

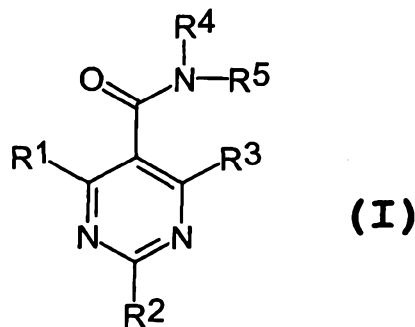
## KIVONAT

## KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

**2,4-Diszubsztituált-5-pirimidinkarboxamid-származékok**

mint KCNQ káliumcsatorna modulátorok és ezeket  
tartalmazó gyógyszerkészítmények és előállításuk

A találmány tárgyát



általános képletű 2,4-diszubsztituált-5-pirimidinkarboxamid-származékok — ahol

R<sup>1</sup> hidrogén-, halogénatom, alkil-, fenil-, fenil-alkil-, heterociklil-, heterociklil-metil-, ciano-csoport, -OR, -NRR, -NRNCOR általános képletű vagy trifluor-metil-csoport;

R<sup>2</sup> halogénatom, alkil-, cikloalkil-, fenil-, fenil-alkil-, heterociklil-, heterociklil-metil-, ciano-csoport, -OR, -NRR, -NRNCOR vagy -S-R általános képletű csoport;

R<sup>3</sup> hidrogén-, halogénatom vagy alkilcsoport;

R<sup>4</sup> metil- vagy toluil-csoport;

R<sup>5</sup> hidrogénatom, alkil-, cikloalkil-, fenil-, fenil-alkil-, heterociklil- vagy heterocikli-metil-csoport —

a KCNQ káliumcsatornák modulálására reagáló rendellenességek kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására való alkalmazása és ilyen gyógyszerkészítmények képezik.

AL



## 2,4-Diszubsztituált-5-pirimidinkarboxamid-származékok

mint KCNQ káliumcsatorna modulátorok és ezeket  
tartalmazó gyógyszerkészítmények és KÖZZÉTETELI PÉLDÁNY  
előadításuk

A találmány tárgyát olyan 2,4-diszubsztituált-5-pirimidin-karboxamid-származékoknak a káliumcsatornák modulálására reagáló rendellenességek kezelésére való alkalmazása képezi, amelyek a KCNQ káliumcsatorna modulátorai. A találmány eljárást kínál olyan rendellenességek kezelésére, amelyek reagálnak a KCNQ kálium-csatornák modulálására, az eljárás pedig abból áll, hogy az ilyen kezelésre szoruló emlősnek egy 2,4-diszubsztituált-5-pirimidin-karboxamid-származék terápiásan hatásos mennyiségét adjuk be.

A káliumcsatornákat tekintik az ioncsatornák legváltozékonyabb csoportjának és ezeknek kritikus szerepük van a sejt funkcióban. Ez bebizonyosodott a neuronokban, ahol a káliumcsatornák felelősek, legalább is részben, a sejt izgathatóság meghatározásáért azzal, hogy hozzájárulnak a depolarizálódást követő membrán repolarizációhoz, a nyugvó membrán potenciálhoz és a neurotranszmitter felszabadulás szabályozásáért. Az M-áramot már régen leírták elektrofiziológiai adatrögzítési eljárásokkal és farmakológiával, mint az uralkodó vezetőképességet a neuronális izgathatóság szabályozásában. Az M-áramok kis molekulák által történő farmakológiai aktiválása vagy elnyomása mélyreható hatásokat fejthet ki a neuronális izgathatóság szabályozásában. A közelmúltban Wang és munkatársai [Science, 282, 1890-1893 (1998)] arról számoltak be, hogy a KCNQ2 és a KCNQ3 káliumcsatornák együttese a neuronokban alapját képezi a természetes M-áramok egy bizonyos típusának.

A KCNQ csatorna(ák), különösen a KCNQ2 vagy KCNQ3 csator-

na(ák), a megváltozott vagy vad típus, aktiválása vagy kinyitása hasznosnak bizonyulhat a neuronok hiperpolarizációjának növelésénél, ilyen módon védelmet nyújtva a migrénes rohammal egyidejűleg jelentkező abnormális kipirulás ellen. A találmány megoldást kínál a neuronoknál egyidejűleg jelentkező és a migrénes fejfájással kapcsolatos abnormális kipirulási problémájára, azt bizonyítva, hogy a KCNQ káliumcsatornák modulátorai, különösen a nyitói növelik a neuronok hiperpolarizációját, amely védelmet nyújt a neuronoknak a migrénes rohamokkal egyidejűleg jelentkező abnormális kipirulásával szemben.

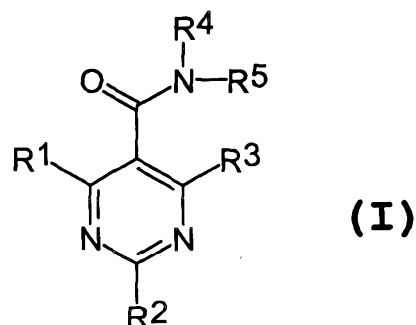
Bár a migréntől szenvedők körében változik a tünetek sémája, a migrén súlyossága azt igazolja, hogy az esetek nagy többségében szükség van erőteljes, ám biztonságos és hatásos kezelésekre és gyógyításra. A szakterületen szükség van olyan hatóanyagokra, amelyek alkalmazhatók a migrén (és az ahhoz hasonló és mechanizmusukban azzal kapcsolatos betegségek) leküzdésére és annak enyhítésére, valamint a migrén előfordulásának megakadályozására. Ugyancsak szükség van migrén-elleni hatóanyagokra, amelyek hatásosan kezelik az akut migrént, valamint a migrénes roham előjel fázisát. Így, a szakterületen az a világos cél, hogy új, biztonságos, nem toxikus és hatásos migrén-elleni vegyületeket fedezzenek fel, amelyek hatóanyagokként, és migrén elleni gyógyszerkészítményekként és kezelésként alkalmazhatók.

Mivel a migrén a lakosság nagy százalékát kínozza, szükség van olyan vegyületek és hatóanyagok felfedezésére, amelyek hasznosak a terápiában és a kezelésnél, és gyógyszerkészítmények komponenseiként szolgálnak, a migrénes fejfájás okozta fájdalom és kellemetlenség, valamint a migrén egyéb tüneteinek csökkenté-

sére, enyhítésére vagy csillapítására. A találmány kielégíti ezt az igényt, olyan vegyületeket kínálva, amelyek funkciójuk szerint kinyitják a káliumcsatorna proteinek KCNQ családját, hogy azok migrén-elleni szerekként vagy hatóanyagokként szolgáljanak, és gyógyszerkészítményt nyújtsanak a migrén fentebb említett kezelésére.

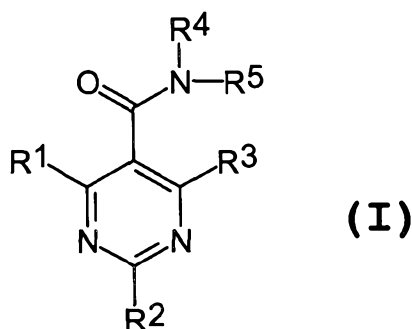
Bucker és munkatársai számos szubsztituált 5-pirimidin-karboxil-vegyületet neuroleptikus szerként ismertettek, az USP 4,250,178 számú szabadalmi iratban (1981. február 10.). Suto és munkatársai az USP 5,811,428 számú szabadalmi iratban (1998. szeptember 22.) eljárást ismertetnek gyulladásozó állapot, így immungyulladásos és autoimmun betegségek kezelésére, amelynek során egy ilyen kezelésre szoruló melegvérű állatot pirimidinkarboxamid-származékokkal kezelnek. Suto és munkatársai az USP 5,852,028 (1998. december 22.) és az USP 5,935,966 (1999. augusztus 10.) számú szabadalmi iratokban szubsztituált pirimidin-karboxilátokat is ismertetnek, mint gyulladás elleni hatóanyagokat, amelyek hasznosak az immungyulladásos és autoimmun betegségek megelőzésére és/vagy kezelésére. Így, a szakterületen megjelent ezen vegyületek és a szabadalmi iratokban leírt alkalmazások eltérnek a találmány újszerű alkalmazásától.

Eljárást nyújtunk olyan rendellenességek kezelésére, amelyek reagálnak a KCNQ káliumcsatornák modulálásra, terápiásan hatékony mennyiséget beadva az ilyen kezelésre szoruló emlősnek egy



általános képletű 2,4-diszubsztituált-5-pirimidinkarboxamid-származékból, amely képletben  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , és  $R^5$  jelentése az alábbiakban megadott. A találmány olyan gyógyszerkészítményeket is nyújt, amelyek a KCNQ káliumcsatornák nyitóit vagy aktivátorait tartalmazzák, valamint eljárást kínál olyan rendellenességek, például a migrén kezelésére, amelyek érzékenyek a KCNQ káliumcsatornák nyitási aktivitásra.

A találmány eljárást nyújt a KCNQ káliumcsatorna polipeptideivel, különösen a humán KCNQ káliumcsatorna polipeptideivel kapcsolatos rendellenességek kezelésére vagy enyhítésére, amelyek speciális szerepet játszanak egy migrénes roham csökkentésénél vagy enyhítésénél, az eljárás pedig abból áll, hogy egy szokásos hatásfokozóval, vivőanyaggal vagy hígítószerrel társítva, terápiásan hatékony mennyiséget adunk be egy



általános képletű vegyületből, amely képletben

$R^1$  jelentése az alábbiak közül választható csoport: hidrogén-, halogénatom, 1-8 szénatomos alkil-, fenil-, fenil-alkil-, 3-6 szénatomos heterociklikus, 3-6 szénatomos heterociklikus-(metil)-, ciano-csoport, -OR, -NRR, -NRNCOR általános képletű csoport vagy trifluor-metil-csoport;

$R^2$  jelentése az alábbiak közül választható csoport: halogénatom,



1-8 szénatomos alkil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, fenil-, fenil-alkil-, 3-6 szénatomos heterociklikus, 3-6 szénatomos heterociklikus-(metil)-, ciano-csoport, -OR, -NRR, -NRNCOR vagy -S-R általános képletű csoport;

R<sup>3</sup> jelentése az alábbiak közül választható csoport: hidrogén-, halogénatom vagy 1-8 szénatomos alkilcsoport;

R<sup>4</sup> jelentése az alábbiak közül választható csoport: metil- vagy toluil-csoport;

R<sup>5</sup> jelentése az alábbiak közül választható csoport: hidrogénatom, 1-8 szénatomos alkil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, fenil-, fenil-alkil-, 3-6 szénatomos heterociklikus vagy 3-6 szénatomos heterociklikus-(metil)-csoport;

és ahol R mindegyik előfordulása az alábbiak közül függetlenül választható csoport: 1-8 szénatomos alkil-, 3-7 szénatomos alkinil-, fenil-, fenil-alkil-, 3-6 szénatomos heterociklikus és 3-6 szénatomos heterociklikus-(metil)-csoport.

Az „1-4 szénatomos alkilcsoport” és „1-8 szénatomos alkilcsoport” kifejezés az itt használt értelemben és az igénypontokban, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoportot jelent, amely 1-8 szénatomot tartalmaz, ilyen a metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, szek-butil-, izobutil-, terc-butil-, pentil-, izopentil-, amil-, hexil-, izohexil-csoport és hasonló. Előnyösen ezek a csoportok 1-4 szénatomot tartalmaznak. A „3-7 szénatomos cikloalkilcsoport” kifejezés szénatomokból álló ciklikus gyűrűrendszerrel jelent, ilyen a ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil- és cikloheptil-gyűrű. A „3-7 szénatomos alkinilcsoport” kifejezés egyenes vagy elágazó láncú alkinilcsoportot



jelent, amely 3-7 szénatomos tartalmaz, ilyen a 2-propin-1-il-, 4-pentin-1-il-, 2-butin-1-il-, 2-metil-3-butin-2-il-, 3-butin-2-il-csoport és hasonló. A „halogénatom” kifejezés bróm-, klór-, jód- és fluoratomot jelent. A „fenil-alkil-csoport” kifejezés egyenes vagy elágazó láncú, 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent, amely egy aromás fenilcsoportot tartalmaz, ilyen a fenil-metil-, fenil-etil-, fenil-butil-csoport és hasonló. A „3-6 szénatomos heterociklikus csoport” kifejezés heterociklikus gyűrű-rendszert jelent, amely 3-6 szénatomos és egy vagy több heteroatomot tartalmaz, ilyen a pirrolil-, furil-, tienil-, imidazolil-, oxazolil-, tiazolil-, pirazolil-, pirrolidinil-, piridil-, pirimidinil-, purinil-csoport és hasonló.

A találmány szerinti eljárásban a „terápiásan hatékony mennyiség” kifejezés az eljárás mindegyik hatóanyagának összes mennyiségét jelenti, amely elegendő a beteg állapotának jelentős javítására, vagyis enyhíti vagy gyógyítja azokat az állapotokat, amelyek reagálnak a KCNQ káliumcsatornák modulálására. Amikor a kifejezést egyedi, egymagában beadott hatóanyagra vonatkoztatjuk, a kifejezés egyedül erre az alkotórészre vonatkozik. Amikor a kifejezést egy kombinációs gyógyszerkészítményre vonatkoztatjuk, a kifejezés azoknak a hatóanyagoknak kombinált mennyiségeire vonatkozik, amelyek a terápiás hatást eredményezik, akár kombinációban, sorozatban, akár egyidejűleg adjuk be ezeket. A „KCNQ” kifejezés az itt és az igénypontokban használt értelemben a KCNQ2, KCNQ3, KCNQ4 és KCNQ5 káliumcsatorna polipeptidek és a különféle egyedi családtagok heteromultimereinek a családját jelenti, amelyek magukba foglalják, de nem korlátozódnak a



