

(12)

Österreichische Patentanmeldung

(21) Anmeldenummer: A 1364/2011
 (22) Anmeldetag: 21.09.2011
 (43) Veröffentlicht am: 15.12.2012

(51) Int. Cl. : C12N 5/02 (2006.01)
 C12N 5/077 (2010.01)
 C07D 251/02 (2006.01)

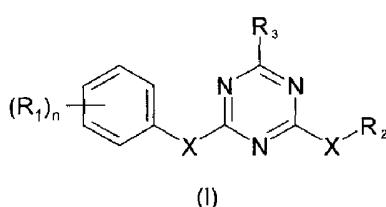
(56) Entgegenhaltungen:
 WO 2002079197 A1
 WO 2011088031 A1
 WO 2010144423 A1
 US 2011136681 A1

(73) Patentanmelder:
 TECHNISCHE UNIVERSITÄT WIEN
 1040 WIEN (AT)
 MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN
 1090 WIEN (AT)

(72) Erfinder:
 Mihovilovic Marko Dipl.Ing. Dr.
 Perchtoldsdorf (AT)
 Schnürch Michael Dipl.Ing. Dr.
 Wiener Neustadt (AT)
 Hilber Karlheinz Dr.
 Wien (AT)
 König Xaver Dipl.Ing.
 Mödling (AT)
 Linder Thomas Dipl.Ing.
 Wien (AT)
 Mike Agnes
 Wien (AT)

(54) TRIAZIN-DERIVATE ALS DIFFERENZIERUNGSBESCHLEUNIGER

(57) Die Erfindung betrifft die Verwendung einer Verbindung der nachstehenden Formel (I) zur Auslösung der Differenzierung von Säugetierzellen zu Kardiomyozyten-ähnlichen Zellen:

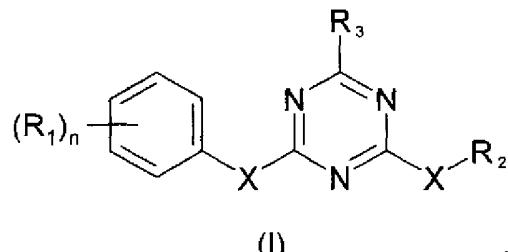


wobei für R₆ die dieselben Optionen gelten wie für R₁, und wobei ein C₁₋₆-Alkylrest gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten R₅ weiter substituiert ist; und R₃ Wasserstoff, Halogen, NR₄R₇, OR₇, SR₇ oder R₇ ist, wobei für R₇ dieselben Optionen gelten wie für R₂; mit der Maßgabe, dass die Verbindung der Formel (I) nicht 3-[(4,6-Diphenoxy-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzoësäure ist.

worin die X unabhängig -NR₄- oder -O- sind, worin R₄ Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl ist; R₁ Hydroxy, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, Carboxy, C₁₋₆-Alkoxycarbonyl, Halogen, Cyano, Nitro, Formyl, Amino, C₁₋₆-Alkylamino oder Di-C₁₋₆-alkylamino ist, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten R₅, ausgewählt aus Hydroxy, Halogen, Cyano und Nitro weiter substituiert sind; n=0 bis 5 ist; R₂ Wasserstoff, Aryl, Heteroaryl oder C₁₋₆-Alkyl ist, wobei ein Aryl- oder Heteroarylrest gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten R₆ weiter substituiert ist,

ZUSAMMENFASSUNG

Die Erfindung betrifft die Verwendung einer Verbindung der nachstehenden Formel (I) zur Auslösung der Differenzierung von Säugetierzellen zu Kardiomyozyten-ähnlichen Zellen:

