, s).

78. példa

5-Ciano-4-{[4-(imidazol-1-il)-metil]-fenil}-N-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-pirimidin-2-amin

2-Ciano-3-dimetil-amino-1-[(4-imidazol-1-il-metil)-fenil]-1-propenonból (260 mg, 0,89 mmol), 3,4,5-trimetoxi-fenil-guanidinium-nitrátból (308 mg, 1,07 mmol) és nátrium-hidroxidból (46 mg, 1,16 mmol) az 1. példa szerinti vegyülethez hasonló módon eljárva sárga színű szilárd anyagként kapjuk a címben szereplő vegyületet (80 mg), amelynek olvadáspontja 253 °C. δ H (d⁶ DMSO) 10,07 (1H, bs), 8,86 (1H, s), 7,99 (2H, dt, $\underline{J}$ 8,4, 1,9 Hz), 7,72 (1H, s), 7,43 (2H, dt, $\underline{J}$ 8,4, 1,9 Hz), 7,21 (2H, s), 7,17 (1H, t, $\underline{J}$ 1,2 Hz), 6,94 (1H, t, $\underline{J}$ 2,1 Hz), 5,31 (2H, s), 3,77 (6H, s) és 3,67 (3H, s).

A 2-ciano-3-dimetil-amino-1-[(4-imidazol-1-il-metil)-fenil]-1-propenont a 3-hidroxi-3-(4-(imidazol-1-il-metil)-fenil)-acetonitril lítium-sójának (2,16 g, 10,0 mmol) MeOH-acetil-klorid (15 ml-1ml) oldathoz történő hozzáadásával, majd dimetil-formamid-dimetil-acetát (1,3 ml) beadagolásával állítjuk elő. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük, majd csökkentett nyomáson betöményítjük. A kapott maradékot etil-acetát és telített Na₂CO₃ között osztjuk meg. A szerves fázist megszáritjuk (MgSO₄) és csökkentett nyomáson

betöményítjük. A maradék kromatografálása (szilikagél, 5-8% MeOH-CH₂Cl₂) után a kívánt anyagot sárga színű olajként (260 mg) kapjuk. δ H (300MHz) 7,94 (1H, s), 7,75 (2H, dt, $\underline{J}$ 8,3, 1,8 Hz), 7,54 (1H, s), 7,16 (2H, d, $\underline{J}$ 8,5 Hz), 7,08 (1H, t, $\underline{J}$ 1,0 Hz), 6,89 (1H, t, $\underline{J}$ 1,3 Hz), 5,14 (2H, s), 3,46 (3H, s) és 3,28 (3H, s).

A 3-hidroxi-3-(4-(imidazol-1-il-metil)-fenil)-acetonitril-lítiumsót a következők szerint állítjuk elő: acetonitrilt (1,04 ml, 20,0 mmol) adunk lítium-bisz-trimetil-amid oldatához (20 ml, 1,0 M THF-ben, 20,0 mmol) -78°C-on nitrogén atmoszférában, és a kapott elegyet 20 percen át keverjük. Ezután metil-4-(imidazol-1-il-metil)-benzoát (2,16 g, 10 mmol) THF-oldatát adjuk hozzá cseppenként, majd a reakcióelegy hőmérsékletét 3 óra alatt hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. A reakcióelegyet dietil-éterrel (30 ml) felhígítjuk és a kapott szilárd anyagot szűréssel összegyűjtjük és éterrel (3 x 30 ml) tovább mossuk. A szilárd anyagot vákuumban megszáritjuk, így sárga színű szilárd anyagként (2,65 g) kapjuk a kívánt anyagot és ezt tisztítás nélkül használjuk fel. δ H (d⁶ DMSO) 7,72 (1H, s), 7,59 (2H, d, $\underline{J}$ 8,1 Hz), 7,15 (1H, s), 7,10 (2H, d, $\underline{J}$ 8,2 Hz), 6,88 (1H, s), 5,13 (2H, s) és 3,93 (1H, s).

79. példa

5-Ciano-N-[3-fluor-fenil]-4-[4-(imidazol-1-il)-fenil]-pirimidin-2-amin

2-Ciano-3-dimetil-amino-1-(4-imidazol-1-il-fenil)-1-propenonból (480 mg, 1,8 mmol), 3-fluor-fenil-guanidinium-nitrátból (480 mg, 1,98 mmol) és nátrium-hidroxidból (87 mg) az 1. példa szerinti vegyülethez hasonló módon sárga színű szilárd anyagként kapjuk a címben szereplő vegyületet (412 mg), amelynek olvadáspontja 300 °C. δ H (d⁶ DMSO) 10,73 (1H, s), 9,03 (1H, s), 8,44 (1H, s), 8,12 (2H, d, $\underline{J}$ 9,0 Hz), 7,96-7,90 (3H, m), 7,80 (1H, d, $\underline{J}$ 1 Hz), 7,55 (1H, d, $\underline{J}$ 8,0 Hz), 7,35 (1H, q, $\underline{J}$ 9,0 Hz), 7,16 (1H, d, $\underline{J}$ 1,0 Hz) és 6,90 (1H, m).

A 2-ciano-3-dimetil-amino-1-(4-imidazol-1-il-fenil)-1-propenont a 79. példa szerinti analóg kiindulási anyaghoz hasonló módon állítjuk elő sárga színű szilárd anyagként (970 mg), amelynek olvadáspontja 165 °C. δ H (CDCl₃) 8,01 (1H, s), 7,96-7,92 (3H, m), 7,48-7,45 (2H, m), 7,33 (1H, t, $\underline{J}$ 1,4 Hz), 7,23 (1H, d, $\underline{J}$ 1,0 Hz), 3,52 (3H, s) és 3,34 (3H, s).