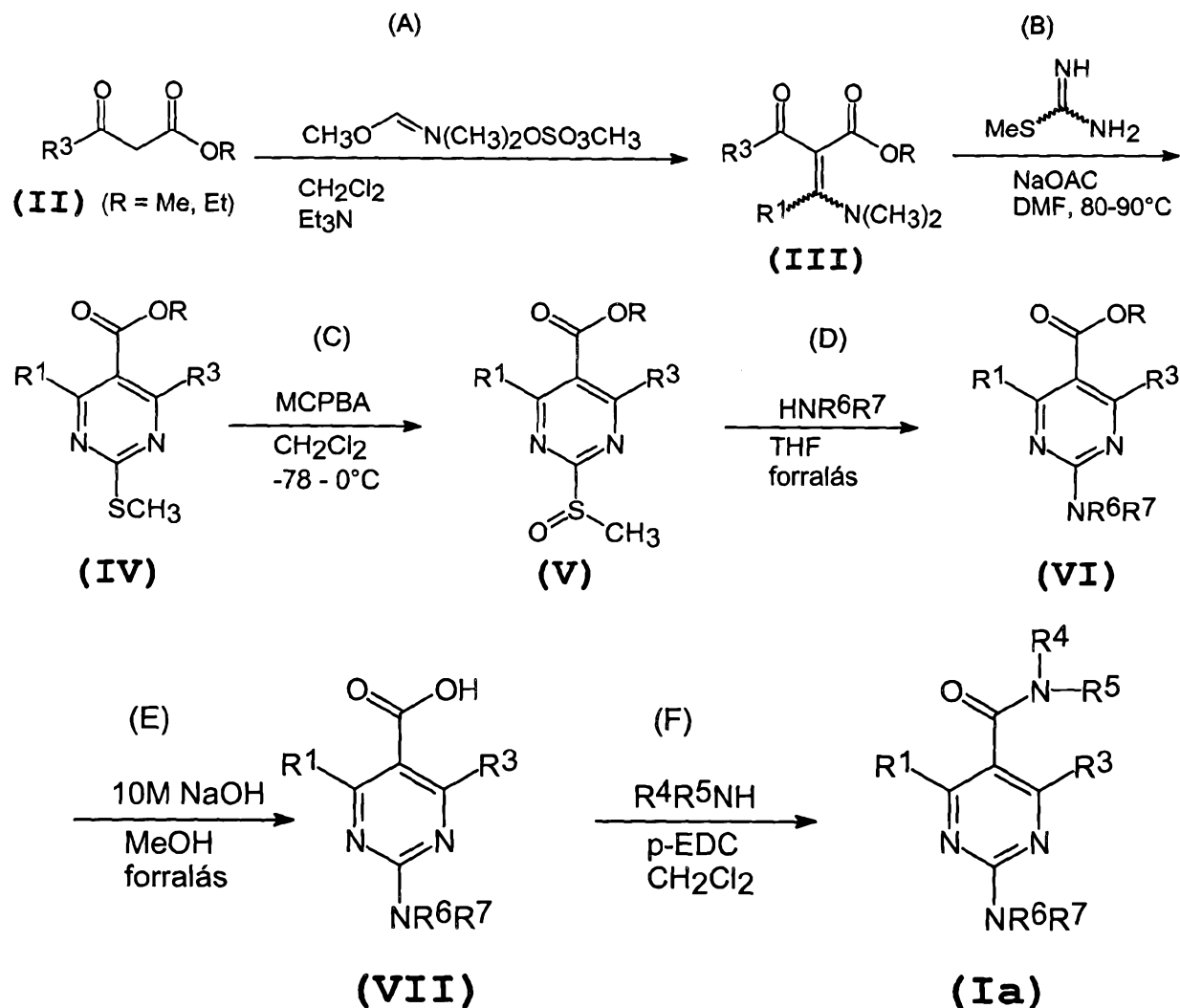
KCNQ2/3-ra, KCNQ2/5-re és KCNQ3/5-re. A „kezelni, kezelés” kifejezések az itt és az igénypontokban használt értelemben azoknak a betegségeknek és/vagy tüneteknek a megakadályozását, enyhítését vagy csökkentését jelentik, amelyek kapcsolatban állnak a celluláris membrán polarizáció diszfunkciójával, és a humán KCNQ2, KCNQ3, KCNQ4 és KCNQ5 káliumcsatorna polipeptidek vezetőképességével, és különösen vonatkozik ez a migrénre és/vagy tüneteire, amelyek megelőznek egy teljesen elhatalmasodó migrénes rohamot.

A találmány eljárást kínál azoknak a rendellenességeknek a kezelésére, amelyek reagálnak a KCNQ káliumcsatornák modulálására, a kezelés pedig abból áll, hogy egy ilyen kezelésre szoruló emlosnek terápiásan hatékony mennyiséget adunk be egy 2,4-diszubsztituált-5-pirimidinkarboxamid-származékból. Suto és munkatársai az USP 5,811,428 számú szabadalmi iratban (1998. szeptember 22.) ismertetnek eljárásokat a 2,4-diszubsztituált-5-pirimidinkarboxamid-származékok előállítására.

Az (I) általános képletű vegyületek előállítására alkalmazott általános eljárásokat az 1-7. reakcióvázlatokban írjuk le és a példákban szemléltetjük. A leírt eljárások ésszerű változatai, amelyek nyilvánvalók a szakterületen járatosak előtt, szándékaink szerint a találmány oltalmi körébe tartoznak.

Az (Ia) általános képletű 2-amino-piridin-5-karboxamidszármazékok a (II) általános képletű  $\beta$ -keto-észterekből állíthatók elő az alábbi 1. reakcióvázlat általános eljárását követve.

## 1. reakcióvázlat



Az 1. reakcióvázlat „A” lépése mutatja be a (III) általános képletű enaminon intermedier előállítását, amely képletben R jelentése metilcsoport. A (III) általános képletű intermedierek előállításánál alkalmazott eljárás a következő előállítással írható le. 18,8 mmol, (II) általános képletű megfelelő metil-(3-oxo-propionát) intermedier (R = metilcsoport) és 5,0 g (25,1 mmol) dimetil-formamid/dimetil-szulfát adduktum — ez úgy készült, hogy 1,05 mol dimetil-formamidot és 1,0 mol dimetil-szulfátot 4 órán át 40 °C-on reagáltatunk — 30 ml metilén-dikloriddal készült oldatához 0 °C-on hozzáadunk 3,8 ml (27,3 mmol)

triethyl-amint. A reakcióelegyet 16 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük és ezután egymás után 10 %-os borkősav-oldattal és vízzel mossuk, és ezután a szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és a szűrletet vákuumban betöményítjük. Az izolált nyers terméket szilikagélen flash-kromatográfiával (1:2, hexán/etil-acetát) tisztítva nyerjük a **(III)** általános képletű (R = metilcsoport) enamion intermediert.

Az 1. reakcióvázlat „B” lépése mutatja be a 2-(metil-tio)-pirimidin-5-karbonsav-metil-észter, a **(IV)** általános képletű intermedier előállítását, amely képletben R jelentése metilcsoport. A **(IV)** általános képletű intermedierek előállításánál alkalmazott eljárás az alábbi előállítással írható le. 1,85 g (6,66 mmol) 2-metil-izotiokarbamid és 2,28 g (27,75 mmol) nátrium-acetát 20 ml dimetil-formamiddal készült elegyéhez hozzáadunk 11,1 mmol **(III)** általános képletű enamion intermediert (R = metilcsoport). A reakcióelegyet 16 órán át 80-90 °C-on melegítjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük és vízzel hígítjuk. A kicsapódott fehéres, szilárd anyagot szűrőre gyűjtve nyerjük a **(IV)** általános képletű intermediert.

Az 1. reakcióvázlat „C” lépése mutatja be egy 2-(metil-szulfenil)-pirimidin-5-karbonsav-metil-észter, az **(V)** általános képletű (ahol R jelentése metilcsoport) intermedier előállítását. Az **(V)** általános képletű intermedierek előállításánál alkalmazott eljárás az alábbi előállítással írható le. 5,63 mmol **(IV)** általános képletű intermedier 30 ml metilén-dikloriddal készült oldatához -78 °C-on hozzáadunk 1,17 g (6,76 mmol) 3-klórperoxi-benzoésavat. A reakcióelegyet 3 órán át jégfürdőn kevertetjük. A reakcióelegyet ezután egymás után telített nátrium-



-hidrogén-karbonát-oldattal és nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és a szűrletet vákuumban betöményítve nyerjük az (V) általános képletű intermediert.

Az 1. reakcióvázlat „D” lépése mutatja be egy 2-(szubsztituált-amino)-pirimidin-5-karbonsav-metil-észter, a (VI) általános képletű (ahol R jelentése metilcsoport) intermedier előállítását. A (VI) általános képletű intermedierek előállításánál alkalmazott eljárás az alábbi előállítással írható le. 1,41 mmol (V) általános képletű intermedier 3 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához hozzáadunk 2,83 mmol  $\text{HNR}^6\text{R}^7$  általános képletű, megfelelő primer vagy szekunder amint. A reakcióelegyet 3 órán át visszafolyató hűtő alatt melegítjük. Az oldószert és a fölös amint vákuumban ledesztilláljuk. A kapott maradékot telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mosva nyerjük a (VI) általános képletű intermediert.

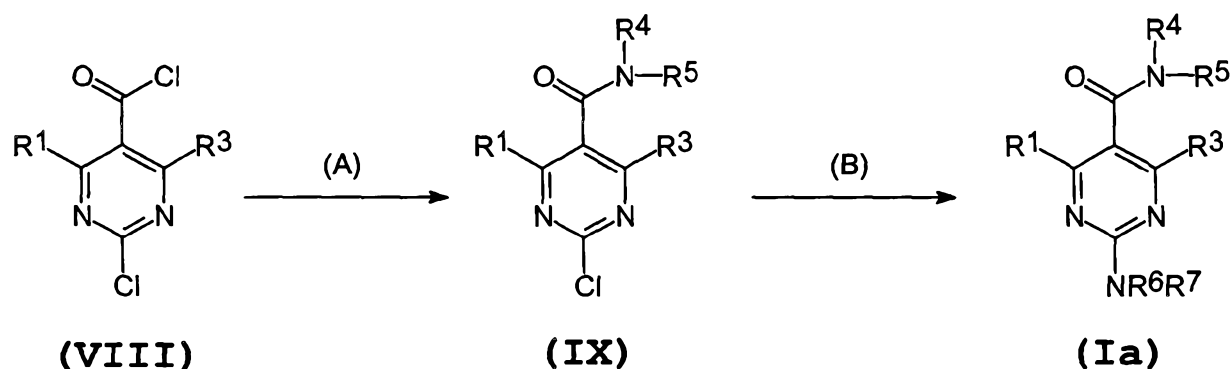
Az 1. reakcióvázlat „E” lépése mutatja be egy 2-(szubsztituált-amino)-pirimidin-5-karbonsav, a (VII) általános képletű intermedier előállítását. A (VII) általános képletű intermedierek előállításánál alkalmazott eljárás az alábbi előállítással írható le. 0,68 mmol (VI) általános képletű intermedier 5 ml 10 M nátrium-hidroxid-oldattal és 5 ml metanollal készült oldatát 3 órán át visszafolyató hűtő alatt melegítjük. Az oldószereket vákuumban ledesztilláljuk. A kapott vizes maradékot 1 M sósavoldattal 7-es pH-ra semlegesítjük. A (VII) általános képletű karbonsav-intermediert szilárd anyagként gyűjtjük össze.

Az 1. reakcióvázlat „F” lépése mutatja be egy (Ia) általános képletű 2-(szubsztituált-amino)-pirimidin-5-karboxamid vegyület

előállítását. Az **(Ia)** általános képletű vegyület az alábbiak szerint állítható elő: 0,08 mmol **(VII)** általános képletű intermedier 2 ml metilén-dikloriddal készült oldatához hozzáadunk polimer hordozón lévő 457 mg (0,64 mmol) 1-[3-(dimetil-amino)-propil]-3-etil-karbodiimid gyantát és 0,16 mmol  $\text{HNR}^4\text{R}^5$  általános képletű primer vagy szekunder amint. A reakcióelegyet 16 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük. A gyantát leszűrjük és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A kapott maradékot preparatív HPLC-vel tisztítva TFA sóként izolált formában nyerjük az **(Ia)** általános képletű vegyületet. Az 1-18. példák vegyületeit a fenti 1. reakcióvázlatban leírt A-F lépések általános eljárásait követve állítjuk elő.

Az **(Ia)** általános képletű 2-(szubsztituált-amino)-pirimidin-5-karboxamid-származékok a **(VIII)** általános képletű 2-klór-pirimidin-5-karbonil-kloridból állíthatók elő, a 2. reakcióvázlatban leírt általános eljárásokat követve.

## 2. reakcióvázlat



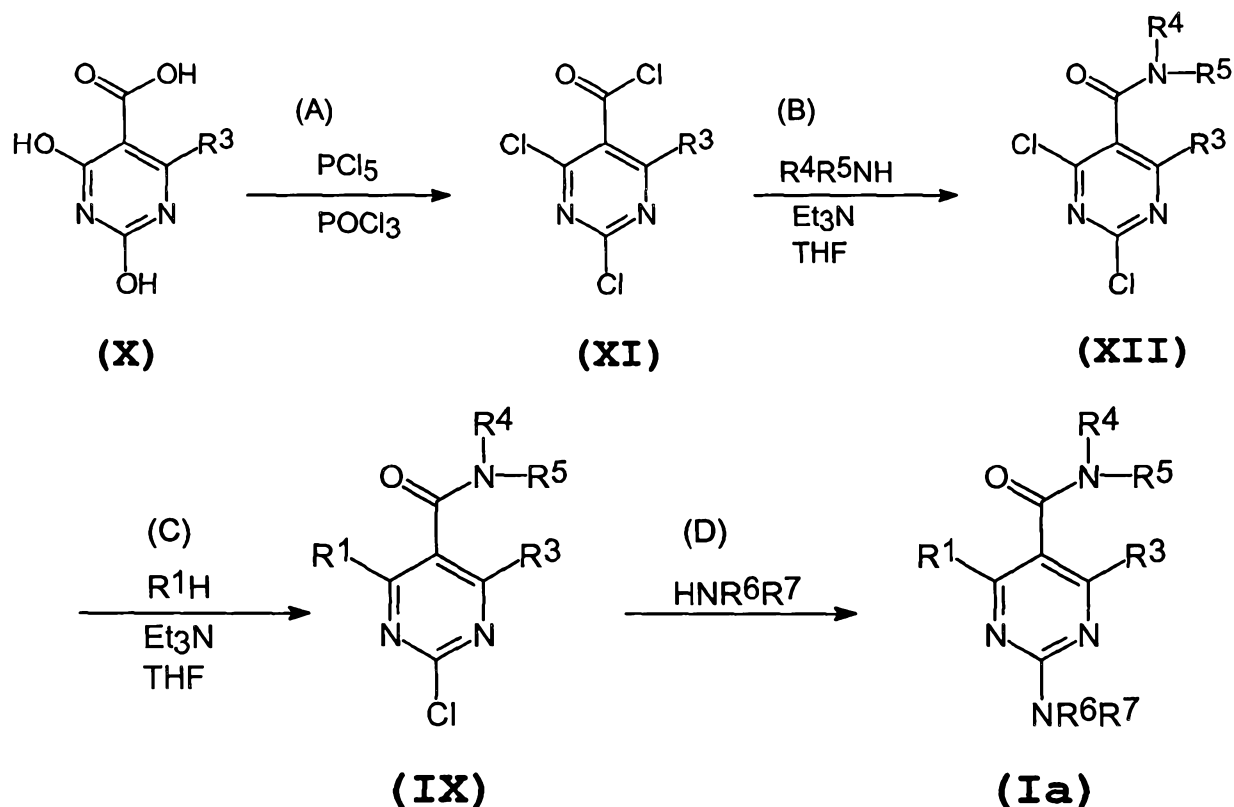
(A)  $\text{R}^4\text{R}^5\text{NH}$ , telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat, metilén-diklorid, (B)  $\text{NHR}^6\text{R}^7$ , kálium-karbonát, metilén-diklorid.

A 2. reakcióvázlat „A” lépése mutatja be a **(IX)** általános képletű intermedierek előállítását, 3 mol **(VIII)** általános képletű 2-klór-pirimidin-5-karbonil-klorid 5 ml metilén-diklo-

riddal készült oldatának 5 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 3,3 mmol  $R^4R^5NH$  általános képletű, megfelelő primer vagy szekunder aminnal végzett reagáltatásával. A reakcióelegyet 3 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük. A **(IX)** általános képletű kivált, szilárd anyagot szűrőre gyűjtjük és ezután 10-15 ml acetonitrilben oldjuk. A kapott oldathoz hozzáadunk 0,62 g (4,5 mmol) kálium-karbonátot és 6 mmol  $HNR^6R^7$  általános képletű amint. A reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten kevertetjük. A szervetlen sókat kiszűrjük és a szűrletet betöményítve nyerjük az **(Ia)** általános képletű vegyületet. A 19-30. példák szerinti vegyületeket a fenti 2. reakcióvázlatban leírt általános eljárásokkal állítjuk elő.

A 3. reakcióvázlat mutatja be egy **(X)** általános képletű 2,4-dihidroxi-pirimidin-5-karbonsav átalakítását egy **(Ia)** általános képletű 2-(szubsztituált-amino)-pirimidin-5-karboxamid-származékká.