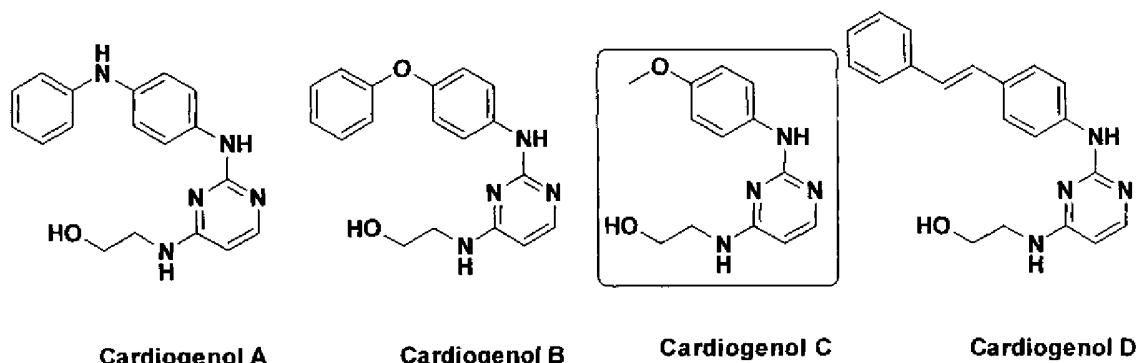


worin die X unabhängig -NR₄- oder -O- sind, worin R₄ Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl ist; R₁ Hydroxy, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, Carboxy, C₁₋₆-Alkoxycarbonyl, Halogen, Cyano, Nitro, Formyl, Amino, C₁₋₆-Alkylamino oder Di-C₁₋₆-alkylamino ist, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten R₅, ausgewählt aus Hydroxy, Halogen, Cyano und Nitro weiter substituiert sind; n=0 bis 5 ist; R₂ Wasserstoff, Aryl, Heteroaryl oder C₁₋₆-Alkyl ist, wobei ein Aryl- oder Heteroarylrest gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten R₆ weiter substituiert ist, wobei für R₆ die dieselben Optionen gelten wie für R₁, und wobei ein C₁₋₆-Alkylrest gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten R₅ weiter substituiert ist; und R₃ Wasserstoff, Halogen, NR₄R₇, OR₇, SR₇ oder R₇ ist, wobei für R₇ dieselben Optionen gelten wie für R₂; mit der Maßgabe, dass die Verbindung der Formel (I) nicht 3-[(4,6-Diphenoxyl-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzoësäure ist.

Die Erfindung betrifft die Verwendung bestimmter Triazin-Derivate zur Auslösung der Differenzierung von Säugetierzellen zu Herzmuskelzellen.

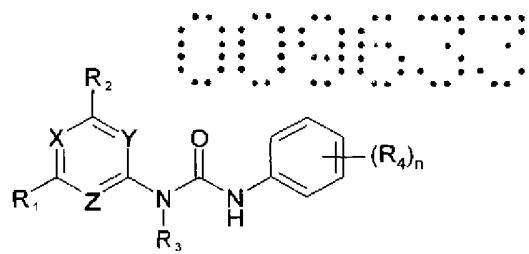
Zelldifferenzierung ist allgemein ein Vorgang, bei dem eine weniger spezialisierte Zelle in einen spezialisierteren Zelltyp übergeht. Zelldifferenzierung ist jedoch nicht nur für die Entwicklung eines Fötus ausschlaggebend, sondern auch bei Erwachsenen ein gängiger Prozess, beispielsweise indem sich Stammzellen teilen und vollständig differenzierte Tochterzellen bilden, u.a. bei der Reparatur von geschädigtem Gewebe. Die Auslösung der Differenzierung von Zellen erfolgt durch den Einfluss verschiedener Faktoren, die oft an Rezeptoren an der Zelloberfläche binden.

Seit längerem wurde versucht, die Differenzierung bestimmter Zellen zu beeinflussen, z.B. gezielt auszulösen oder ihren Verlauf zu steuern. So wurde etwa herausgefunden, dass Verbindungen der Cardiogenol-Reihe die Differenzierung von Stammzellen zu Herzmuskelzellen fördern, was von besonderem Interesse ist, als das Herz eines der wenigen Organe ist, das kaum Regenerationsfähigkeiten besitzt.



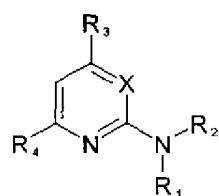
Mittels solcher Pyrimidin-Derivate könnten beispielsweise (Stamm-)Zelltherapien nach Herzinfarkten verbessert werden.

Novartis offenbart in der WO 2006/000420 A1 Verbindungen der nachstehenden Formel, in denen zwei von X, Y und Z jeweils N sind und das dritte N oder C-R₅ ist und die eine äußerst breite Palette an Optionen für die Substituenten R₁ bis R₅, sofern vorhanden, umfassen (R₅ ist im Hauptanspruch nicht einmal näher definiert):



Derartige Pyrimidin- bzw. Triazin-Harnstoff-Derivate sollen Wirksamkeit als Kinasehemmer besitzen.