A 3-hidroxi-3-(4-imidazol-1-il-fenil)-acetonitril-nátriumsót 5-(4-imidazol-1-il-fenil)-izoxazolból (1,22 g, 5,78 mmol) és nátriumból (133 mg, 5,78 mmol)

etanolban (15 ml) állítjuk elő a 8. példa szerinti analóg kiindulási anyaghoz hasonló módon, bézs színű szilárd anyagként (1,14 g), amelynek olvadáspontja 286 °C.

Az 5-(4-imidazol-1-il-fenil)-izoxazolt a 3-dimetil-amino-1-[(4-imidazol-1-il)-fenil]-1-propenon (1,64 g, 6,8 mmol) MeOH-s oldatának hidroxil-amin-O-szulfonsavval (831 mg, 7,35 mmol) környezeti hőmérsékleten végzett 16-órás kezelésével állítjuk elő. Ehhez a hidroxil-amin-O-szulfonsav (831 mg, 7,35 mmol) további mennyiségét adjuk, majd az elegyet 3 órán át folyamatosan keverjük. A reakcióelegyet ezután telített NaHCO₃ oldattal kezeljük, a kapott oldatot szűrőssel gyűjtjük össze és vízzel és dietil-éterrel mossuk, így rózsaszínű szilárd anyagként kapjuk a kívánt anyagot (1,08 g), amelynek olvadáspontja 168 °C. δ H (d⁶ DMSO) 8,67 (1H, d, $\perp$ 1,8 Hz), 3,89 (1H, s), 8,03-7,99 (2H, m), 7,86-7,84 (3H, m), 7,14 (1H, s) és 7,10 (1H, d, $\perp$ 1,9 Hz).

80. példa

N-[3-(5-Ciano-4-tiofen-2-il-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-4-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-benzamid

N-3-Amino-fenil-5-ciano-4-tien-2-il-pirimidin-2-amin (300 mg, 1,0 mmol) és 4-(4-metil-piperazin-1-il)-metil-benzoészav-lítiumsó (300 mg, 1,0 mmol) DMF-es (10 ml) oldatát 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-karbodiimiddel (307 mg, 1,6 mmol), 1-hidroxi benzotriazollal (216 mg, 1,6 mmol) és N-metil-morfolinnal (350 ml, 3,2 μ mol) kezeljük, és a kapott elegyet környezeti hőmérsékleten 48 órán át keverjük. A reakcióelegyet ezután csökkentett nyomáson betöményítjük és a kapott maradékot etil-acetát és telített konyhasó-oldat között megosztjuk. A szerves fázist megszárítjuk (MgSO₄), csökkentett nyomáson betöményítjük és a kapott maradékot etil-acetát-éter-MeOH (4:4:1) elegyből átkristályosítjuk, így szintelen szilárd anyagként a címben szereplő vegyületet (312 mg) kapjuk, amelynek olvadáspontja 208-209 °C. δ H (d⁶ DMSO) 10,48 (1H, bs), 10,23 (1H, s), 8,89 (1H, s), 8,28 (1H, d, $\perp$ 3,5 Hz), 8,13 (1H, m), 7,98 (1H, d, $\perp$ 4,8 Hz), 7,90 (2H, d, $\perp$ 8,2 Hz), 7,60 (1H, bs), 7,43 (3H, d, $\perp$ 8,2 Hz), 7,36-7,30 (2H, s), 3,52 (2H, s), 2,37 (8H, bs) és 2,15 (3H, s).

Az N-3-amino-fenil-5-ciano-4-tien-2-il-pirimidin-2-amint az 5-ciano-N-3-nitrofenil-4-tien-2-il-pirimidin-2-amin (2,77 g, 8,57 mmol) és ón(II)-klorid-dihidrát (7,73 g, 34,05 mmol) etanolos (160 ml) oldatának visszafolyató hűtő alatti 18 órás forralásával állítjuk elő. Lehűtve a reakcióelegyet csökkentett nyomáson betöményítjük és CH₂Cl₂ és 2M NaOH között megosztjuk. A szerves fázist megszáritjuk (MgSO₄) és bepároljuk, így sárga színű szilárd anyagként kapjuk a kívánt anyagot (320 mg), amelynek olvadáspontja 221-222 °C. δ H (d⁶ DMSO) 10,16 (1H, s), 8,83 (1H, s), 8,24 (1H, d, $\downarrow$ 3,9 Hz), 7,97 (1H, d, $\downarrow$ 5,1 Hz), 7,32 (1H, dd, $\downarrow$ 5,0, 4,0 Hz), 6,97 (3H, bm), 6,31 (1H, m) és 5,04 (2H, bs).

Az 5-ciano-N-3-nitrofenil-4-tien-2-il-pirimidin-2-amint 2-ciano-3-dimetil-amino-1-tien-2-il-1-propenonból (3,20 g, 15,51 mmol), 3-nitrofenil-guanidinium-nitrátból (3,47 g, 15,53 mmol) és nátrium-hidroxidból (652 mg, 7,82 mmol) állítjuk elő, így piszkosfehér színű szilárd anyagként kapjuk a kívánt anyagot (841 mg), amelynek olvadáspontja 257-277 °C. δ H (d⁶ DMSO) 10,87 (1H, bs), 8,98 (1H, s), 8,90 (1H, bs), 8,31-8,29 (1H, m), 8,09-8,05 (2H, m), 7,91 (1H, dd, $\downarrow$ 7,7, 2,0 Hz), 7,64 (1H, t, $\downarrow$ 8,1 Hz) és 7,37-7,35 (1H, m).