### 3. reakcióvázlat





A 3. reakcióvázlat „A” lépése mutatja be egy 2,4-dihidroxi-pirimidin-5-karbonsav átalakítását egy 2,4-diklór-pirimidin-5-karbonil-kloriddá, amely úgy végezhető el, hogy 0,128 mol (**X**) általános képletű 2,4-dihidroxi-pirimidin-5-karbonsav 700 ml foszforil-kloriddal készült szuszpenzióját 11 órán át visszafolyató hűtő alatt melegítjük. A reakcióelegyet ezután 23 °C-ra hűtjük, foszfor(V)-kloriddal reagáltatjuk, és csökkentett nyomáson betöményítve sűrű szirupot nyerünk. Az illékony foszfor-származékok nyomait 2x250 ml toluollal végzett ledesztillálásával sűrű szirupként nyerjük a (**XI**) általános képletű intermediert [Stogryn, Med. Chem., 15(2) 200-201, (1972)]. A (**XI**) általános képletű nyers intermediert ezután további tisztítás nélkül használjuk fel a „B” lépésben.

A 3. reakcióvázlat „B” lépése mutatja be egy (**XII**) általános képletű 2,4-diklór-pirimidin-5-karboxamid-származék előállítását. 0,047 mol (**XI**) általános képletű, nyers 2,4-diklór-pirimidin-5-karbonil-klorid-származékot 200 ml tetrahidrofuránnal hígítunk, az oldatot -78 °C-ra hűtjük, ezután egy adagban 20 ml (0,142 mol) trietil-amint adunk hozzá. A nyers elegyet cseppenként egy ekvivalens (0,047 mol)  $R^4R^5NH$  általános képletű, megfelelő aminnal reagáltatjuk, 1 órán át kevertetjük, 200 ml 0,5 M sósavoldattal hígítjuk, és ezután etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és a szűrletet vákuumban betöményítve nyerjük a (**XII**) általános képletű, nyers 2,4-diklór-pirimidin-5-karboxamid-származékot. A (**XII**) általános képletű nyers termék oldószer elegyből, például tetrahidrofurán/hexán elegyből végzett átkristályosításával nyerjük a (**XII**) általános képletű, tiszta 2,4-diklór-pirimidin-5-karboxamid-származékot.



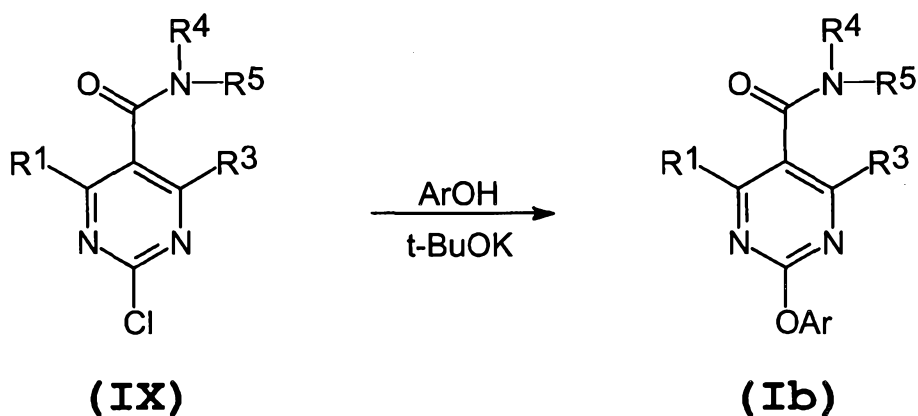
A 3. reakcióvázlat „C” lépése mutatja be egy 2-klór-4-(szubsztituált-amino)-pirimidin-5-karboxamid-származék előállítását a megfelelő 2,4-diklór-pirimidin-5-karboxamid-származékból. A 2,4-diklór-pirimidin-5-karboxamid-származékokat egy  $R^1H$  általános képletű (amely képletben  $R^1$  jelenti az amin diszubsztituált nitrogénatomját) aminnal egy alkalmas oldószerben, például tetrahidrofuranban reagáltatjuk, egy bázis, például trietil-amin jelenlétében, és feldolgozás után így nyerjük a **(IX)** általános képletű intermediert.

A **(IX)** általános képletű intermedier ezután egy  $HNR^6R^7$  általános képletű, megfelelő aminnal reagáltatható, és így nyerjük az **(Ia)** általános képletű vegyületet. Amikor a  $HNR^6R^7$  általános képletű vegyület ammónia, az alábbi eljárás alkalmazható. 1,56 mmol **(IX)** általános képletű intermedier 25 ml 1-metil-2-pirrolidinonnal készült oldatát  $0\text{ }^\circ\text{C}$ -ra hűtjük és egy acél bombában ammóniagázzal telítjük. Az acél bombát lezárjuk és 24 órán át  $120\text{ }^\circ\text{C}$ -on melegítjük.  $23\text{ }^\circ\text{C}$ -ra történt hűtés után, az elegyet vízzel hígítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és a szűrletet vákuumban betöményítjük. A maradékot dietil-éterrel eldörzsöljük és szűrőre gyűjtve szilárd anyagként nyerjük az **(Ia)** általános képletű (ahol  $R^6$  és  $R^7$  jelentése hidrogénatom) vegyületet. Más módszer szerint, az **(Ia)** általános képletű vegyületek a alábbi eljárás szerint úgy állíthatók elő, hogy a **(IX)** általános képletű intermediert  $HNR^6R^7$  általános képletű (ahol mind  $R^6$ , mind  $R^7$  jelentése hidrogénatomtól eltérő) aminokkal reagáltatjuk. 0,025 mmol **(IX)** általános képletű intermedier 0.5 ml 1-metil-2-pirrolidinonnal készült oldatához hozzáadunk 0,125 ml-t (0,125 mmol, 5 ekvivalens), a  $HNR^6R^7$  általános

képletű amin-származék 1-metil-2-pirrolidinonnal készült 1,0 M oldatból. A kapott elegyet 18 órán át 100-135 °C-on melegítjük. A nyers elegyet HPLC-vel tisztítjuk (Primesphere C18, 21,1 mm × 100 mm oszlop, mozgó fázis: A 10/90 acetonitril/víz, + 5 mmol ammónium-acetát, B 90/10 acetonitril/víz + 5 mmol ammónium-acetát, gradiens: 40 %- 0 % A, 5 percen át, detektor: UV, 220 nM, áramlási sebesség: 20,0 ml/perc. A minták tisztaságát LCMS:HPLC-vel elemezzük (Luna C8, 5 μ, 4,6 mm × 30 mm oszlop, mozgó fázis: A 10/90 acetonitril/víz, + 5 mmol ammónium-acetát, B 90/10 acetonitril/víz + 5 mmol ammónium-acetát, gradiens: 100 % - 0 % A 4 percen át, detektor: UV, 250 nM, áramlási sebesség: 4,0 ml/perc, vagy Primesphere C18-HC, 4,6 mm × 30 mm oszlop, mozgó fázis: A 10/90 acetonitril/víz + 5 mmol ammónium-acetát, B 90/10 acetonitril/víz + 5 mmol ammónium-acetát, gradiens: 100 %! - 0 % A 3 percen át, detektor: UV, 250 nM, áramlási sebesség: 4,0 ml/perc.

Az **(Ib)** általános képletű 2-ariloxi-pirimidin-5-karboxamid-származékok úgy állíthatók elő, hogy a **(IX)** általános képletű intermediert a 4. reakcióvázlatban ismertetett módon egy megfelelő fenol-származék káliumsójjával reagáltatjuk.

#### 4. reakcióvázlat

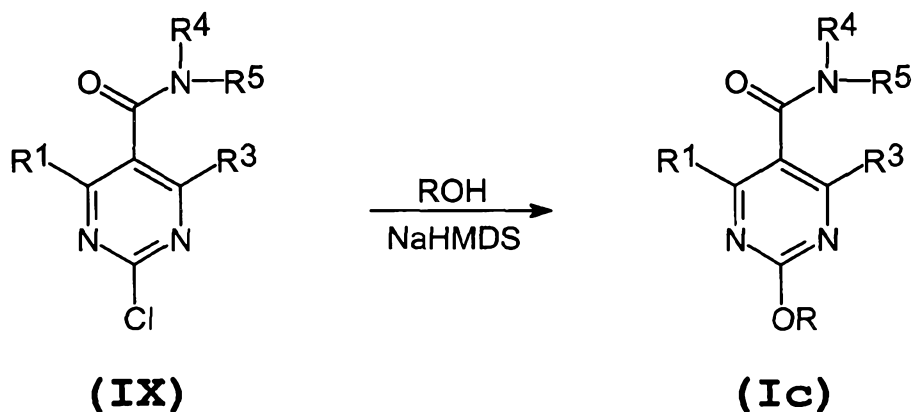


0,025 mmol **(IX)** általános képletű intermedier 0,5 ml 1-metil-2-pirrolidinonnal készült oldatához egymás után hozzáadunk

0,125 ml-t (0,125 mmol, 5 ekvivalens) az ArOH általános képletű, megfelelő fenol-származék 1-metil-2-pirrolidininnal készült 1,0 M oldatából és 0,125 ml-t (0,125 mmol, 5 ekvivalens) kálium-terc-butoxid tetrahydrofuránnal készült 1,0 M oldatából. A kapott elegyet 15 órán át 85 °C-on melegítjük. 23 °C-ra történő hűtés után a reakciót 0,25 ml 1,0 M vizes nátrium-dihidrogén-foszfát-oldat hozzáadásával leállítjuk, és PTFE szűrőn szűrjük, mielőtt HPLC-vel tisztítjuk (Primesphere C18-HC, 21,2 mm × 100 mm oszlop, mozgó fázis: A 10/90 acetonitril/víz + 5 mmol ammónium-acetát/víz, B 90/10 acetonitril/víz + 5 mmol ammónium-acetát-oldat, gradiens: 40 % - 0 % A, 5 perc alatt, detektor: UV, 220 nM, áramlási sebesség: 20,0 ml/perc. Mindegyik minta tisztaságát LCMS:HPLC-vel elemeztük (Primesphere C18-HC, 4,6 mm × 300 mm oszlop, mozgó fázis: A 10/90 acetonitril/víz + 5 mmol ammónium-acetát-oldat, B 90/10 acetonitril/víz + 5 mmol ammónium-acetát-oldat, gradiens: 100 % - 0% a, 3 perc alatt, detektor: UV, 250 nM, áramlási sebesség: 4,0 ml/perc.

Az **(Ic)** általános képletű 2-alkoxi-pirimidin-5-karboxamid-származékok úgy állíthatók elő, hogy egy **(IX)** általános képletű intermediert egy megfelelő alkohol-származék, ROH, nátriumsójjával reagáltatunk, amint azt az 5. reakcióvázlat mutatja.

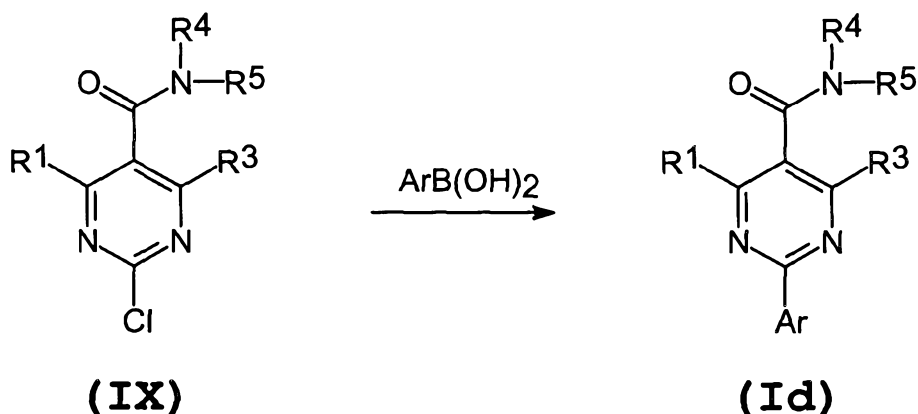
### 5. reakcióvázlat



0,050 mmol (**IX**) általános képletű intermedier 0,6 ml dioxánnal készült oldatához egymás után hozzáadjuk a kívánt alkoholt 0,40 ml (0,40 mmol, 8 ekvivalens) dioxános oldatát és 0,250 ml-t (0,250 mmol, 5 ekvivalens) a nátrium-hexametil-diszilazid (NaHMDS) tetrahidrofuránnal készült 1,0 M oldatából. A kapott elegyet 2 órán át 70 °C-on melegítjük. 23 °C-ra történt hűtés után, a reakciót 0,40 ml 1M vizes ammónium-klorid-oldat hozzáadásával leállítjuk és PTFE szűrőn szűrjük. A tapadós anyagot metanol adagolásával kivesszük az üvegedényekből, és a kapott oldatot szűrjük. A nyers szűrleteket egyesítjük és HPLC-vel tisztítjuk (Primesphere C18-HC, 21,2 mm × 100 mm, mozgó fázis: A 10/90 acetonitril/víz + 5 mmol ammónium-acetát-oldat, B 10/90 acetonitril/víz + 5 mmol ammónium-acetát-oldat, gradiens: 40 %-0 % A, 5 perc alatt, detektor: UV, 220 nM, áramlási sebesség: 20,0 ml/perc. Mindegyik minta tisztaságát LCMS:HPLC-vel elemezzük (YMC ODS-A C18, 4,6 mm × 33 mm, mozgó fázis: A 10/90 acetonitril/víz + 5 mmol ammónium-acetát-oldat, B 90/10 acetonitril/víz + 5 ml ammónium-acetát-oldat, gradiens: 100 % -0 % A, 3 perc alatt, detektor: UV, 220 nM, áramlási sebesség: 4,0 ml/perc).

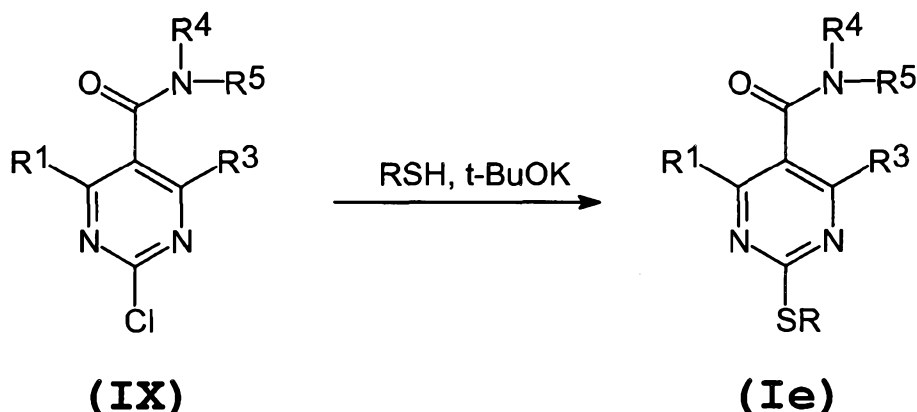
Az (**Id**) általános képletű 2-aryl-pirimidin-5-karboxamid-származékok egy (**IX**) általános képletű intermediernek egy megfelelő aril-bórsav-származékkal [ArB(OH)<sub>2</sub>], a Pd(0) által közvetített kapcsolásával állíthatók elő, amint azt a 6. reakcióvázlatban és a következő eljárásban bemutatjuk.

## 6. reakcióvázlat



0,052 mmol **(IX)** általános képletű intermedier 1,0 ml 1-metil-2-pirrolidinonnal készült oldatához hozzáadunk 1,17 mmol (2,25 ekvivalens) megfelelő bórsav-származékot,  $\text{ArB(OH)}_2$ , és 0,10 ml 2,0 M, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot. A kapott elegyet argonnal átöblítjük, mielőtt hozzáadunk 0,03 g tetrakis-trifenil-foszfín-palládiumot  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ , és ezután 2 órán át 110 °C-on melegítjük. 23 °C-ra való hűtés után, az elegyet HPLC-vel tisztítjuk (Primesphere C18-HC, 21,2 mm × 100 mm oszlop, mozgó fázis: A 10/90 acetonitril/víz + 5 mmol ammónium-acetát-oldat, B 90/10 acetonitril/víz + 5 mmol ammónium-acetát-oldat, gradiens: 70 % - 0% A, 8 perc alatt, detektor: UV, 220 nM, áramlási sebesség: 20,0 ml/perc. A mindegyik minta tisztaságát LCMS:HPLC-vel elemezzük (Primesphere C 18-HC, 4,6 mm × 30 mm oszlop, mozgó fázis: A 10/90 acetonitril/víz + 5 mmol ammónium-acetát-oldat, B 90/10 acetonitril/víz + 5 mmol ammónium-acetát-oldat, gradiens: 100 % - 0 % A, 3 perc alatt, detektor: UV, 250 nM, áramlási sebesség: 4,0 ml/perc.