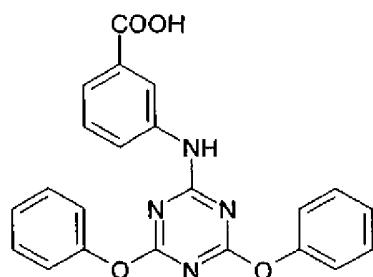
Auch die Erfinder des vorliegenden Anmeldungsgegenstands haben in ihrer früheren Patentanmeldung AT 509.266 A1 aminosubstituierte Pyrimidin- und Pyridin-Derivate der nachstehenden Formel synthetisiert, in der X entweder für N oder für CH steht, R₃ und R₄ Wasserstoff oder NR₅R₆ sein können und R₁, R₂, R₅ und R₆ aus Wasserstoff, Alkyl, Aryl und Cycloalkyl ausgewählt sind:



Diese Verbindungen können die Differenzierung von von undifferenzierten Skelettmuskel-Vorläuferzellen und pluripotenten Stammzellen zu Kardiomyozyten-ähnlichen Zellen fördern.

Parallel dazu ist bekannt, dass Retinsäure (auch Retinolsäure, Retinoesäure oder Vitamin-A-Säure; engl.: "retinoic acid", RA) durch Bindung an bestimmte Retinsäurerezeptoren (RAR, RXR) die Zelldifferenzierung während der Entwicklung von Embryonen beeinflusst. In der Folge wurde nach Kleinmolekülen ("small molecules") geforscht, die ebenfalls an diese Rezeptoren binden können. Im Zuge dessen wurde beispielsweise von Peterson et al., PLoS ONE 3(4), e1947 (2008), in Zebrafisch-Modellversuchen festgestellt, dass 3-[(4,6-Diphenoxy-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzoësäure (DTAB) einen wesentlichen Einfluss auf die Ausbildung der Anterior-Posterior (A-P-) Achse und die Organentwicklung bei Embryos hat. Daraus wurde gefolgert,

dass dieses Kleinmolekül offenbar an die Rezeptoren RAR β und RAR γ andockt und den Retinsäure-Signalsierungsweg aktiviert.



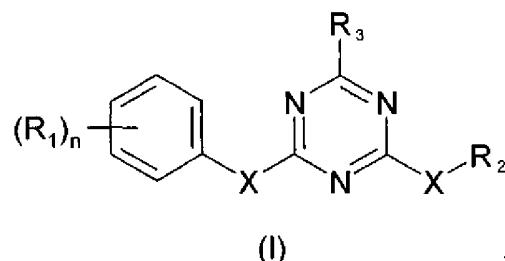
DTAB

Die physiologischen Auswirkungen einer solchen Behandlung mit diesem Anilino-phenoxytriazin waren jedoch schwerste Defekte bei der A-P-Achsenbildung und der Ausbildung von Gehirn, Herz und Gefäßen, was zu Embryonen führte, bei denen keinerlei Phänotyp erkennbar war.

Vor diesem Hintergrund war es das Ziel der Erfindung, andere Triazine mit vorteilhaften Auswirkungen auf die Zelldifferenzierung, vor allem mit verstärkter cardiogener Wirkung, zu synthetisieren.

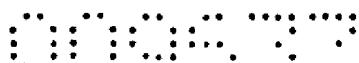
OFFENBARUNG DER ERFINDUNG

Dieses Ziel erreicht die Erfindung durch Bereitstellung der Verwendung von Anilino- und/oder Phenoxy-Triazinen, der nachstehenden Formel (I) zur Auslösung der Differenzierung von Säugetierzellen zu Kardiomyozyten-ähnlichen Zellen:



worin:

die X jeweils unabhängig voneinander -NR₄- oder -O- sind, worin R₄ aus Wasserstoff und C₁₋₆-Alkyl ausgewählt ist;



R₁ ausgewählt ist aus Hydroxy, C₁₋₆-Alkyl, .C₁₋₆Alkoxy, .Carboxy, C₁₋₆-Alkoxy-carbonyl, Halogen, Cyano, Nitro, Formyl, Amino, C₁₋₆-Alkylamino und Di-C₁₋₆-alkyl-amino, wobei jeder C₁₋₆-Alkyl- oder -Alkoxyrest gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten R₅ weiter substituiert ist, wobei R₅ aus Hydroxy, Halogen, Cyano und Nitro ausgewählt ist;

n=0 bis 5 ist;

R₂ ausgewählt ist aus Wasserstoff, Aryl, Heteroaryl und C₁₋₆-Alkyl, wobei ein Aryl- oder Heteroarylrest gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten R₆ weiter substituiert ist, wobei für R₆ die dieselben Optionen gelten wie für R₁, und wobei ein C₁₋₆-Alkylrest gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten R₅ weiter substituiert ist; und

R₃ ausgewählt ist aus Wasserstoff, Halogen, NR₄R₇, OR₇, SR₇ und R₇, wobei für R₇ dieselben Optionen gelten wie für R₂;

indem die Zellen mit einer oder mehreren Verbindungen der Formel (I) inkubiert werden,

mit der Maßgabe, dass die Verbindung der Formel (I) nicht 3-[(4,6-Diphenoxy-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzoësäure ist.