A 4-(4-metil-piperazin-1-il)-metil-benzoésav-lítiumsót a metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-metil-benzoát (845 mg, 3,41 mmol) és lítium-hidroxid-monohidrát (300 mg, 7,15 mmol) THF-H₂O [50 térfogat%] (14 ml) elegyében szobahőmérsékleten történő 16-órás keverésével állítjuk elő. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, így fehér színű szilárd anyagként a kívánt anyagot (799 mg) kapjuk, amelynek olvadáspontja 230 °C. δ H (d⁶ DMSO) 7,80 (2H, d, $\downarrow$ 8,1 Hz), 7,16 (2H, d, $\downarrow$ 8,1 Hz), 3,41 (2H, s), 2,30 (8H, bs) és 2,12 (3H, s).

A metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-metil-benzoátot a metil-(4-bróm-metil)-benzoát (2,3 g, 10,0 mmol) és 1-metil-piperazin (1,0 g, 10,0 mmol) DMF-ben (10 ml) történő 3-órás melegítésével állítjuk elő. A reakcióelegyet csökkentett nyomáson betöményítjük, majd a maradékot nagyvákuumban szárítjuk, így fehér színű szilárd anyagként kapjuk a kívánt terméket (1,2 g), amelynek olvadáspontja 152 °C. δ H (d⁶ DMSO) 7,90 (2H, d, $\downarrow$ 8,2 Hz), 7,43 (2H, d, $\downarrow$ 8,2 Hz), 3,83 (3H, s), 2,67 (4H, bs), 2,47 (4H, bs) és 2,40 (3H, s).

81-104. példa

A 81-104. példa szerinti vegyületeket oldatfázisú párhuzamos szintézissel állítjuk elő, amelyet egy Quest 210 Personal Synthesizer típusú szintetizáló készüléken (Argonaut Technologies, San Carlos, CA, USA) végzünk a következő közbenső terméket alkalmazva.

2-Klór-5-ciano-4-fenil-pirimidin

5-Ciano-4-fenil-1(H)-pirimidin-2-ont (0,83 g, 4,21 mmol) foszfor-oxikloridban (20 ml) és, DMF-ben (~1 ml) 115 °C-on 24 órán át melegítünk. A reakcióelegyet lehűtve csökkentett nyomáson betöményítjük és a maradékot hideg telített NaHCO₃-oldatba öntjük. Ezt etil-acetáttal extraháljuk, és az egyesített szerves fázisokat megszáritjuk (MgSO₄), majd bepároljuk, így sárga színű szilárd anyagként kapjuk a kívánt anyagot (0,79 g), amelynek olvadáspontja 79-81 °C.

A pirimidin-2-ont a 2-amino-5-ciano-4-fenil-pirimidin (2,0 g, 10,2 mmol) 50 %-os tömény H₂SO₄-víz (térfogat%) eleggyel készített oldatának vizes (30 ml) nátrium-nitrit (2,82 g, 40,8 mmol) oldattal szobahőmérsékleten történő 1-órás kezelésével állítjuk elő. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten éjszakán át keverjük, mielőtt további nátrium-nitritet (2,82 g, 10,2 mmol) adnánk hozzá, majd a keverést 3 órán át folytatjuk. Ezután ammónium-hidroxidot (33%-os vizes oldat) adunk a pH=9 érték beállítása érdekében, majd a kapott csapadékot összegyűjtjük és megszáritjuk, így fehér szilárd anyagként kapjuk a kívánt anyagot (2,2 g), amelynek olvadáspontja 220-222 °C.

A 2-amino-5-ciano-4-fenil-pirimidint guanidin-karbonátból (1,57 g, 17,5 mmol), 1-fenil-2-ciano-3-dimetil-amino-1-propenonból (3,5 g, 17,5 mmol) és nátrium-hidroxidból (720 mg, 19,3 mmol) állítjuk elő az 1. példa szerinti vegyülethez hasonló módon, a terméket piszkosfehér színű szilárd anyagként kapjuk, amelynek olvadáspontja 147 °C.

81. példa

5-Ciano-4-fenil-N-kinol-6-il-pirimidin-2-amin

Egy 5 ml-es Quest Teflon reakcióedényhez (RV) 6-amino-kinolint (61 µmol) és a 2-klór-5-ciano-4-fenil-pirimidin (10 mg, 47 mmol) 1,4-dioxános (1,5 ml) oldatát

adjuk. A kapott elegyet minden 10 percben megkavarva 48 órán át melegítjük (85°C). Ezután PS-izocianát gyantát (Argonaut Technologies) (100 mg, 150 µmol) és PS-trisamint (Argonaut Technologies) (50 mg, 150 mmol) adunk a reakcióedénybe és a reakcióelegyet minden 10 percben megkavarjuk 55°C-on 18 órán át. A reakcióelegyet THF-fel (~3 ml) felhígítjuk, majd egy előre lemért tömegű kémcsőbe szűrjük, a gyantákat tovább mossuk diklór-metánnal. Az egyesített szűrleteket éjszakán át csökkentett nyomáson bepároljuk és a maradékot DMSO-ban (500 µl) vesszük fel. A maradékot félpreparatív HPLC (Rendszer; Waters HPLC Pump Module 600E, félpreparatív áramlási cellával ellátott Waters 486 detektor és Waters 717 automata mintaadagoló (250 µl). Oszlop; 150 x 10 mm Luna C18 (2) 5µm. Beállítások; 90 % [0,1 % TFA-víz], 10 % [0,1% TFA-acetonitril] - 10 % [0,1 % TFA-víz], 90 % [0,1% TFA-acetonitril], 5,0 ml/perc, 15 perces futtatási idő környezeti hőmérsékleten) segítségével tisztítjuk, hogy a címben szereplő vegyületet kapjuk. A HPLC-MS retenciós idő 4,2 perc (MH)+ 324.