## 7. reakcióvázlat



A 7. reakcióvázlaton mutatjuk be egy **(IX)** általános képletű intermediernek egy megfelelő tiollal, egy megfelelő bázis, például kálium-terc-butoxid, jelenlétében végbemenő reakcióját, amellyel az **(Ie)** általános képletű vegyületeket nyerjük. A reakció az alábbi előállítással hajtható végre. 0,025 mmol **(IX)** általános képletű intermedier 0,5 ml 1-metil-2-pirrolidinonnal készült oldatához hozzáadjuk a tiol-származék, RSH, 0,125 ml (0,125 mmol, 54 ekvivalens), 1-metil-2-pirrolidinonnal készült 1,0 M oldatát és kálium-terc-butoxid 0,125 ml (0,125 mmol, 5 ekvivalens), tetrahydrofuránnal készült 1,0 M oldatát. A kapott elegyet 2 órán át 80 °C-on melegítjük. 23 °C-ra való hűtés után, a reakciót 0,3 ml, 1,0 M, vizes ammónium-klorid-oldat hozzáadásával leállítjuk és HPLC-vel tisztítjuk (Primesphere C18-HC, 21,2 mm × 100 mm oszlop, mozgó fázis: A 10/90 acetonitril/víz + 5 mmol ammónium-acetát-oldat, B 90/10 acetonitril/víz + 5 mmol ammónium-acetát-oldat, gradiens: 40 % - 0 % A, 5 perc alatt, detektor: UV, 220 nm, áramlási sebesség: 20,0 ml/perc. Mindegyik minta tisztaságát LCMS:HPLC-vel elemezzük (Primesphere C18-HC, 4,64 mm × 30 mm oszlop, mozgó fázis: A 10/90 acetonitril/víz + 5

mmol ammónium-acetát-oldat, B 90 /10 acetonitril/víz + 5 mmol ammónium-acetát-oldat, gradiens: 100 % - 0 % A, 3 perc alatt, detektor: UV, 250 nM, áramlási sebesség: 4,0 ml/perc.

### **Biológiai aktivitás**

#### ***KCNQ oocita eljárások és eredmények***

A káliumcsatornák a  $K^+$ -szelektív csatorna proteinek szerkezeti és funkcionálisan különböző családjai, amelyek mindenütt jelen vannak a sejtekben, jelezve központi fontosságukat a kulcssejt-funkciók számának szabályozásánál [Rudy, Neuroscience, 25, 729-749 (1988)]. Bár osztályként széles körben elterjedtek, a  $K^+$  csatornák differenciálisan oszlanak el mint ennek az osztálynak egyedi tagjai vagy mint családok [Gehlert et al., Neuroscience, 52, 191-205 (1993)]. Általában, a  $K^+$  csatornák aktiválása a sejtekben és különösen az izgatható sejtekben, így a neuronokban és izomsejtekben, a sejt membrán hiperpolarizációjához, vagy a depolarizált sejtek esetében, a repolarizációhoz vezet. Azon túl, hogy endogén membrán feszültség-kapocsként hat, a  $K^+$  csatornák reagálni tudnak fontos celluláris eseményekre, amilyenek az ATP sejtben belüli koncentrációjában, vagy a kalcium intracelluláris koncentrációjában beálló változások. A  $K^+$  csatornák számos sejt funkcióban játszott központi szerepe különösen fontos célponttá teszi ezeket a terápiás fejlesztések számára [Cook, Potassium channels: Structure, classification, function and therapeutic potential. Ellis Horwood, Chichester, (1990)]. A  $K^+$  csatornák egyik osztályát, a KCNQ családot, amelyre példák a KCNQ2, KCNQ2/3 heteromultimerek, és a KCNQ5, a transzmembrán feszültség szabályozza és ez potenciálisan fontos szerepet játszik a

neuronális izgathatóság szabályozásában [Bievert et al., *Science*, 279, 403-406, (1998); Lerche et al., *Biol. Chem.* 275, 22395-22400 (2000); Wand et al., *Science*, 282, 1890-1893 (1998)].

A KCNQ csatornák egyik nyitója, ilyen például a KCNQ2 és KCNQ2/3 csatorna nyitó retigabin, celluláris hatásait úgy fejti ki, hogy növeli ezeknek a csatornáknak a nyitási valószínűségét [Main, *Mol Pharmacol.* 58(2), 253-262 (2000); Wickenden et al., *Mol. Pharm.* 58, 591-600 (2000)]. Az egyedi KCNQ csatornák nyitottságában jelentkező ezen növekedés kollektíven eredményezi a sejt membránok hiperpolarizációját, különösen a depolarizált sejtekben, amit a teljes-sejt KCNQ által közvetített, a vezetőképességben bekövetkezett jelentős növekedés idézett elő.

A vegyületeknek találmányban leírt azon képességét, hogy nyitják a KCNQ csatornákat és növelik a teljes-sejt külső ( $K^+$ ) KCNQ által közvetített áramokat, feszültség-kapocs körülmények mellett becsültük meg, meghatározva azt a képességüket, amellyel növelik a klónozott egér KCNQ2 (mKCNQ2) által közvetített, a heteromultimer KCNQ2/3 (KCNQ2/3) által közvetített és a humán KCNQ5 (hKCNQ5) által közvetített külső áramokat, amelyek heterológ módon vannak expresszálandó a *Xenopus* oocitákban. Az oocitákat standard eljárások alkalmazásával állítjuk elő és injektáljuk, mindegyik oocitát közelítőleg 50 nl mKCNQ2 vagy hKCNQ5 cRNS-sel injektálunk. Az mKCNQ2/3 heteromultimer csatorna expresszió estében, mindegyik cRNS-ből azonos mennyiségeket (25-50 nl) injektálunk. Ekvivalens mennyiségű víz (50 nl) injektálása nem eredményezte a külső áramok expresszálandóságát azoknál a feszültség lépéseknél, amelyeket a KCNQ expresszió kimutatására



alkalmaztunk. Az injektálást követően, az oocitákat 17 °C-on tartjuk ND996 közegben, amely a következőket tartalmazza (mM-ban): nátrium-klorid, 90; kálium-klorid 1,0; kalcium-klorid, 1,0; magnézium-klorid, 1,0; HEPES, 5,0; pH 7,5. Lószérumot (5 %) és penicillint/sztreptomicint (5 %) adtunk az inkubáló közeghez. Adatfelvétel következett 2-6 nappal az mRNS injektálás után. A kísérlet megindulása előtt az oocitákat egy adatfelvételi kamrában helyeztük és módosított Barth oldatban (MBS) inkubáltuk, amely az alábbiakat tartalmazta (mM-ban): nátrium-klorid, 88; nátrium-hidrogén-karbonát, 2,4; kálium-klorid, 1,0; HEPES, 10; magnézium-szulfát, 0,82, kalcium-nitrát, 0,33; kalcium-klorid, 0,41; pH 7,5.

Az oocitákat elektródákkal (1-2 M $\Omega$ ) vettük körül és standard 2-elektrodás feszültség-kapocs eljárásokat alkalmaztunk, a teljes-sejt membrán áramok feljegyzésére. Az adatfelvételeket úgy végeztük, hogy standard két-elektrodás feszültség-kapocs eljárásokat alkalmaztunk [Stuhmer et al. *Methods in Enzymology*, 207, 319-339 (1992)]. A feszültség-kapocs protokollok jellemzően egy sorozat feszültség-lépcsőből álltak, 1-5 mp-es időtartammal, +10 mV-os lépcsőkkel, kezdve a -90 mV-os tartó feszültségtől s +40 mV-os maximális feszültségig; az adatokat 5 kHz-nél digitalizáltuk és egy számítógépben tároltuk, pClamp adatszerzési és elemzési szoftver alkalmazásával (Axon Instruments). A vegyületeket egyetlen koncentrációnál (10 vagy 20  $\mu$ M) értékeltük; az (I) általános képletű, válogatott vegyületeknek a KCNQ2 áramra kifejtett hatását a kontroll áram százalékában fejeztük ki és az 1. táblázatban ismertetjük.

### 1. táblázat

A kiválasztott vegyületek hatása a KCNQ2 csatornákra.

A példa száma	KCNQ2 áram*
1	+++
4	+++
9	+++
19	+++*
37	++
39	+

\* Hacsak másképpen nem jelöljük, 20  $\mu\text{M}$ -nál százalékos növekedésként kifejezve a kontroll mintákban lévo KCNQ áramhoz képest

+ = 125-150 %

++ = 151-200 %

+++ = >200 %

#### **In vivo elektrofiziológia**

Hím, Long-Evans patkányokat (Harlan, 250-400 g) alkalmaztunk az ebben a példában leírt kísérletnél. A tesztelés előtt, a patkányok szabadon kaptak tápot és vizet *ad libitum*, és 12/12 órás világos/sötét ciklusban tartották azokat. A patkányokat csoportosan helyeztük el az Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care (AAALAC) által elfogadott berendezésben, és úgy gondoltuk azokat, hogy szigorúan megfeleljünk valamennyi vonatkozó előírásnak.

Felső, nyíl alakú szinusz (SSS) stimulálást és adatrögzítést végeztünk olyan módon, ami ellentmondás mentes volt az előzőleg közzétett eljárásokkal, amelyeknél macska [Hoskin et al.,

(1996)] és patkány [Cumberland et al., (1998; 1999)] állatmodellet alkalmaztak. A patkányokat 12,2 g/kg. i.p. uretánnal (2500, Sigma Chemical Company, St. Louis, MO) érzéstelenítették és szükség esetén további uretánt adagoltak. Az intravénás (i.v.) gyógyszer adagolásnál, a patkányok nyaki vénáit kanüllel látták el, olyan sylastic csövezést alkalmazva, amelyet előzően vivőanyaggal töltöttek meg.

A patkányokat egy sztereotaxikus készülékben helyezték el (1730, David Kopf Instruments, Tujunga, CA) és bemetszést végeztek, hogy szabaddá tegyék az egész koponyát, amely a test közepétől lefelé elhelyezkedően folytatódott a C1/C2 gerinc csatlakozásig. Egy mikro fúrógép (770, Dremel, Racine, WI) és egy 4-es méretű karbid marófúró (Henry Schein, Melville, NY) alkalmazásával a koponya egy négyzet alakú szakaszát eltávolították, a koponya tetőtől kiindulva, csőr alakban, a lambda-helyzetig, a test közepétől lefelé elhelyezkedően. Az alulfekvő kémeny agyburkot két irányban bemetszették az SSS-ig és kis darab Parafilmot (American National Can, Neenah, WI) helyeztek az SSS alá, hogy izolálják a stimuláló elektródákat. Az SSS-et szigetelt ezüst elektródák alkalmazásával stimulálták, amelyek végeiken hurok alakban voltak meghajlítva. A gerincoszlop C2-nek megfelelő háti szakaszát eltávolították, hogy hozzáférjenek a test közepétől lefelé elhelyezkedő trigeminális maghoz.

A stimulált szakasz reakcióit a közepétől lefelé elhelyezkedő trigeminális magban, Teflon bevonatú, rozsdamentes acél mikroelektródák alkalmazásával (5 M $\Omega$  impedancia, Frederick Haer, Brunswick, ME) feljegyezték, és erősítették majd szűrték (0,1



Hz-10 kHz), egy differenciális erősítő alkalmazásával (IsoDAM8, World Precision Instruments, Sarasota, FL). A stimuláló feszültséget (250  $\mu$ sec, 40-130 V) egy Grass S88-as stimulátorral (Grass Medical Instruments, Quincy, MA) és stimulus izoláló egységgel (Grass, SIU5) szolgáltatták, 0,3 Hz-es frekvenciánál. Az erősített feszültségeket egy analóg/digitális konverterrel (1401 plus, Cambridge Electronic Design, Cambridge, Egyesült Királyság) és egy, a kereskedelemben beszerezhető szoftverrel (Signal Cambridge Electronic Design) fogták be. Alacsony hőmérsékletű viaszt alkalmaztak mind az adatrögzítésnél, mind a stimulálásnál, a dehidratálódás megakadályozására.

Három alapvonalis mérést (vagyis a kontroll anyag 100 %-ánál), amelyek mindegyike 100, a trigeminális területen kiváltott feszültség értékből állt, végetek el, a hatóanyag injektálása előtt. A hatékonyságra vonatkozó primer mérést a trigeminális terület feszültség amplitúdójában bekövetkezett változások jelentették a vizsgálati vegyület injektálását követően. A trigeminális területről érkező feszültség amplitúdójában beálló csökkenést tekintették a migrén elleni aktivitás bizonyítékául. A vizsgálati hatóanyagok injektálását követően, 1 órán át adatokat gyűjtöttek, 5 perces szakaszokban átlagolva (90 kiváltott potenciál érték) és a statisztikai analízis céljaira ezeket az átlagos alapvonalis értékekhez viszonyított százalékos változásként fejezték ki. Az adatokat a variancia ismételt mérési elemzések alkalmazásával elemezték, összehasonlítva a vivőanyag és a hatóanyag hatásait.

A találmány egyik megvalósításában úgy találtuk, hogy a KCNQ2

káliumcsatorna protein nyitói vagy aktivátorai hatékonyak a migrén fent leírt modelljénél, ideértve az eres-trigeminális rendszereket, amelyek szerves részei a migrénes fájdalom közvetítésének. A migrén SSS-stimulált trigeminális modelljében alkalmazott, nem korlátozó jellegű, tipikus vegyület — ezt a 19. példában ismertetjük — dózis-függő csökkenést váltott ki az SSS-stimulált trigeminális terület reakciójában (átfogó ANOVA,  $p < 0,001$ ). A 19. példa szerinti vegyületet oldatként állítjuk elő 100 %-os polietilén-glikolban, ultrahangot alkalmazva az oldódás elősegítésére, és ezt a fent leírt i.v. katéteren adtuk be, maximum 0,3 ml-es térfogatban. 1 mg /kg-os i.v. dózissal a 19. példa szerinti vegyület statisztikailag jelentős, 25,2 %-os ( $p = 0,005$ ) csökkenést hozott létre a terület feszültségében a vízóanyaghoz viszonyítva 60 perccel az i.v. injekciót követően, a migrén felső, nyíl alakú szinuszos (SSS) modelljében.

A fent leírt, KCNQ káliumcsatorna nyitók eredményei azt bizonyítják, hogy a találmány szerinti vegyületek a sejt membránok hiperpolarizációját eredményezik, és az in vivo SSS-terület feszültségi kísérleteire bizonyítják, hogy a KCNQ2 nyitók hasznosak a neuronális aktivitás modulálásánál és védelmet nyújthatnak a migrénes rohammal egyidejűleg jelentkező abnormális pirulás ellen. Ennek megfelelően, A fentebb leírt és a találmány szerinti KCNQ nyitó vagy aktivátor vegyületek képesek korlátozni a neuronális aktivitást a trigemino-vaszkuláris rendszeren belül és így különösen hasznosak a migrénes fejfájás és migrénes roham kezelésében, olyan egyéneknél, aki a migrén okozta fájdalomtól és kényelmetlenségtől szenvednek. Ezért a találmány szerinti ve-

gyületek hasznosak az akut migrén kezelésénél, valamint lehetőséget nyújtanak a migrén profilaktikus kezelésére, amit bizonyított hatékonyságuk a kortikálisan terjedő depresszió modelljében. Továbbá, a találmány szerinti vegyületek a tünetek jellemző csoportja közül egyet vagy többet képesek csökkenteni, enyhíteni, megszüntetni vagy megakadályozni, ilyen az émelygés, fény iránti érzékenység és alapvető funkcionális gyöngeség, amelyek együtt járói a migrénnek és a migrénes fájdalomnak és amelyek a migrénes fejfájás előjel fázisa után fordulnak elő.

A találmány egy másik megvalósításában a KCNQ káliumcsatorna nyitására reagáló rendellenességek kezelésére vagy megelőzésére nyújtunk eljárást, az ilyen kezelésre szoruló emlősnél, a kezelés pedig abból áll, hogy a fent nevezett emlősnek az (I) általános képletű vegyületből terápiásan hatékony mennyiséget adunk be.

Terápiás alkalmazásra az (I) általános képletű, farmakológiailag aktív vegyületek normális körülmények mellett gyógyszerkészítményként adhatók be, amelyek fontos hatóanyagként legalább egy ilyen vegyületet tartalmaznak, egy szilárd vagy folyékony, gyógyszerészetileg elfogadható vivőanyaggal, és adott esetben gyógyszerészetileg elfogadható hatásfokozókkal és segédanyagokkal társítva, a szokásos és hagyományos eljárásokat alkalmazva.

A gyógyszerkészítmények alkalmas dozírozási formákat tartalmaznak az orális, parenterális (ideértve a szubkután, intramuszkuláris, intradermális és intravénás injekciókat), brochiális vagy nazális beadásra. Így, has szilárd vivőanyagot alkalmazunk, a készítmény tablettázható, por vagy szemcse formájában kemény zselatin kapszulába helyezhető, vagy lehet ostyatok vagy szögle-

tes tablettá formájú. A szilárd vivőanyag tartalmazhat szokásos segédanyagokat, így kötőanyagokat, töltőanyagokat, tablettá csúsztató anyagokat, szétesést elősegítő anyagokat, nedvesítő szereket és hasonlókat. A tablettá szükség esetén lehet film bevonatú, ami a szokásos eljárásokkal készül. Amennyiben folyékony vivőanyagot alkalmazunk, a gyógyszerkészítmény formája lehet szirup, emulzió, légy zselatin kapszula, injekcióhoz szolgáló steril vivőanyag, vizes vagy nem vizes folyékony szuszpenzió, vagy lehet száraz termék, amit vízzel vagy egyéb alkalmas vivőanyaggal állítunk helyre a felhasználás előtt. A folyékony készítmények tartalmazhatnak szokásos adalékanyagokat, így szuszpendáló szereket, emulgeáló szereket, nedvesítő szereket, nem vizes vivőanyagokat (ideértve az étolajakat), tartósító szereket, valamint ízesítő és/vagy színező szereket. A parenterális beadásnál egy vivőanyag normális körülmények mellett steril vizet tartalmaz, legalább is nagyobb részben, bár sóoldatok, glükóz oldatok és hasonlók is alkalmazhatók. Injektálható szuszpenziók is alkalmazhatók, amely esetben szokásos szuszpendáló szereket alkalmazhatók. Szokásos tartósító szereket, puffer anyagok és hasonlók is adagolhatók a parenterális dozírozási formákhoz. Különösen hasznos az (I) általános képletű vegyület közvetlenül a parenterális készítményekben való beadása. A gyógyszerkészítmények a szokásos eljárásokkal készülnek, amelyek megfelelők a hatóanyag, vagyis a találmány szerinti (I) általános képletű vegyület megfelelő mennyiségeit tartalmazó kívánt készítménynél. Lás például: Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, 17. kiadás, 1985.

Az (I) általános képletű vegyületek adagolása, amellyel terápiás hatás érhető el, nemcsak olyan tényezőktől függ, mint a beteg életkora, tömege és neme, valamint a beadás módja, hanem a káliumcsatorna kívánt aktiválási mértéke, és annak a bizonyos vegyületnek a hatékonysága, amelyet a speciális rendellenesség vagy betegség kezelésére alkalmaznak. Szándékunkban áll az is, hogy a kezelés és a bizonyos vegyület dózisa egység dózisú formában legyen beadható, és hogy az egység dózis formát eszerint szabályozza a szakterületen járatos személy és ez tükrözze az aktivitás relatív szintjét. Az alkalmazásra kerülő adagolással kapcsolatos döntés (és a napi beadások száma) az orvos kompetenciájába tartozik, és ez változhat a dózisonak a találmány speciális körülményeihez történő igazításával, hogy a kívánt terápiás hatást hozzák létre.

Az (I) általános képletű vegyület vagy az ezt tartalmazó gyógyszerkészítmény alkalmas dózisa, amely az itt leírt állapottól szenvedő, vagy valószínűleg szenvedő emlős, valamint az ember számára szolgál, a hatóanyag olyan mennyiségét jelenti, amely körülbelül 0,01  $\mu\text{g}/\text{kg}$  és 10  $\text{mg}/\text{kg}$  test tömeg között van. A parenterális alkalmazásnál a dózis a 0,01  $\mu\text{g}/\text{kg}$  és 1  $\text{mg}/\text{kg}$  test tömeg között van az intravénás beadásnál. Az orális beadásnál a dózis a 0,01  $\mu\text{g}/\text{kg}$  és 5  $\text{mg}/\text{kg}$  test tömeg közötti szakaszban van. A hatóanyag előnyösen azonos dózisokban adható be, napi 1-4 alkalommal. Rendszerint azonban kis adagokat adunk be és az adagot fokozatosan növeljük, amíg a kezelés alatt álló beteg optimális dózisát meg nem határozzuk.

Tudomásul kell azonban venni, hogy a vegyület ténylegesen be-

adott mennyiségét az orvos határozza majd meg, a megfelelő körülmények ismeretében, ilyen a kezelendő állapot, a beadásra kiválasztott vegyület, a beadás választott módja, az egyedi beteg életkora, tömege és a készítménnyel szembeni reakciója, és a beteg tüneteinek súlyossága.

Az alábbi példák a szemléltetést szolgálják és ezeket nem kell úgy értelmezni, hogy a találmányt bármilyen módon korlátozzák, és a találmány sokféle változata is lehetséges a találmány oltalmi körén belül.

#### **A speciális megvalósítások leírása**

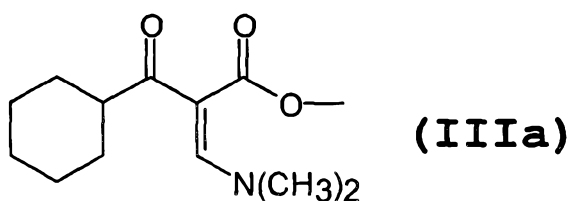
Hacsak másképpen nem közöljük, az oldószereket és reagenseket közvetlenül használtuk fel, ahogyan kereskedelmi forrásokból megkaptuk azokat, és a reakciókat nitrogén atmoszférában hajtottuk végre. A flash-kromatográfiát szilikagél 60-on végeztük (szemcseméret 0,040-0,063, EM Science szállítása). Az  $^1\text{H}$  NMR spektrumokat egy Bruker DRX-500f készüléken 500 MHz-nél, egy Bruker DPX-300B készüléken 300 MHz-nél, vagy egy Varian Gemini 300 készüléken 300 MHz-nél vettük fel. A kémiai eltolódásokat ppm-ben adtuk meg a  $\delta$  skálán a  $\delta\text{TMS} = 0$ -hoz viszonyítva. Az alábbi belső referenciákat alkalmaztuk a maradék protonokhoz az alábbi oldószerekben:  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta_{\text{H}}$  7,26)  $\text{CD}_3\text{OD}$  ( $\delta_{\text{H}}$  3,30) és  $\text{DMSO-d}_6$  ( $\delta_{\text{H}}$  2,50). A szokásos szóösszevonásokat alkalmaztuk a multiplícitási sémák leírására: s (szinglet), d (dublet), t (triplet), q (kvartet), m (multiplet), b (széles), app (látszólagos). A kapcsoló konstanst (J) Herzben adjuk meg. Az LC/MS-et egy Shimadzu LC-10AS folyadékkromatográfon végeztük el, egy SPD-10AV UV-VIS detektort alkalmazva, olyan tömegspektrometriás adatokkal, amelyeket egy Micromass LC Platform készüléken határoztunk meg, po-

zítív elektropray ionizációs üzemmódban (ESI+). A tömegspektrometriás (MS) adatokat egy standard áramlásos injektálási eljárás alkalmazásával nyertük, egy Micromass LC Platform készüléken, pozitív elektropray ionizációs üzemmódban (ESI+), hacsak másképpen nem jelöljük. A nagy rezolúciós tömegspektrometriás adatokat (HRMS) egy standard áramlásos injektálási eljárás alkalmazásával nyertük, egy Finnigan MAT 900 tömegspektrométeren, elektropray ionizációs üzemmódban (ESI). Az analitikai fordított fázisú HPLC eljárás az alábbi, hacsak másképpen nem jelöljük: oszlop YMC ODS-A C18 S7, (3,0 × 50 mm). Indulás 5B = 0, végso %B = 100, gradiens ido = 2 perc, áramlási sebesség = 5 ml/perc. Hullámhossz = 220 nm, „A” oldószer = 10 % metanol - 90 % víz - 0,1 % trifluor-ecetsav, „B” oldószer = 90 % metanol - 10 % víz - 0,1 % trifluor-ecetsav; és  $R_t$  értéke percben kifejezve. A preparatív fordított fázisú HPLC-t egy Shimadzu LC-8A automatikus preparatív HPLC rendszerrel végeztük, detektorral (SPD-10AV UV-VIS), a hullámhossz és az oldószer rendszerek (A és B) ugyanaz volt, mint a fenti, kivéve ahol másképpen jelöltük. Az olvadáspontokat egy standard Mel-temp készüléken mértük, atmoszférikus nyomáson és korrekciót nem végeztünk.

### **Az intermedierek előállítás**

#### **1. előkészületi példa**

#### **A (IIIa) képletű enaminon előállítás**



3,46 g (18,8 mmol) metil-(3-ciklohexil-3-oxo-propionát) [ezt

a Taber et al. által közölt eljárással állítjuk elő, J. Amer. Chem. Soc. 109, 7488-7494 (1987)] és 5,0 g (25,1 mmol) dimetil-formamid/dimetil-szulfát adduktum (ezt úgy állítjuk elő, hogy 1,05 mol dimetil-formamid és 1,0 mol dimetil-szulfát elegyét 4 órán át 40 °C-on reagáltatjuk) 30 ml metilén-dikloriddal készült oldatához 0 °C-on hozzáadunk 3,8 ml (27,3 mmol) trietil-amint. A reakcióelegyet 16 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük és ezután egymást követően 10 %-os borkősav-oldattal és vízzel mosunk, majd a szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és a szűrletet vákuumban betöményítjük. Az izolált nyers terméket szilikagélen flash-kromatográfiával (1:2, hexán/etil-acetát) tisztítva világos sárga, szilárd anyagként 2,6 g (**IIIa**) képletű enaminon intermediert nyerünk (1. előkészületi példa).

### 2. előkészületi példa

#### **A 4-ciklohexil-2-(metil-tio)-pirimidin-5-karbonsav-metil-észter előállítás**

1,85 g (6,66 mmol) 2-metil-izotiokarbamid-szulfát és 2,28 g (27,75 mmol) nátrium-acetát 20 ml dimetil-formamiddal készült oldatához hozzáadunk 2,66 g (11,1 mmol, 1. előkészületi példa) (**IIIa**) képletű enaminont. A reakcióelegyet 16 órán át 80-90 °C-on melegítjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük és vízzel hígítjuk. A kapott csapadékot összegyűjtve fehéres, szilárd anyagként 1,9 g (38 %) cím szerinti vegyületet nyerünk. MS m/e 267 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,87 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,59 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,30-1,86 (m, 10H).

### 3. előkészületi példa

#### **A 4 ciklohexil-2-(metil-szulfonil)-pirimidin-5-karbonsav-metil-észter előállítás**

1,5 g (5,63 mmol, 2. előkészületi példa) 4-ciklohexil-2-(metil-tio)-pirimidin-5-karbonsav-metil-észter 30 ml metiléndikloriddal készült oldatához  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on hozzáadunk 1,17 g (6,76 mmol) 3-klór-perbenzoesavat. A reakcióelegyet 3 órán át jégfürdőn kevertetjük. A reakcióelegyet egymást követően telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és nátrium-klorid-oldattal moszuk. A szerves fázist ezután magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és a szűrletet vákuumban betöményítve sárga, szilárd anyagként 1,4 g (88 %) cím szerinti vegyületet nyerünk. MS m/e 283 ( $\text{MH}^+$ ).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,19 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,61 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 1,27-1,84 (m, 10H).

#### **4. előkészületi példa**

**A 4-ciklohexil-2-(morfolin-1-il)-pirimidin-5-karbonsav-metil-észter előállítás.**

0,4 g (1,41 mmol, 3. előkészületi példa) 4-ciklohexil-2-(metil-szulfonil)-pirimidin-5-karbonsav-metil-észter 3 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához hozzáadunk 0,247 ml (2,83 mmol) morfolint. A reakcióelegyet 3 órán át visszafolyató hűtő alatt melegítjük. A reakcióelegyet ezután vákuumban betöményítjük, hogy az oldószert és a fölös amint eltávolítsuk. A kapott maradékot telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mosva fehér, szilárd anyagként 0,4 g (93 %) cím szerinti vegyületet nyerünk. MS m/e 306 ( $\text{MH}^+$ ).

#### **5. előkészületi példa**

*A 4-ciklohexil-2-(morfolin-1-il)-pirimidin-5-karbonsav előállítás*

0,21 g (0,68 mmol, 4. előkészületi példa) 4-ciklohexil-2-

-(mofolin-1-il)-pirimidin-5-karbonsav-metil-észter 5 ml 10 M nátrium-hidroxid-oldattal és 5 ml metanollal készült oldatát 3 órán át visszafolyató hűtő alatt melegítjük. Az oldószereket vákuumban ledesztilláljuk. A kapott vizes maradékot 1 M sósavoldattal 7-es pH értékre semlegesítjük. Fehér szilárd anyagként 0,15 g (76 %) cím szerinti vegyületet gyűjtünk össze. MS m/e 292 (MH<sup>+</sup>).

#### 6. előkészületi példa

##### **A 2,4-diklór-N-{[4-(trifluor-metil)-fenil]-metil}-pirimidin-5-karboxamid előállítás**

20,0 g (0,128 mmol) 2,4-dihidroxi-pirimidin-5-karbonsav 700 ml foszfor-triklorid-oxiddal készült szuszpenzióját 11 órán át visszafolyató hűtő alatt melegítjük, 23 °C-ra hűtjük és foszfor(V)-kloriddal reagáltatjuk. Ezután a reakcióelegyet 16 órán át visszafolyató hűtő alatt melegítjük és csökkentett nyomáson betöményítve sűrű szirupot nyerünk. Az illékony foszfor-származékok nyomait 2x250 ml toluollal ledesztillálva 18,9 g (70 %) sűrű, vörös szirupot nyerünk [Stogryn, J. Med. Chem., 15(2), 200-201 (1972)]. A nyers anyagot további tisztítás nélkül használjuk fel. 10 g nyers 2,4-diklór-5-pirimidin-karbonsav-kloridot 200 ml vízmentes tetrahidrofuránnal hígítunk, -78 °C-ra hűtjük és ezután egy adagban 20 ml (0,142 mmol) trietil-amint adunk hozzá. A hideg elegyet ezután cseppenként adagolt 6,74 ml (0,047 mmol) 4-(trifluor-metil)-benzil-aminnal reagáltatjuk, 1 órán át kevertjük és ezután etil-acetáttal extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és a szűrletet vákuumban betöményítve 11,9 g (71 %) nyers, cím szerinti vegyületet nyerünk. A nyers termék tetrahidrofurán/hexán elegy-

ből végzett átkristályosításával kristályos szilárd anyagként nyerjük a tiszta, cím szerinti vegyületet.