A HPLC-MS beállítások

A HPLC-MS-t Hewlett Packard Binary Pump 1100/MSD ES Single Quadropole rendszerrel végezzük Luna C18(2), 50x4,6mm oszlopot alkalmazva, 95 % [20 mM ammónium-formiát, pH 3,5] 5% [acetonitril-0,1% TFA] - 5 % [20 mM ammónium-formiát, pH 3,5] 95% [acetonitril-0,1% TFA] gradienssel, 0,8 ml/perc áramlási sebességgel és 5 perces futtatási idővel futtatva. Az MS-t 70 V-on pozitív ion API-elektrospray ionizációs módban, 150-750 amu tartományban pásztázva.

82. példa

N-(3-Klór-4-metil-fenil)-5-ciano-4-fenil-pirimidin-2-amin

3-Klór-4-metil-anilinból állítottuk elő a címben szereplő vegyületet.

HPLC-MS retenciós idő 5,13 perc (MH)+ 322.

83. példa

N-(3-Acetil-fenil)-5-ciano-4-fenil-pirimidin-2-amin

3-Amino-aceto-fenonból állítottuk elő a címben szereplő vegyületet.

HPLC-MS retenciós idő 4,42 perc (MH)+ 315.

84. példaN-(4-Klór-3-trifluor-metil-fenil)-5-ciano-4-fenil-pirimidin-2-amin

4-Klór-3-trifluor-metil-anilinból állítottuk elő a címben szereplő vegyületet.

HPLC-MS retenciós idő 5,19 perc (MH)+ 376.

85. példa5-Ciano-N-(4-metoxi-karbonil-fenil)-4-fenil-pirimidin-2-amin

Metil-4-amino-benzoátból állítottuk elő a címben szereplő vegyületet.

HPLC-MS retenciós idő 4,58 perc (MH)+ 331.

86. példaN-(4-Karboxi-metil-fenil)-5-ciano-4-fenil-pirimidin-2-amin

4-Aminofenil-ecetsavból állítottuk elő a címben szereplő vegyületet.

HPLC-MS retenciós idő 4,0 perc (MH)+ 331.

87. példa5-Ciano-N-[4-(2-N,N-dietil-amino-etil-amino-karboxi)-fenil]-4-fenil-pirimidin-2-amin

Prokain-amid-hidrokloridból állítottuk elő a címben szereplő vegyületet.

HPLC-MS retenciós idő 3,33 perc (MH)+ 415,5.

88. példaN-(3-karboxi-fenil)-5-ciano-4-fenil-pirimidin-2-amin

3-Amino-benzoésavból állítottuk elő a címben szereplő vegyületet.

HPLC-MS retenciós idő 4,03 perc (MH)+ 317.

89. példa5-Ciano-4-fenil-N-[3-(1,1,2,2-tetrafluor-etoxi-fenil)]-pirimidin-2-amin

1,1,2,2-Tetrafluor-etoxi-anilinból állítottuk elő a címben szereplő vegyületet.

HPLC-MS retenciós idő 4,77 perc (MH)+ 389.

90. példa5-Ciano-N-(3-oxazol-5-il-fenil)-4-fenil-pirimidin-2-amin

3-Oxazol-5-il-anilinből állítottuk elő a címben szereplő vegyületet.

HPLC-MS retenciós idő 4,4 perc (MH)+ 340.

91. példa5-Ciano-N-[2-(4-fluor-fenoxi)-piridin-5-il]-4-fenil-pirimidin-2-amin

5-Amino-2-(4-fluor-fenoxi)-piridinből állítjuk elő a címben szereplő vegyületet.

HPLC-MS retenciós idő 4,72 perc (MH)+ 384.

92. példa5-Ciano-N-(4-metoxi-karbonil-tien-3-il)-4-fenil-pirimidin-2-amin

Metil-3-amino-tiofén-4-karboxilátból állítottuk elő a címben szereplő vegyületet.

HPLC-MS retenciós idő 5,09 perc (MH)+ 337.

93. példa5-Ciano-N-(2-morfolino-piridin-5-il)-4-fenil-pirimidin-2-amin

2-Morfolino-5-amino-piridinből állítottuk elő a címben szereplő vegyületet.

HPLC-MS retenciós idő 4,1 perc (MH)+ 359.

94. példa5-Ciano-N-[4-(6-metil-benzotiazol-2-il)-fenil]-pirimidin-2-amin

2-Amino-6-metil-benzotiazolból állítottuk elő a címben szereplő vegyületet.

HPLC-MS retenciós idő 5,7 perc (MH)+ 420,5.

95. példa5-Ciano-N-(4-izopropil-2-metil-fenil)-4-fenil-pirimidin-2-amin

4-Izopropil-2-metil-anilinből állítottuk elő a címben szereplő vegyületet.

HPLC-MS retenciós idő 5,35 perc (MH)+ 329.

96. példa5-Ciano-N-(3-metán-szulfonil)-fenil-4-fenil-pirimidin-2-amin

3-(Metán-szulfonil)-anilinból állítottuk elő a címben szereplő vegyületet.

HPLC-MS retenciósi idő 4,12 perc (MH)+ 351.