### **7. előkészületi példa**

#### **A 2-klór-4-(pirrolidin-1-il)-N-([4-(trifluor-metil)-fenil]-metil)-pirimidin-5-karboxamid előállítás**

8,35 g (0,238 mmol, 6. előkészületi példa) 2,4-diklór-N-([4-(trifluor-metil)-fenil]-metil)-pirimidin-5-karboxamid és 5 ml (35,7 mmol) trietil-amin 60 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült hideg (0 °C) oldatát cseppenként adagolt 2,2 ml (26,2 mmol) pirrolidinnel reagáltatjuk. Az elegyet 1,5 órán át 0 °C-on kevertjük és ezután 40 ml 1 M sósavoldat és 100 ml víz hozzáadásával leállítjuk a reakciót. A kapott elegyet etil-acetáttal néhányszor extraháljuk. A szerves extraktumokat nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és a szűrletet vákuumban betöményítve 7,9 g (86 %) nyers, cím szerinti vegyületet nyerünk. A nyers terméket tetrahidrofurán/hexán elegyből átkristályosítva nyerjük a tiszta, cím szerinti vegyületet: olvadáspont 170-171 °C. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,08 (s, pirimidin H, 1H), 7,65 (d, J=8 Hz, 2H), 7,51 (d, J=8 Hz, 2H), 6,52 (bs, NH, 1H), 4,66 (d, J=5,9 Hz, benziles H-k, 2H), 3,46 (bt, J=6,7 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 4H), 1,93 (nt, J=6,7 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 4H); IR 3273, 1654, 1585, 1539, 1389, 1326, 1212, 1175, 1111, 1066, 1011 cm<sup>-1</sup>. Elemzés C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O-ra számítva: C, 53,07, H, 4,19, N, 14,56; talált: C, 53,34, H, 4,28, N, 1436.

HRMS/ESI C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>OF<sub>3</sub>N<sub>4</sub><sup>35</sup>Cl (M+H)<sup>+</sup>, 385,10431; talált: 385,10450.

#### **Az (I) általános képletű vegyületek előállítás**

A következő példák szemléltetik az (I) általános képletű vegyületek előállítását, az alább megadott általános eljárások alkalmazásával.

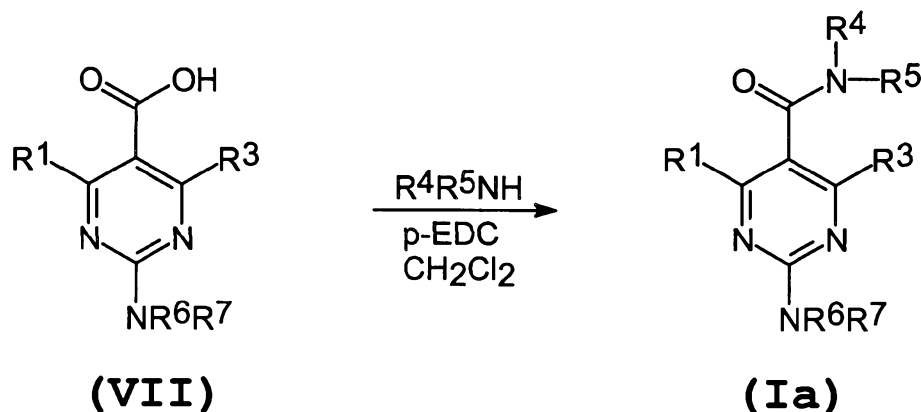
**1. példa****4-Ciklohexil-2-(morfolin-1-il)-N-[(4-fluor-fenil)-metil]-  
-pirimidin-5-karboxamid**

23,3 g (0,08 mmol, 5. előkészületi példa) 4-ciklohexil-2-(morfolin-1-il)-pirimidin-5-karbonsav 2 ml metilén-dikloriddal készült oldatához hozzáadunk polimeren hordozott, 457 mg (0,64 mol, P-EDC gyanta) 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-karbodiimid gyantát és 18,3  $\mu$ l (0,15 mmol) 4-fluor-benzil-amint. A reakcióelegyet 16 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük. A gyantát kiszűrjük és az oldószeret vákuumban ledesztilláljuk. A kapott maradékot preparatív HPLC-vel tisztítjuk és a cím szerinti vegyületet TFA sóként izoláljuk. MS m/e 399 (MH<sup>+</sup>).

**2-18. példák**

A 2-18. példákat az alább leírt és ismertetett általános eljárás szerint állítjuk elő. A (VII) általános képletű intermediereket az 1. reakcióvázlatban leírt megfelelő, alkalmas kiindulási anyagokból nyerjük azokkal az eljárásokkal, amelyeket az 1-5. előkészületi példáknál írtunk le.

**Általános eljárás az (Ia) általános képletű 2-(szubsztituált-amino)-pirimidin-5-karboxamid vegyületek előállítására (2-18. példák):**



0,08 mmol (VII) általános képletű intermedier 2 ml metilén-dikloriddal készült oldatához hozzáadunk polimeren hordozott, 457 mg (0,64 mmol) 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-karbodiimid gyantát és 0,16 mmol  $\text{HNR}^4\text{R}^5$  általános képletű megfelelő primer vagy szekunder amint. A reakcióelegyet 16 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük. A gyantát kiszűrjük és az oldószert vákuumban betöményítjük. A kapott maradékot preparatív HPLC-vel tisztítva nyerjük az (Ia) általános képletű vegyületet, amelyet TFA sóként izolálunk. A 2-18. példák vegyületeit a (VII) általános képletű, megfelelő intermedierből állítjuk elő, az alábbi általános eljárás szerint.

Példa száma	Vegyület neve	tömegspektrum m/e
2	4-ciklohexil-2-(morfolin-1-il)-N-(fenil-metil)-pirimidin-5-karboxamid	381 (MH <sup>+</sup> )
3	4-ciklohexil-2-(piperidin-1-il)-N-[(4-fluor-fenil)-metil]-pirimidin-5-karboxamid	397 (MH <sup>+</sup> )
4	4-ciklohexil-2-(pirrolidin-1-il)-N-[(4-fluor-fenil)-metil]-pirimidin-5-karboxamid	383 (MH <sup>+</sup> )
5	4-ciklohexil-2-[etil-(fenil-metil)-amino]-N-(ciklohexil-metil)-pirimidin-5-karboxamid	435 (MH <sup>+</sup> )
6	4-ciklohexil-2-[etil-(fenil-metil)-amino]-N-(fenil-metil)-pirimidin-5-karboxamid	429 (MH <sup>+</sup> )
7	4-ciklohexil-2-[etil-(fenil-metil)-amino]-N-[(4-fluor-fenil)-metil]-pirimidin-5-karboxamid	447 (MH <sup>+</sup> )
8	(±)-4-ciklohexil-2-[(2-metil-piperidin)-1-il]-N-(ciklohexil-metil)-pirimidin-5-karboxamid	399 (MH <sup>+</sup> )
9	4-(1-propil)-2-(pirrolidin-1-il)-N-[(4-fluor-fenil)-metil]-pirimidin-5-karboxamid	343 (MH <sup>+</sup> )
10	4-(1-propil)-2-(piperidin-1-il)-N-[(4-fluor-fenil)-metil]-pirimidin-5-karboxamid	357 (MH <sup>+</sup> )
11	4-(2-propil)-2-(pirrolidin-1-il)-N-[(4-fluor-fenil)-metil]-pirimidin-5-karboxamid	343 (MH <sup>+</sup> )

12	4-(2-propil)-2-(piperidin-1-il)-N-[(4-fluor-fenil)-metil]-pirimidin-5-karboxamid	357 (MH <sup>+</sup> )
13	4-(2-propil)-2-(morfolin-1-il)-N-[(4-fluor-fenil)-metil]-pirimidin-5-karboxamid	359 (MH <sup>+</sup> )
14	4-(2-propil)-2-[etil-(fenil-metil)-amino]-N-(fenil-metil)-pirimidin-5-karboxamid	389 (MH <sup>+</sup> )
15	4-(2-fluor-fenil)-2-(pirrolidin-1-il)-N-([4-trifluor-metil)-fenil]-metil)-pirimidin-5-karboxamid	445 (MH <sup>+</sup> )
16	4-(2-fluor-fenil)-2-(morfolin-1-il)-N-([4-trifluor-metil)-fenil]-metil)-pirimidin-5-karboxamid	461 (MH <sup>+</sup> )
17	4-(4-fluor-fenil)-2-(pirrolidin-1-il)-N-([3-trifluor-metil)-fenil]-metil)-pirimidin-5-karboxamid	445 (MH <sup>+</sup> )
18	4-(2-fluor-fenil)-2-(morfolin-1-il)-N-([3-trifluor-metil)-fenil]-metil)-pirimidin-5-karboxamid	MS m/e 461

### 19. példa

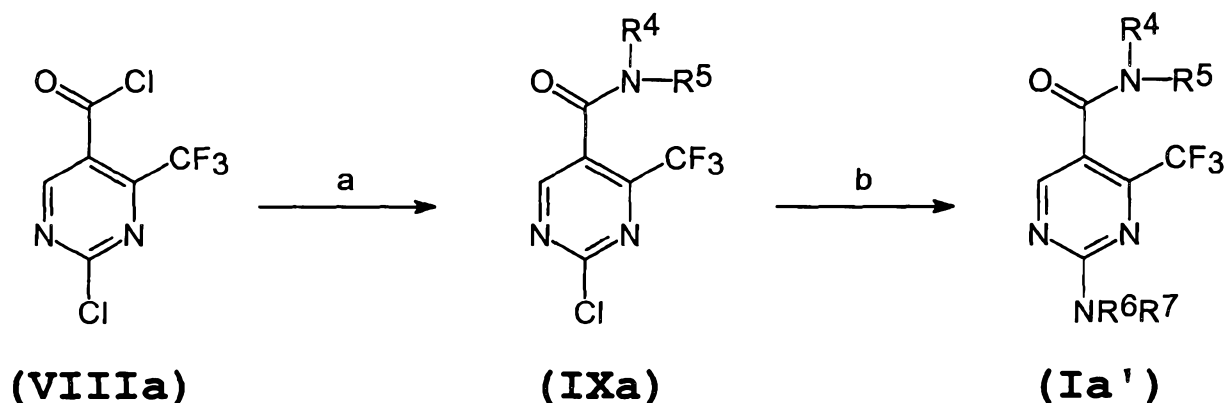
#### **2-(Pirrolidin-1-il)-4-(trifluor-metil)-N-([4-(trifluor-metil)-fenil]-metil)-pirimidin-5-karboxamid**

0,74 g (3,0 mmol) 2-klór-4-(trifluor-metil)-pirimidin-5-karbonil-klorid 5 ml metilén-dikloriddal készült oldatához hozzáadunk 5 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot és 0,58 g (3,3 mmol) 4-(trifluor-metil)-benzil-amint. A reakcióelegyet 3 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük. A fehér csapadékként kivált 2-klór-4-(trifluor-metil)-N-([4-trifluor-metil)-fenil]-metil)-pirimidin-5-karboxamidot szűrőre gyűjtjük és ezután 10-15 ml acetonitrilben oldjuk. 0,62 g (4,5 mmol) kálium-karbonátot és 0,43 g (6 mmol) pirrolidint adunk hozzá. A reakcióelegyet éjszaka át szobahőmérsékleten kevertetjük. A szervetlen sókat kiszűrjük és a szűrletet vákuumban betöményítve nyerjük a tiszta,

cím szerinti vegyületet. MS m/e 419 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,10 (t, J=5,8 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,71 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,55 (d, J=8,0 Hz, 2H), 4,51 (d, J=6,1 Hz, 2H), 3,5-3,55 (m, br, 4H), 1,93-1,98 (m, 4H).

### 20-30. példák

Általános eljárás az (Ia) általános képletű 2-(szubsztituált-amino)-pirimidin-5-karboxamid vegyületek előállítására (20-30. példák).



(a) R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>NH, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat, metilén-diklorid, (b) NHR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, kálium-karbonát, acetonitril

0,74 g (3,0 mmol) (VIIIa) képletű 2-klór-4-(trifluor-metil)-pirimidin-5-karbionil-klorid 5 ml metilén-dikloriddal készült oldatához hozzáadunk 5 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot és 3,3 mmol R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>NH általános képletű megfelelő amint. A reakcióelegyet 3 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük. A kivált, fehér, szilárd anyagot, a 2-klór-4-(trifluor-metil)-N-pirimidin-5-karboxamidot — ez a (IXa) általános képletű intermedier — szűrőre gyűjtjük és 10-15 ml acetonitrilben oldjuk. 0,62 g (4,5 mmol) kálium-karbonátot és 6 mmol NHR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> általános képletű, megfelelő amint adunk hozzá. A reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten kevertetjük. A szervetlen sókat kiszűrjük és a szűrletet vákuumban betöményítve nyerjük a tiszta, cím szerinti

vegyületet.

A 20-30. példák vegyületeit a (VIIIa) képletű vegyületből állítjuk elő, a megfelelő aminokat alkalmazva, az alábbi általános eljárás szerint.

Példa száma	Vegyület neve	tömegspektrum m/e
20	4-(trifluor-metil)-2-(pirrolidin-1-il)-N-{[3-trifluor-metil]-fenil}-metil}-pirimidin-5-karboxamid	419 (MH <sup>+</sup> )
21	4-(trifluor-metil)-2-(pirrolidin-1-il)-N-[(4-klór-fenil)-metil]-pirimidin-5-karboxamid	385 (MH <sup>+</sup> )
22	4-(trifluor-metil)-2-(morfolin-4-il)-N-[(4-klór-fenil)-metil]-pirimidin-5-karboxamid	401 (MH <sup>+</sup> )
23	4-(trifluor-metil)-2-(hexametilén-imin-1-il)-N-[(4-metil-fenil)-metil]-pirimidin-5-karboxamid	393 (MH <sup>+</sup> )
24	4-(trifluor-metil)-2-(pirrolidin-1-il)-N-{[4-(trifluor-metoxi)-fenil]-metil}-pirimidin-5-karboxamid	435 (MH <sup>+</sup> )
25	4-(trifluor-metil)-2-(morfolin-1-il)-N-{[4-(trifluor-metoxi)-fenil]-metil}-pirimidin-5-karboxamid	451 (MH <sup>+</sup> )
26	4-(trifluor-metil)-2-(piperidin-1-il)-N-{[4-(trifluor-metoxi)-fenil]-metil}-opirimidin-5-karboxamid	449 (MH <sup>+</sup> )
27	4-(trifluor-metil)-2-(dietil-amino)-N-{[4-(trifluor-metoxi)-fenil]-metil}-pirimidin-5-karboxamid	437 (MH <sup>+</sup> )
28	4-(trifluor-metil)-2-(pirrolidin-1-il)-N-[(4-bróm-fenil)-metil]-pirimidin-5-karboxamid	431 (MH <sup>+</sup> )
29	4-(trifluor-metil)-2-(pirrolidin-1-il)-N-{[4-(dimetil-amino)-fenil]-metil}-pirimidin-5-karboxamid	394 (MH <sup>+</sup> )
30	4-(trifluor-metil)-2-(morfolin-1-il)-N-{[4-(trifluor-metiltio)-fenil]-metil}-pirimidin-5-karboxamid	467 (MH <sup>+</sup> )

### 31. példa

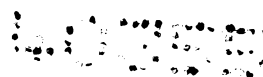
#### **2-Amino-4-(pirrolidin-1-il)-N-([4-(trifluor-metil)-fenil]-metil)-pirimidin-5-karboxamid**

0,60 g (1,56 mmol, 7. előkészületi példa) 2-klór-4-(pirrolidin-1-il)-N-([4-(trifluor-metil)-fenil]-metil)-pirimidin-5-karboxamid 25 ml 1-metil-2-pirrolidinonnal készült oldatát közelítőleg 0 °C-ra hűtjük, és egy acél bombában ammóniagázzal telítjük. Az acél bombát lezárjuk és 24 órán át 120 °C-on melegítjük. 23 °C-ra való hűtés után az elegyet vízzel hígítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumot vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és a szűrletet csökkentett nyomáson betöményítjük. A maradékot dietil-éterrel eldörzsöljük és szűrőre gyűjtve sárgásbarna, szilárd anyagként 0,41 g (72 %) cím szerinti vegyületet nyerünk: olvadáspont 227-228 °C. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,76 (t, J=6,13 Hz, NH, 1H), 7,90 (s, pirimidin H, 1H), 7,71 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,54 (d, J=8,1 Hz, 2H), 6,26 (s, NH<sub>2</sub>, 2H), 4,44 (d, J=6,1 Hz, benziles H-ek, 2H), 3,27 (bt, J=6,5 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 4H), 1,77 (bt, J=6,5 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 4H); IR 3476, 3279, 1629, 1585, 1456, 1377, 1330, 1160, 1110, 1069 cm<sup>-1</sup>.