97. példa

5-Ciano-N-[2-(3,5-dimetil-1-pirazolil)-3-piridinil]-4-fenil-pirimidin-2-amin

3-Amino-2-(3,5-dimetil-1-pirazolil)-piridinből állítottuk elő a címben szereplő vegyületet.

HPLC-MS retenciósi idő 5,12 perc (MH)+ 368.

98. példa

5-Ciano-N-(4-etil-fenil)-4-fenil-pirimidin-2-amin

4-Etil-anilinból állítottuk elő a címben szereplő vegyületet.

HPLC-MS retenciósi idő 4,99 perc (MH)+ 301.

99. példa

5-Ciano-N-(8-metoxi-kinol-6-il)-4-fenil-pirimidin-2-amin

6-Amino-8-metoxi-kinolinből állítottuk elő a címben szereplő vegyületet.

HPLC-MS retenciósi idő 3,96 perc (MH)+ 354.

100. példa

N-(4-n-Butoxi-fenil)-5-ciano-4-fenil-pirimidin-2-amin

4-n-Butoxi-anilinból állítottuk elő a címben szereplő vegyületet.

HPLC-MS retenciósi idő 5,19 perc (MH)+ 345,4.

101. példa

5-Ciano-N-(2-oxo-2-fenil-etil)-4-fenil-pirimidin-2-amin

2-Oxo-2-fenetil-aminból állítottuk elő a címben szereplő vegyületet.

HPLC-MS retenciósi idő 4,4 perc (MH)+ 315.

102. példa

5-Ciano-N-[3-n-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-4-fenil-pirimidin-2-amin

3-N-(4-Metil-piperazin-1-il)-propil-aminból állítottuk elő a címben szereplő vegyületet.

HPLC-MS retenciós idő 3,1 perc (MH)+ 337.

103. példa

N-(Adamant-1-il)-5-ciano-4-fenil-pirimidin-2-amin

1-Adamantán-aminból állítottuk elő a címben szereplő vegyületet.

HPLC-MS retenciós idő 6,0 perc (MH)+ 331.

104. példa

5-Ciano-N-(2-morfolino-etil)-4-fenil-pirimidin-2-amin

2-Morfolino-etil-aminból állítottuk elő a címben szereplő vegyületet.

HPLC-MS retenciós idő 3,1 perc (MH)+ 310.

105. példa

4-[4-(1-Amino-1-metil-etil)-fenil]-5-Ciano-N-[4-(1,2,4-triazol-1-il)-fenil]-pirimidin-2-amin

A 11. példa szerinti vegyületet (100 mg, 0,25 mmol) aceton/metanol (26 ml, 1:1 térfogatarány) elegyben feloldjuk és citromsavat (52,5 mg, 0,25 mmol) adunk hozzá. A kapott oldatot dietil-éterrel (20 ml) felhígítjuk, így a címben szereplő vegyületet (145 mg) kapjuk. δ H (d^6 DMSO) 10,73 (1H, bs), 9,21 (1H, s), 9,01 (1H, s), 8,20 (1H, s), 8,02 (2H, d, $\downarrow$ 8,4 Hz), 7,94 (2H, d, $\downarrow$ 8,7 Hz), 7,80 (2H, d, $\downarrow$ 7,4 Hz), 7,78 (2H, d, $\downarrow$ 8,3 Hz), 2,49 (4H, m) és 1,65 (6H, s).

Biológiai aktivitás

A következő vizsgálatokat használtuk a találmány szerinti vegyületek aktivitásának és szelektivitásának bemutatására.

A vegyületek KDR-kinázzal és az FGFR-kinázzal [FGFR2-kináz] szembeni aktivitása a következő két vizsgálatban határozható meg.

KDR-kináz és FGFR2-kináz

A rekombináns KDR-kináz és FGFr2-kináz aktivitásokat azon képességük mérésével határozzuk meg, ahogyan a [^{33}P]ATP-ről a poliglutaminsav-tirozinra (pEY) viszik át a γ -foszfátcsoportot.

A mindkét kináz esetében alkalmazott vizsgálati metodológia azonos, kivéve, hogy a KDR-kináz vizsgálatában az alkalmazott hígítószer mindenhol a 20 mM HEPES, pH 7,25, amely 2 mM MnCl_2 -t, 2 mM MnCl_2 -t, 5 mM DTT-t és 0,05%-os Brij 35-t tartalmaz, míg az FGFr2 vizsgálatban 2 mM MnCl_2 helyett 10 mM MnCl_2 -t és 2 mM MnCl_2 -t alkalmazunk.

A vizsgálatot 202 μl össztérfogatban hajtottuk végre, amely 1-10 ng kinázt, 5 $\mu\text{g/ml}$ pEY-t (4:1) (Sigma, UK), 1 μM ATP-t (~50 000 cpm [^{33}P]ATP-t tartalmaz (Amersham International, UK) (Sigma, UK) és a megfelelő koncentrációjú teszt inhibitorokat tartalmazta. A teszt inhibitorokat DMSO-ban feloldottuk és úgy adtuk az inhibitorhoz, hogy a DMSO végső koncentrációja a vizsgálatban ne lépje túl a 2 %-ot (térfogat%). A vizsgálatot a kináz hozzáadásával indítottuk el és 10 perces szobahőmérsékleten történő inkubálás után 50 μl 0,125 M EDTA-t és 10 mM ATP-t tartalmazó 20 mM HEPES, pH 7,25 hozzáadásával állítottuk le. 200 μl -es alikvot részt egy Millipore (UK) MAFC szűrőlemez tartályába adagoltunk, amely 100 μl 30 tömeg %-os triklór-ecetsavat (TCA) tartalmazott. A lemezt ezután egy megfelelő vezetékre helyeztük, és vákuumra csatlakoztattuk. A folyadék teljes eltávolítása után minden tartályt vákuumban mostunk öt térfogatnyi (100 μl /mosás) 10 tömeg/térfogat %-os TCA-val és végül két térfogatnyi (100 μl /mosás) etanollal. A szűrőlemez alját ezután lezártuk és 100 μl /tartály Ultima Gold (Beckham, UK) szcintilláló anyagot adtunk minden tartályhoz. Megfelelő szcintillációs számláló, például a Wallac Trilux vagy a Packard TopCount segítségével mértük a radioaktivitást. Az egyes inhibitorok IC_{50} értékét a négyparaméteres logisztikus egyenletre illesztett log-dózis inhibíciós görbékből nyertük.

Ebben a vizsgálatban a találmány szerinti vegyületek 1 μM körüli és ez alatti IC_{50} értékekkel, és a legaktívabb vegyületek 100 nM és ez alatti értékekkel rendelkeznek.

A találmány szerinti vegyületek szelektivitása a következő vizsgálatokban határozható meg.

p56^{lck} kináz vizsgálat

A p56^{lck} tirozin-kináz aktivitást RR-src peptid (RRLIEDNEYTARG) és [γ -³³P]ATP szubsztrátumok alkalmazásával határoztuk meg. A p56^{lck} hatására képződött ³³P-foszforilezett peptid mennyiségi meghatározását a Geissler és mtsai., (J. Biol. Chem. (1990) 265, 22255-22261) által ismertett eljárás egy adaptációjának segítségével végeztük.

Az összes vizsgálatot 20 mM HEPES-ben, pH 7,5 végeztük, amely 10 mM MgCl₂-t, 10 mM MnCl₂-t, 0,05% Brij-t, 1 μ M ATP-t (0,5 μ Ci[γ -³³P]ATP) és 0,8 mg/ml RR-src-t tartalmaz. Ehhez úgy adtuk a dimetil-szulfoxidban (DMSO) feloldott inhibitorokat, hogy a DMSO végső koncentrációja nem érte el az 1%-ot és az enzimet úgy, hogy az ATP felhasználása 10 %-nál kisebb volt. 15 perces 30 °C-on történő inkubálás után a reakciót 1/3-ad térfogatú leállító reagens (0,25 mM EDTA és 33 mM ATP vízben oldva) hozzáadásával leállítottuk. 15 μ l alikvot részt eltávolítottunk, egy P-30 jelű szűrőanyagra (Wallac, Milton Keynes, UK) cseppentettük, és egymás után 1%-os ecetsavval és ionmentesített vízzel mostuk, hogy eltávolítsuk az ATP-t. A megkötött ³³P-RR-src-t a szűrőanyag Betaplate szcintillációs számlálóban (Wallac, Milton Keynes, UK) szcintillációs számlálással határoztuk meg mennyiségileg Meltilex szcintillációs anyag (Wallac, Milton Keynes, UK) hozzáadása után.

A kapott, p56^{lck} által termelt ³³P-RR-src mennyiséggel közvetlenül arányos dpm-et használtuk a vegyületek IC₅₀ értékének meghatározására. Az IC₅₀ értéket a vegyület azon koncentrációjaként definiáljuk, amely ahhoz szükséges, hogy 50 %-kal csökkenjen a ³³P-RR-src termelése.

Ebben a vizsgálatban a találmány szerinti vegyületek 10 μ M és e feletti IC₅₀ értékekkel rendelkeznek.

Zap-70 kináz vizsgálat

A Zap-70 tirozin-kináz aktivitását a p56^{lck} esetében az előzőekben alkalmazott vizsgálaton alapuló befogási vizsgálat segítségével határoztuk meg. Az RR-src peptidet poliGlu-Tyr-rel (Sigma; Poole, UK) helyettesítettük 17 μ g/ml végső koncentrációban. A leállított reakcióelegy szűrőanyaghoz történő hozzáadása után ecetsav helyett 10 tömeg%-os triklór-ecetsavat alkalmaztunk

mosóreagensként és végül abszolút etanolos mosást is végeztünk a szcintillációs számlálás előtt. Az IC_{50} értékeket a $p56^{lck}$ vizsgálatban a fentiekben ismertetettek szerint határoztuk meg.

Ebben a vizsgálatban a találmány szerinti vegyületek $10\ \mu M$ körüli és e feletti IC_{50} értékekkel rendelkeznek.

EGFr-kináz vizsgálat

Az EGF receptor (EGFr) tirozin-kináz aktivitását a $p56^{lck}$ kináz vizsgálatához hasonló metodológia segítségével határoztuk meg, kivéve, hogy az RR-src peptidet az Amersham International plc-től (Little Chalfont, UK) vásárolt EGFr peptid szubsztrátummal helyettesítettük és a gyártó által javasolt koncentrációkat használtuk. Az IC_{50} értékeket a $p56^{lck}$ vizsgálatban fentiekben ismertetettek szerint határoztuk meg.