### 32-46. példák

**Általános eljárás a 2-[alkil-(aril)-amino]-4-(pirrolidin-1-il)-N-([4-(trifluor-metil)-fenil]-metil)-pirimidin-5-karboxamidok előállítására (32-46. példák):**

9,6 mg (0,025 mmol, 7. előkészületi példa) 2-klór-4-(pirrolidin-1-il)-N-([4-(trifluor-metil)-fenil]-metil)-pirimidin-5-karboxamid 0,5 ml 1-metil-2-pirrolidinonnal készült oldatához



hozzáadunk 0,125 ml-t (0,125 mmol, 5 ekvivalens) a HNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> általános képletű megfelelő amin-származék 1-metil-2-pirrolidininnal készült 1,0 M oldatából. A kapott elegyet 18 órán át 100-135 °C-on melegítjük (100 °C-on, amikor a HNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> egy alkil-amin, 135 °C-on, amikor a HNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> egy anilin-származék). A nyers elegyet HPLC-vel tisztítjuk (Primesphere C 18, 21,1 mm × 100 mm oszlop, mozgó fázis: A 10/90 acetonitril/víz + 5 mmol ammónium-acetát-oldat, B 90/10 acetonitril/víz + 5 mmol ammónium-acetát-oldat, gradiens: 40 % - 0 % A, 5 perc alatt, detektor: UV, 220 nM, áramlási sebesség: 20,0 ml/perc. A minták tisztaságát LCMS:HPLC-vel elemeztük (az első kilenc vegyületet) (LUNA C8, 5 μ, 4,6 mm × 30 mm oszlop), mozgó fázis: A 10/90 acetonitril + 5 mmol ammónium-acetát-oldat, B 90/10 acetonitril/víz + 5 mmol ammónium-acetát-oldat, gradiens: 100 % - 0 % A? 4 perc alatt, detektor: UV, 250 nM, áramlási sebesség: 4,0 ml/perc (az utolsó hét vegyület) (Primesphere C18-HC, 4,6 mm × 30 mm oszlop, mozgó fázis: A 10/90 acetonitril/víz + 5 mmol ammónium-acetát-oldat, B 90/10 acetonitril/víz + 5 mmol ammónium-acetát-oldat, gradiens: 100 % - 0 % A, 3 perc alatt, detektor: UV, 250 nM, áramlási sebesség: 400,0 ml/perc.

A 32-46. példák szerinti vegyületeket az általános eljárást követve állítjuk elő.

Példa száma	Vegyület neve	Tömegspektrum m/e
32	2-(3-pentil-amino)-4-pirrolidin-1-il)-N-([4-(trifluor-metil)-fenil]-metil)-pirimidin-5-karboxamid	436 (MH <sup>+</sup> )
33	2-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-4-(pirrolidin-1-il)-N-([4(trifluor-metil)-fenil]-metil)-pirimidin-5-karboxamid	438 (MH <sup>+</sup> )

34	2-[metil-(1-pentil)-amino]-4-(pirrolidin-1-il)- -N-{{4-(trifluor-metil)-fenil}-metil}- pirimidin-5-karboxamid	450 (MH <sup>+</sup> )
35	2,4-bisz-(pirrolidin-1-il)-N-{{4-(trifluor- -metil)-fenil}-metil}-pirimidin-5-karboxamid	420 (MH <sup>+</sup> )
36	2-(ciklopentil-amino)-4-(pirrolidin-1-il)-N- -{{4-(trifluor-metil)-fenil}-metil}-pirimidin- -5-karboxamid	434 (MH <sup>+</sup> )
37	2-(fenil-metil-amino)-4-(pirrolidin-1-il)-N- -{{4-(trifluor-metil)-fenil}-metil}-pirimidin- -5-karboxamid	456 (MH <sup>+</sup> )
38	2-[metil-(fenil-metil)-amino]-4-(pirrolidin-1- -il)-N-{{4-(trifluor-metil)-fenil}-metil}- -pirimidin-5-karboxamid	470 (MH <sup>+</sup> )
39	2-[(4-klór-fenil)-metil-amino]-4-(pirrolidin- -1-il)-N-{{4-(trifluor-metil)-fenil}-metil}- -pirimidin-5-karboxamid	490 (MH <sup>+</sup> )
40	2-[metil-(2-propin-1-il)-amino]-4-(pirrolidin- -1-il)-N-{{4-(trifluor-metil)-fenil}-metil}- -pirimidin-5-karboxamid	418 (MH <sup>+</sup> )
41	2-(dietil-amino)-4-(pirrolidin-1-il)-N-{{4- -(trifluor-metil)-fenil}-metil}-pirimidin-5- -karboxamid	422 (MH <sup>+</sup> )
42	2-{metil-[(4-trifluor-metoxi)-fenil]-amino}-4- -(pirrolidin-1-il)-N-{{4-trifluor-metil)-fenil}- -metil}-pirimidin-5-karboxamid	540 (MH <sup>+</sup> )
43	2-[metil-(4-nitro-fenil)-amino]-4-(pirrolidin- -1-il)-N-{{4-(trifluor-metil)-fenil}-metil}- -pirimidin-5-karboxamid	501 (MH <sup>+</sup> )
44	2-[(2-propin-1-il)-amino]-4-(pirrolidin-1-il)- -N-{{4-(trifluor-metil)-fenil}-metil}-pirimidin- -5-karboxamid	404 (MH <sup>+</sup> )
45	2-[(3-klór-fenil)-metil-amino]-4-(pirrolidin- -1-il)-N-{{4-(trifluor-metil)-fenil}-metil}- -pirimidin-5-karboxamid	490 (MH <sup>+</sup> )
46	2-[(3,4-diklór-fenil)-metil-amino]-4-(pirro- lidin-1-il)-N-{{4-(trifluor-metil)-fenil}- -metil}-pirimidin-5-karboxamid	524 (MH <sup>+</sup> )

**47. példa****2-(4-Fluor-fenoxi)-4-(pirrolidin-1-il)-N-([4-(trifluor-metil)-fenil]-metil)-pirimidin-5-karboxamid**

9,6 mg (0,025 mmol, 7. előkészületi példa) 2-klór-4-(pirrolidin-1-il)-N-([4-(trifluor-metil)-fenil]-metil)-pirimidin-5-karboxamid 0,5 ml 1-metil-2-pirrolidinonnal készült oldatához hozzáadunk 0,125 ml-t (0,125 mmol, 5 ekvivalens) 4-fluor-fenol 1-metil-2-pirrolidinonnal készült 1,0 M oldatából és 0,125 ml-t (0,125 mmol, 5 ekvivalens) a kálium-terc-butoxid tetrahidrofuránal készült 1,0 M oldatából. A kapott elegyet 15 órán át 85 °C-on melegítjük. Közelítőleg 23 °C-ra való hűtés után, a reakciót 0,25 ml (1,0 M) vizes nátrium-dihidrogén-foszfát-oldat hozzáadásával leállítjuk és PTFE szűrőn szűrjük, mielőtt HPLC-vel tisztítjuk (Primesphere C18-HC, 21,2 mm× 100 mm oszlop, mozgó fázis: A 10/90 acetonitril/víz + 5 mmol ammónium-acetát-oldat, B 90/10 acetonitril/víz + 5 mmol ammónium-acetát-oldat, gradiens: 40 % - 0 % A, 5 perc alatt, detektor: UV, 220 nM, áramlási sebesség: 20,0 ml/perc. A minta tisztaságát LCMS:HPLC-vel elemezzük (Primesphere C18-HC,, 4,6 mm × 30 mm oszlop, mozgó fázis: A 10/90 acetonitril/víz + 5 mmol ammónium-acetát-oldat, B 90/10 acetonitril/víz + 5 mmol ammónium-acetát-oldat, gradiens: 100 % - 0 % A, 3 perc alatt, detektor: UV, 250 nM, áramlási sebesség: 4,0 ml/perc. MS m/e 461 (MH<sup>+</sup>), <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,22 (s, pirimidin H, 1H), 7,61 (d, J=7,8 Hz, 2H), 7,51 (d, J=7,8 Hz, 2H), 7,38 (bs, NH, 1H), 7,15-6,95 (m, 4H), 4,64 (d, J=3,1 Hz, benziles H-ek, 2H), 3,35 (bt, J=6,3 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 4H), 1,86 (bs, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 4H).

**48. példa****2-[2-Metoxi]-fenoxi]-4-(pirrolidin-1-il)-N-{[4-(trifluor-metil)-  
-fenil]-metil}-pirimidin-5-karboxamid**

9,6 mg (0,025 mmol, 7. előkészületi példa) 2-klór-4-(pirrolidin-1-il)-N-{[4-(trifluor-metil)-fenil]-metil}-pirimidin-5-karboxamid 0,5 ml 1-metil-2-pirrolidinonnal készült oldatához hozzáadunk 0,125 ml-t (0,125 mmol, 5 ekvivalens) a 2-metoxi-fenol 1-metil-2-pirrolidinonnal készült 1,0 M oldatából és 0,125 ml-t (0,125 mmol, 5 ekvivalens) a kálium-terc-butoxid tetrahidrofuránnal készült 1,0 M oldatából. A kapott elegyet 15 órán át 85 °C-on melegítjük. Közelítőleg 23 °C-ra való hűtés után a reakciót 0,25 ml (1,0 M) vizes nátrium-dihidrogén-foszfát-oldat hozzáadásával leállítjuk, és PTFE szűrőn szűrjük, mielőtt HPLC-vel tisztítjuk (Primesphere C18-HC, 21,2 mm × 100 mm oszlop, mozgó fázis: A 10/90 acetonitril/víz + 5 mmol ammónium-acetát-oldat, B 90/10 acetonitril/víz + 5 mmol ammónium-acetát-oldat, gradiens: 40 % - 0 % A, 5 perc alatt, detektor: UV, 220 nM, áramlási sebesség: 20,0 ml/perc. A minta tisztaságát LCMS:HPLC-vel elemeztük (Primesphere C18-HC, 4,6 mm × 30 mm oszlop, mozgó fázis: A 10/90 acetonitril/víz + 5 mmol ammónium-acetát-oldat, B 90/10 acetonitril/víz + 5 mmol ammónium-acetát-oldat, gradiens: 100 % - 0% A, 3 perc alatt, detektor: UV, 250 nM, áramlási sebesség: 4,0 ml/perc. MS m/e 473 (MH<sup>+</sup>).

**49-51. példák**

A 2-alkoxi-4-(pirrolidin-1-il)-N-{[4-(trifluor-metil)-fenil]-metil}-pirimidin-5-karboxamid származékokat (49-51. példák) úgy állítjuk elő, hogy a 2-klór-4-(pirrolidin-1-il)-N-{[4-(trifluor-

-metil)-fenil]-metil-pirimidin-5-karboxamidot egy megfelelő alkohol-származék nátriumsójával reagáltatjuk, az alább leírt általános eljárás szerint.

#### Általános eljárás a 49-51. példákhoz

19,2 mg (0,050 mmol, 7. előkészületi példa) 2-klór-4-(pirrolidin-1-il)-N-{{4-(trifluor-metil)-fenil]-metil}}-pirimidin-5-karboxamid 0.6 ml dioxánnal készült oldatához hozzáadunk 0,40 ml-t (0,40 mmol, 8 ekvivalens), egy megfelelő alkohol dioxánnal készült 1,0 M oldatából, majd 0,250 ml-t (0,250 mmol, 5 ekvivalens), nátrium-hexametil-diszilazid (NaHMDS) tetrahidrofuránnal készült 1,0 M oldatából. A kapott elegyet 2 órán át 70 °C-on melegítjük. 23 °C-ra történő hűtés után, a reakciót 0,40 ml (1,0 M) vizes ammónium-klorid-oldat hozzáadásával leállítjuk és PTFE szűrőn szűrjük. A reakciókészüléket metanollal kiöblítjük és a kapott oldatot is szűrjük. A nyers szűrleteket egyesítjük és HPLC-vel tisztítjuk (Primesphere C18-HC, 21,2 mm × 100 mm oszlop, mozgó fázis: A 10/90 acetonitril/víz + 5 mmol ammónium-acetát-oldat, B 90/10 acetonitril/víz + 5 mmol ammónium-acetát-oldat, gradiens: 40 % - 0% A, 5 perc alatt, detektor: UV, 220 nM, áramlási sebesség: 20,0 ml/perc. Mindegyik minta tisztaságát LCMS:HPLC-vel elemeztük (YMC ODS-A C18, 4,6 mm × 33 mm oszlop, mozgó fázis: A 10/90 acetonitril/víz + 5 mmol ammónium-acetát-oldat, B 90/10 acetonitril/víz + 5 mmol ammónium-acetát-oldat, gradiens: 100 % - 0 % A, 3 perc alatt, detektor: UV, 220 nM, áramlási sebesség: 4,0 ml/perc.

#### 49. példa

**2-(Propin-3-il-oxi)-4-(pirrolidin-1-il)-N-{{4-(trifluor-metil)-fenil]-metil}}-pirimidin-5-karboxamid**

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,19 (s, pirimidin H, 1H), 8,0 (bs, NH, 1H), 7,58 (d,  $J=8,1$  Hz, 2H), 7,51 (d,  $J=8,1$  Hz, 2H), 4,92 (d,  $J=2,5$  Hz,  $\text{OCH}_2$ , 2H), 4,60 (d,  $J=5,8$  Hz, benziles H-ek, 2H), 3,47 (bt,  $J=6,6$  Hz,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ , 4H), 2,44 (d,  $J=2,5$  Hz, inil H, 1H), 1,87 (bt,  $J=6,6$  Hz,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ , 4H), HRMS/ESI  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{F}_3\text{N}_4$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 405,15384, talált: 405,15480.

### 50. példa

**2-[(2-Tienil)-metoxi]-4-(pirrolidin-1-il)-N-{[4-(trifluor-metil)-fenil]-metil}-pirimidin-5-karboxamid**

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,10 (s, pirimidin H, 1H), 7,56 (d,  $J=8,1$  Hz, 2H), 7,46 (d,  $J=8,1$  Hz, 2H), 7,27 (d,  $J=1,5$  Hz, 1H), 7,08 (d,  $J=3,5$  Hz, 1H), 6,95 (dd,  $J=1,5$  Hz,  $J=3,5$  Hz, 1H), 5,49 (s,  $\text{OCH}_2$ , 2H), 4,57 (d,  $J=5,8$  Hz, benziles H, 2H), 3,47 (bs,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ , 4H), 1,87 (bs,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ , 4H), HRMS/ESI  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{F}_3\text{N}_4\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 463,14157, talált: 463,14350.

### 51. példa

**2-[1-(4-Fluor-fenil)-etoxi]-4-(pirrolidin-1-il)-N-{[4-(trifluor-metil)-fenil]-metil}-pirimidin-5-karboxamid**

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,20 (s, pirimidin H, 1H), 7,58 (d,  $J=8,3$  Hz, 2H), 7,49 (d,  $J=8,3$  Hz, 2H), 7,34 (dd,  $J=5,4$  Hz,  $J=2,0$  Hz, 2H), 6,99 (t,  $J=8,7$  Hz, 2H), 6,02 (q,  $J=6,6$  Hz,  $\text{PhCH}(\text{CH}_3)\text{O}$ , 1H), 4,49 (d,  $J=6,1$  Hz,  $\text{PhCH}_2\text{N}$ , 2H), 3,5-3,25 (m,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ , 4H), 1,95-1,80 (m,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ , 4H), 1,63 (s,  $J=6,6$  Hz,  $\text{PhCH}(\text{CH}_3)\text{O}$ , 3H), HRMS/ESI  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{F}_4\text{N}_4$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  489,19138, talált: 489,19070.

### 52-55. példák

AZ 52-55. példák 2-aryl-4-(pirrolidin-1-il)-N-{[4-(trifluor-metil)-fenil]-metil}-pirimidin-5-karboxamid származékait úgy

állítjuk elő, hogy Pd(0) közvetítésével a 2-klór-4-(pirrolidin-1-il)-N-([4-(trifluor-metil)-fenil]-metil-pirimidin-5-karboxamidot a megfelelő aril-bórsav-származékkal kapcsoljuk, az alább leírt általános eljárás szerint.

**Általános eljárás az 52-55. példákhoz.**

20,0 mg (0,052 mmol, 7. előkészületi példa)) 2-klór-4-(pirrolidin-1-il)-N-([4-(trifluor-metil)-fenil]-metil)-pirimidin-5-karboxamid 1,0 ml 1-metil-2-pirrolidinonnal készült oldatához hozzáadunk 1,17 mmol (2,25 ekvivalens) megfelelő boronsav-származékot [3,4-dimetoxi-fenil-boronsav, 2-metoxi-fenil-boronsav, 3-tienil-boronsav és 2-tienil-boronsav, az 52-55. példákhoz], majd 0,10 ml (2,0 M) vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot. A kapott elegyet argonnal átöblítjük, mielőtt hozzáadunk 0,003 g tetrakisz-trifenil-foszfin-palládiumot [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>], és ezután 2 órán át 110 °C-on melegítjük. 23 °C-ra történő hűtés után az elegyet HPLC-vel tisztítjuk (Primesphere C18-HC, 21,2 mm × 100 mm oszlop, mozgó fázis: A 10/90 acetonitril/víz + 5 mmol ammónium-acetát-oldat, B 90/10 acetonitril/víz + 5 mmol ammónium-acetát-oldat, gradiens: 70 + - 0 % A, 8 perc alatt, detektor: UV, 220 nM, áramlási sebesség: 20,0 ml/perc. Mindegyik minta tisztaságát LCMS:HPLC-vel elemezzük (Primesphere C 18-HC, 4,6 mm × 30 mm oszlop, mozgó fázis: A 10/90 acetonitril/víz + 5 mmol ammónium-acetát-oldat, B 90/10 acetonitril/víz + 5 mmol ammónium-acetát-oldat, gradiens: 100 % - 0 % A, 3 perc alatt, detektor: UV, 250 nM, áramlási sebesség: 4,0 ml/perc.

Példa száma	Vegyület neve	Tömegspektrum m/e
52	2-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-(pirrolidin-1-il)-N- -[4-(trifluor-metil)-fenil]-metil}-pirimidin- -5-karboxamid	487 (MH <sup>+</sup> )
53	2-(2-metoxi-fenil)-4-(pirrolidin-1-il)-N- -[4-(trifluor-metil)-fenil]-metil}-pirimidin-5- -karboxamid	457 (MH <sup>+</sup> )
54	2-(3-tienil)-4-(pirrolidin-1-il)-N- -[4-(trifluor-metil)-fenil]-metil}-pirimidin-5-kar- boxamid	433 (MH <sup>+</sup> )
55	2-(2-tienil)-4-(pirrolidin-1-il)-N- -[4-(trifluor-metil)-fenil]-metil}-pirimidin-5-karbox- amid	433 (MH <sup>+</sup> )

#### 56-64. példák

A 2-alkil-(aril)-tio-4-(pirrolidin-1-il)-N-  
-[4-(trifluor-metil)-fenil]-metil}-pirimidin-5-karboxamid származékokat (56-64. példák) úgy állítjuk elő, hogy a 2-klór-4-(pirrolidin-1-il)-N-  
-[4-(trifluor-metil)-fenil]-metil}-pirimidin-5-karboxamidot egy megfelelő tiol-származék káliumsójjával reagáltatjuk, az alább leírt általános eljárás szerint.

#### Általános eljárás az 56-64. példákhoz

9,6 mg (0,025 mmol, 7. előkészületi példa) 2-klór-4-(pirrolidin-1-il)-N-  
-[4-(trifluor-metil)-fenil]-metil}-pirimidin-5-  
-karboxamid 0,5 ml 1-metil-2-pirrolidinonnal készült oldatához hozzáadunk 0,125 ml-t (0,125 mmol, 5 ekvivalens) egy megfelelő tiol-származék 1-metil-2-pirrolidinonnal készült 1,0 M oldatából majd 0,125 ml-t (0,125 mmol, 5 ekvivalens) a kálium-terc-butoxid tetrahidrofuránnal készült 1,0 M oldatából. A kapott elegyet 2 órán át 80 °C-on melegítjük. 23 °C-ra való hűtés után, a reakciót 0,3 ml (1,0 M) vizes ammónium-klorid-oldat hozzáadásával leál-

lítjuk és HPLC-vel tisztítjuk (Primesphere C18-HC, 21,2 mm × 100 m oszlop, mozgó fázis: A 10/90 acetonitril/víz + 5 mmol ammónium-acetát-oldat, B 90/10 acetonitril/víz + 5 mmol ammónium-acetát-oldat, gradiens: 40 % - 0 % 0, 5 perc alatt, detektor: UV, 220 nM, áramlási sebesség: 20,0 ml/perc. Mindegyik minta tisztaságát LCMS:HPLC-vel elemezzük (Primesphere C18-HC, 4,6 mm × 30 mm, mozgó fázis: A 10/90 acetonitril/víz + 5 mmol ammónium-acetát-oldat, B 90/10 acetonitril/víz + 5 mmol ammónium-acetát-oldat, gradiens: 100 % - 0 % A, 3 perc alatt, detektor: UV, 250 nM, áramlási sebesség: 4,0 ml/perc.

Példa száma	Vegyület neve	Tömegspektrum m/e
56	2-[(4-klór-fenil)-metil-tio]-4-(pirrolidin-1-il)-N-[[4-(trifluor-metil-fenil)-metil]-pirimidin-5-karboxamid	507 (MH <sup>+</sup> )
57	2-[(furan-2-il)-metil-tio]-4-(pirrolidin-1-il)-N-[[4-(trifluor-metil)-fenil]-metil]-pirimidin-5-karboxamid	463 (MH <sup>+</sup> )
58	2-[(4-nitro-fenil)-tio]-4-(pirrolidin-1-il)-N-[[4-(trifluor-metil)-fenil]-metil]-pirimidin-5-karboxamid	504 (MH <sup>+</sup> )
59	2-[(2-klór-fenil)-tio]-4-(pirrolidin-1-il)-N-[[4-(trifluor-metil)-fenil]-metil]-pirimidin-5-karboxamid	487 (MH <sup>+</sup> )
60	2-[(2-klór-fenil)-tio]-4-(pirrolidin-1-il)-N-[[4-(trifluor-metil)-fenil]-metil]-pirimidin-5-karboxamid	493 (MH <sup>+</sup> )
61	2-(ciklopropil-tio)-4-(pirrolidin-1-il)-N-[[4-(trifluor-metil)-fenil]-metil]-pirimidin-5-karboxamid	451 (MH <sup>+</sup> )
62	2-[(2-tienil)-tio]-4-(pirrolidin-1-il)-N-[[4-(trifluor-metil)-fenil]-metil]-pirimidin-5-karboxamid	465 (MH <sup>+</sup> )

63	2-[(2-metil-1-propil)-tio]-4-(pirrolidin-1-il)- -N-{[4-(trifluor-metil)-fenil]-metil}-pirimi- din-5-karboxamid	439 (MH <sup>+</sup> )
64	2-(fenil-metil-tio)-4-pirrolidin-1-il)-N-{[4- -(trifluor-metil)-fenil]-metil}-pirimidin-5- -karboxamid	(MH <sup>+</sup> ) 473 (MH <sup>+</sup> )

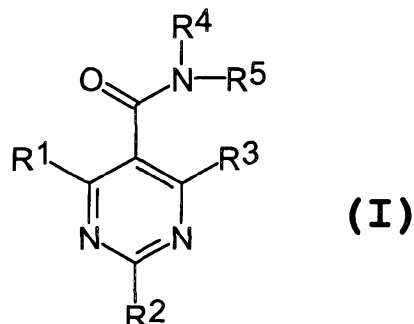
### 65-67. példák

A 65-67. példákat a korábban a 2-18. példáknál leírt általános eljárás szerint állítjuk elő.

Példa száma	Vegyület neve	Tömegspektrum m/e
65	4-(trifluor-metil)-2-(dietyl-amino)-N-[(5-me- til-furán-2-il)-metil]-pirimidin-5-karboxamid	357 (MH <sup>+</sup> )
66	4-(trifluor-metil)-2-(pirrolidin-1-il)-N- -[(furan-2-il)-metil]-pirimidin-5-karboxamid	341 (MH <sup>+</sup> )
67	4-(trifluor-metil)-2-(pirrolidin-1-il)-N- -[(furan-2-il)-metil]-pirimidin-5-karboxamid	371 (MH <sup>+</sup> )

### Szabadalmi igénypontok

1. Az



általános képletű vegyületek — amely képletben

R<sup>1</sup> jelentése a hidrogén-, halogénatomok, 1-8 szénatomos alkil-, fenil-, fenil-alkil-, 3-6 szénatomos heterociklil-, 3-6 szénatomos heterociklil-metil-, ciano-csoportok, -OR, -NRR, -NRNCOR általános képletű csoportok vagy trifluor-metil-csoport közül választható csoport;

R<sup>2</sup> jelentése a halogénatomok, 1-8 szénatomos alkil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, fenil-, fenil-alkil-, 3-6 szénatomos heterociklil-, 3-6 szénatomos heterociklil-metil-, ciano-csoport, -OR, -NRR, -NRNCOR vagy -S-R általános képletű csoportok közül választható csoport;

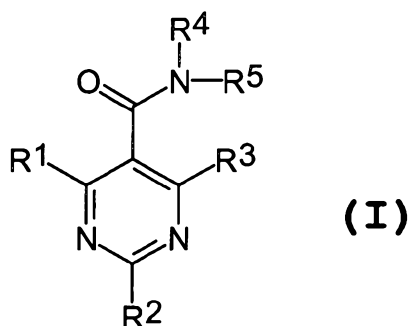
R<sup>3</sup> jelentése a hidrogén-, halogénatomok vagy 1-8 szénatomos alkilcsoport közül választható csoport;

R<sup>4</sup> jelentése metil- vagy toluil-csoport;

R<sup>5</sup> jelentése a hidrogénatom, 1-8 szénatomos alkil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, fenil-, fenil-alkil-, 3-6 szénatomos heterociklil- vagy 3-6 szénatomos heterociklil-metil-csoportok közül választható csoport;

ahol R mindegyik előfordulása egymástól függetlenül az 1-8 szénatomos alkil-, 3-7 szénatomos alkinil-, fenil-, fenil-alkil-, 3-6 szénatomos heterociklil- és 3-6 szénatomos heterociklil-metil-csoportok közül választható csoport — alkalmazása emlősben a KCNQ káliumcsatornák megnyitására reagáló rendellenességek kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására.

2. Olyan



R<sup>1</sup> jelentése hidrogénatom;

R<sup>2</sup> jelentése az -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -SR<sup>8</sup>, -OR<sup>9</sup> általános képletű csoportok, fenil- és tienilcsoport (amelyben fenilcsoport adott esetben egy vagy két 1-3 szénatomos alkoxi-csoporttal szubsztituált) közül választható csoport;

R<sup>3</sup> jelentése az 1-6 szénatomos alkil-, trifluor-metil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-metil-, fenil-, amino-, di(1-3 szénatomos alkil)-amino- és pirrolidinil-csoportok (ahol a fenilcsoport adott esetben halogénatommal szubsztituált) közül választható csoport;

R<sup>4</sup> jelentése a fenil-metil-, furil-metil- és 3-7 szénatomos cikloalkil-metil-csoportok (ahol a fenil-metil-csoport fenilcsoportja adott esetben egy, a halogénatomok, 1-3 szénatomos

alkil-, di(1-3 szénatomos alkil)-amino-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi- és trifluor-metil-tio-csoportok közül választható csoporttal és a furil-metil-csoport furilcsoportja adott esetben egy 1-3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált) közül választható csoport;

R<sup>5</sup> jelentése hidrogénatom;

R<sup>6</sup> és R<sup>7</sup> jelentése egymástól függetlenül a hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, 3-7 szénatomos alkinil-, fenil- és fenil-metil-csoportok (ahol az 1-6 szénatomos alkilcsoport adott esetben hidroxycsoporttal szubsztituált, és a fenilcsoport adott esetben egy vagy két, a halogénatom, trifluor-metoxi- és nitrocsoport közül választható szubsztituenst hordozhat) közül választható csoport; vagy

R<sup>6</sup> és R<sup>7</sup> a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, a pirrolidinil-, morfolinil-, piperidinil-, homopiperidinil-, metil-piperidinil- és 1,2,3,4-tetrahydro-izokinolinil-csoportok közül választható heterociklikus gyűrűt képeznek;

R<sup>8</sup> jelentése az 1-6 szénatomos alkil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, fenil-, fenil-metil-, furil-metil- és tienil-csoportok (ahol a fenilcsoport adott esetben egy halogénatommal vagy nitrocsoporttal szubsztituált, és a fenil-metil-csoport fenilcsoportja adott esetben egy halogénatommal vagy 1-3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált) közül választható csoport; és

R<sup>9</sup> jelentése a 3-7 szénatomos alkinil-, fenil-, 1-(4-fluor-fenil)-etil- és tienil-metil-csoportok (ahol a fenilcsoport adott esetben egy halogénatommal vagy 1-3 szénatomos alkoxi-csoporttal szubsztituált) közül választható csoport —

alkalmazása emlősben a KCNQ káliumcsatornák megnyitására reagáló rendellenességek kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására.

3. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás migrén vagy migrén-szerű roham kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására.

4. A 2. igénypont szerinti alkalmazás migrén vagy migrén-szerű roham kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására.

5. Gyógyszerkészítmények a KCNQ káliumcsatornák megnyitására reagáló rendellenességek kezelésére, amelyek egy 1. igénypont szerinti vegyület terápiásan hatásos mennyiségét tartalmazzák egy gyógyszerészetileg elfogadható vivőanyaggal, hatásfokozóval vagy hígítószerrel társítva.

6. Gyógyszerkészítmények a KCNQ káliumcsatornák megnyitására reagáló rendellenességek kezelésére, amelyek egy 2. igénypont szerinti vegyület terápiásan hatásos mennyiségét tartalmazzák egy gyógyszerészetileg elfogadható vivőanyaggal, hatásfokozóval vagy hígítószerrel társítva.

A meghatalmazott:



**S. B. G. & K.**  
Szabadalmi Ügyvivői Iroda  
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.  
Telefon: 461-1000, Fax: 461-1099

vegy. nélkül

2008. 12. 17. PK