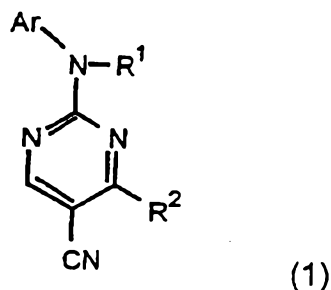
Protein-kináz C vizsgálat

A protein-kináz C-vel (PKC) szembeni inhibitor aktivitást a Sigma Chemical Company-tól (Poole, UK) vásárolt PKC és egy kereskedelemben kapható vizsgálati rendszer (Amersham International plc, Amersham, UK) segítségével határoztuk meg. Röviden, a PKC az ATP γ -foszfátjának (^{32}P) átvitelét katalizálja a PKC-ra specifikus peptiden lévő treonincsoportra. A foszforilezett peptid a foszfocellulóz papírhoz kötődik és ezután szcintillációs számlálással határozzuk meg mennyiségileg. Az inhibitor hatását vagy (i) az enzim aktivitás (IC_{50}) 50 %-os gátlásához szükséges koncentrációjaként, vagy (ii) a $10\ \mu M$ inhibitorral elért százalékos gátlásként fejezzük ki.

Ebben a vizsgálatban a találmány szerinti vegyületek $10\ \mu M$ körüli és e feletti IC_{50} értékekkel rendelkeznek.

Szabadalmi igénypontok

1. Egy (1) képletű vegyület



ahol Ar jelentése egy adott esetben helyettesített aromás vagy heteroaromás csoport;

R¹ jelentése hidrogénatom vagy egy egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport;

R² jelentése egy -X¹-R³ csoport, ahol X¹ jelentése egy közvetlen kötés vagy egy összekötő atom vagy csoport, és R³ jelentése egy adott esetben helyettesített alifás, cikloalifás, heteroalifás, heterocikloalifás, aromás vagy heteroaromás csoport;

és annak sói, szolvátjai, hidrátjai és N-oxidjai.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyület, ahol R¹ jelentése hidrogénatom.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyület, ahol R² jelentése -X¹R³ csoport, amelyben X¹ jelentése közvetlen kötés.

4. A 3. igénypont szerinti vegyület, ahol R³ jelentése egy adott esetben helyettesített aromás vagy heteroaromás csoport és a heteroaromás csoport egy vagy két gyűrű oxigén-, kén- és/vagy nitrogénatomot tartalmaz.

5. A 5. igénypont szerinti vegyület, ahol R³ jelentése fenil-, tienil-, tiazolil-, indolil- vagy piridilcsoport, amely adott esetben egy, kettő vagy három -R^{4b} vagy

-Alk(R^{4b})_m szubsztituenssel helyettesített, ahol R^{4b} jelentése halogénatom vagy egy amino- (-NH₂), helyettesített amino-, nitro-, ciano-, hidroxil- (-OH), helyettesített hidroxil-, formil-, karboxil- (CO₂H), észterezett karboxil-, tiol- (-SH), helyettesített tiol-, -COR⁵ [ahol R⁵ jelentése -Alk(R⁴)_m, aril- vagy heteroarilcsoport], -CSR⁵, -SO₃H, -SO₂R⁵, -SO₂NH₂, -SO₂NHR⁵, -SO₂N[R⁵]₂, -CONH₂, -CSNH₂, -CONHR⁵, -CSNHR⁵, -CON[R⁵]₂, -CSN[R⁵]₂, -NHSO₂H, -NHSO₂R⁵, -N[SO₂R⁵]₂, -NHSO₂NH₂, -NHSO₂NHR⁵, -NHSO₂N[R⁵]₂, -NHCOR⁵, -NHCONH₂, -NHCONHR⁵, -NHCON[R⁵]₂, -NHCSR⁵, -NHC(O)OR⁵, vagy adott esetben helyettesített cikloalifás-, hetero-cikloalifás-, aril- vagy heteroarilcsoport; Alk jelentése egyenes vagy elágazó láncú, 1-6 szénatomos alkilén-, 2-6 szénatomos alkenilén- vagy 2-6 szénatomos alkinilén-lánc, adott esetben egy, két vagy három -O- vagy -S- atommal vagy az -S(O)-, -S(O)₂- vagy -N(R⁶)- [ahol R⁶ jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó láncú, 1-6 szénatomos alkilcsoport] közül választott csoporttal megszakítva; és m értéke 0 vagy 1, 2 vagy 3 egész szám.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, ahol Ar jelentése fenil-, piridil-, indolil-, indazolil-, benzimidazolil-, benzotiazolil-, kinolil-, izokinolil- vagy benzoxazolilcsoport, amelyek mindegyike egy, két vagy három -R⁴ vagy -Alk(R⁴)_m szubsztituenssel van helyettesítve, ahol R⁴ jelentése halogénatom, vagy egy amino- (-NH₂), helyettesített amino-, nitro-, ciano-, hidroxil- (-OH), helyettesített hidroxil-, formil-, karboxil- (CO₂H), észterezett karboxil-, tiol- (-SH), helyettesített tiol-, -COR⁵ [ahol R⁵ jelentése -Alk(R⁴)_m, aril- vagy heteroarilcsoport], -CSR⁵, -SO₃H, -SO₂R⁵, -SO₂NH₂, -SO₂NHR⁵, -SO₂N[R⁵]₂, -CONH₂, -CSNH₂, -CONHR⁵, -CSNHR⁵, -CON[R⁵]₂, -CSN[R⁵]₂, -NHSO₂H, -NHSO₂R⁵, -N[SO₂R⁵]₂, -NHSO₂NH₂, -NHSO₂NHR⁵, -NHSO₂N[R⁵]₂, -NHCOR⁵, -NHCONH₂, -NHCONHR⁵, -NHCON[R⁵]₂, -NHCSR⁵, -NHC(O)OR⁵, vagy adott esetben helyettesített cikloalifás-, hetero-cikloalifás-, aril- vagy heteroarilcsoport; Alk jelentése egyenes vagy elágazó láncú, 1-6 szénatomos alkilén-, 2-6 szénatomos alkenilén- vagy 2-6 szénatomos alkinilén-lánc, adott esetben egy, két vagy három -O- vagy -S- atommal vagy -S(O)-, -S(O)₂- vagy -N(R⁶)- [ahol R⁶ jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó láncú, 1-6 szénatomos alkil-csoport] közül választott csoporttal megszakítva; és m értéke 0 vagy 1, 2 vagy 3 egész szám.

7. A 6. igénypont szerinti vegyület, ahol Ar jelentése fenilcsoport, amely egy, két vagy három $-R^4$ vagy $-Alk(R^4)_m$ szubsztituenssel van helyettesítve.

8. Az 5-7. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, ahol az $-R^4$, $-Alk(R^4)_m$, $-R^{4b}$ vagy $-Alk(R^{4b})_m$ csoportok legalább egyike egy $-X^{1a}(Alk^a)_p(NR^{7a}R^{7b})$ [ahol X^{1a} jelentése egy közvetlen kötés vagy egy összekötő atom vagy csoport, Alk^a jelentése az Alk esetében megadott, p értéke 0 vagy 1 és R^{7a} és R^{7b} , amely azonos vagy eltérő lehet, egy hidrogénatom vagy egy egyenes vagy elágazó láncú, 1-6 szénatomos alkilcsoport], $-X^{1a}(Alk^a)_pNHet^1$ [ahol $-NHet^1$ jelentése egy adott esetben helyettesített 3-7 szénatomos cikloaminocsoport, amely adott esetben egy vagy több -O- vagy -S- atomot vagy $-N(R^6)$ -csoportot tartalmaz, ahol R^6 jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó láncú, 1-6 szénatomos alkilcsoport] vagy $-X^{1a}(Alk^a)_pAr^2$ képletű csoport (ahol Ar^2 jelentése egy nitrogénatomot tartalmazó heteroaromás csoport).

9. 5-Ciano-4-fenil-N-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-pirimidin-2-amin;
 5-ciano-N-[4-(2-imidazol-1-il-etil)-fenil]-4-(4-metoxi-karbonil-fenil)-pirimidin-2-amin;
 5-ciano-4-(4-hidroxi-metil-fenil)-N-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-pirimidin-2-amin;
 5-ciano-4-[(4-N,N-dietil-amino-metil)-fenil]-N-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-pirimidin-2-amin;
 5-ciano-4-[2-(3(R)-dimetil-amino-pirrolidin-1-il)-piridin-5-il]-N-(indazol-5-il)-pirimidin-2-amin;
 4-[4-(1-amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-(indazol-5-il)-pirimidin-2-amin;
 4-[4-(1-amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-pirimidin-2-amin;
 5-ciano-N-[4-(2-N,N-dietil-amino-etil-amino-karboxi)-fenil]-4-fenil-pirimidin-2-amin;
 5-ciano-4-fenil-N-{4-[2-(2-etil-imidiazol-1-il)-etil]-fenil}-pirimidin-2-amin;
 4-[4-(1-amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-4-(1,2,3-triazol-1-il)-fenil]-pirimidin-2-amin;
 4-[4-(1-amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-{4-[2-(2-etil-imidazol-1-il)-etil]-fenil}-pirimidin-2-amin;
 N-[3-(5-ciano-4-tiofen-2-il-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-4-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-benzamid;

4-[3-(1-amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-{4-[2-(2-metil-imidazol-1-il)-etil]-fenil}-
pirimidin-2-amino;

5-ciano-4-[4-(imidazol-1-il)-metil]-fenil-N-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-pirimidin-2-amino;
és ezek sói, szolvátjai, hidrátjai és N-oxidjai.

10. 4-[4-(1-Amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-[4-(1,2,4-triazol-1-il)-fenil]-
pirimidin-2-amin;

5-ciano-N-[4-(1,2,4-triazol-1-il)-fenil]-4-[4-(1-dimetil-amino-1-metil-etil)-fenil]-
pirimidin-2-amin;

4-[4-(1-amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-(4-fluor-fenil)-pirimidin-2-amin;

4-[4-(1-amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-{4-[2-piperidin-1-il-etil]-fenil}-pirimidin-2-
amin;

4-[4-(1-amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-{4-[2-imidazol-1-il-etil]-fenil}-pirimidin-2-
amin;

4-[4-(1-amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-{4-[2-morfolino-etil]-fenil}-pirimidin-2-
amin;

4-[4-(1-amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-[3-(2-morfolino-etil)-fenil]-pirimidin-2-
amin;

5-ciano-4-[4-(1-metil-1-pirrolidin-1-il-etil)-fenil]-N-(4-fluor-fenil)-pirimidin-2-amin;

5-ciano-4-{2-([2-(diethyl-amino)-etil]-amino)-piridin-5-il}-N-(4-fluor-fenil)-pirimidin-2-
amin;

4-[4-(1-amino-1-metil-etil)-fenil]-5-ciano-N-(3-fluor-fenil)-pirimidin-2-amin;

és ezek sói, szolvátjai, hidrátjai és N-oxidjai.

11. Gyógyászati készítmény, amely egy, az 1-10. igénypontok bármelyike
szerinti vegyületet tartalmaz egy vagy több gyógyászatilag elfogadható
hordozóanyaggal, kötőanyaggal vagy hígítószerrel együtt.

86 oldal rajz nélkül
hl

A meghatalmazott
F. S. J. Cs.
GÖDÖLLE, KÉKES, MÉSZÁROS & SZABÓ
Szabadalmi és Védjegy Iroda
1024 Budapest, Keleti Károly u. 13/A
Frankné dr. Machytka Daisy
szabadalmi ügyvivő