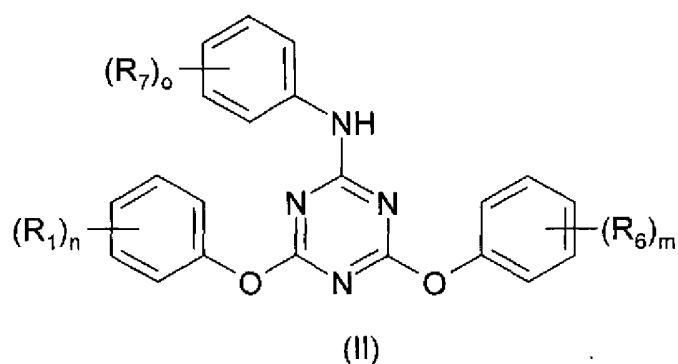
Die Erfinder haben nämlich in Modellversuchen überraschenderweise festgestellt, dass viele dieser Anilino-/Phenoxy-Triazine in der Lage sind, die Differenzierung von murinen Zellen (P19- bzw. C2C12-Zellen) zu Kardiomyozyten-ähnlichen Zellen zu fördern. Angesichts der eingangs erwähnten Erfahrungen mit DTAB waren die positiven Ergebnisse für Derivate dieser Verbindung besonders überraschend: Sehr gute Differenzierungsförderung wurde sogar bei nur geringfügiger Modifizierung von DTAB festgestellt.

Andererseits hat sich gezeigt, dass auch kleinste Unterschiede, wie z.B. die Position eines Substituenten an ein und demselben Phenylrest, nachteilige Auswirkungen haben können. Die nachstehenden Bevorzugungen spiegeln daher lediglich die bisherigen Erfahrungen der Erfinder wider, die im Verlauf weiterführender Forschungen zu ergänzen sein werden.

Somit ist in manchen bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung R₁ aus t-Butyl, Methoxy, Hydroxymethyl, Carboxy, Methoxycarbonyl, t-Butoxycarbonyl, Cyano, Formyl, Nitro und Chlor ausgewählt. In manchen bevorzugten Ausführungsformen ist R₂ aus Phenyl, Ethyl und Propyl ausgewählt. In manchen bevorzugten Ausführungsformen ist R₃ aus Wasserstoff, Chlor, -NR₄R₇ und R₇ ausgewählt, wobei R₄ und R₇ wie zuvor definiert sind. In manchen bevorzugten Ausführungsformen ist R₄ Wasserstoff. In manchen bevorzugten Ausführungsformen ist R₅ Hydroxy. In manchen bevorzugten Ausführungsformen ist R₆ aus t-Butyl, Methoxy, Hydroxymethyl, Carboxy, Methoxycarbonyl, t-Butoxycarbonyl, Cyano, Formyl, Nitro und Chlor ausgewählt. In manchen bevorzugten Ausführungsformen ist R₇ Phenyl, das gegebenenfalls mit einem oder zwei Substituenten R₆ substituiert ist, wobei R₆ wie zuvor definiert ist.

In besonders bevorzugten Ausführungsformen sind jeweils beide X entweder -O- oder -NH-. Noch bevorzugter sind beide X -O- und ist R₃ NHR₇, wobei R₇ wie zuvor definiert ist.

Noch bevorzugter ist die Verbindung der Formel (I) ein Anilinodiphenoxytriazin der nachstehenden Formel (II), das an einer oder mehreren der drei Phenylgruppen gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten R₁, R₆ und/oder R₇ substituiert ist, wobei R₁, R₆ und R₇ wie zuvor definiert sind und n, m und o jeweils unabhängig voneinander 0 bis 5 sind:



Alternativ dazu sind beide X vorzugsweise -NH- und ist R₃ Wasserstoff oder Chlor.

Die Indizes n, m und o, sofern vorhanden, sind vorallem jeweils unabhängig voneinander 0, 1 oder 2.

Besonders bevorzugt ist die Verbindung der Formel (I) aus folgenden Verbindungen und Gemischen davon ausgewählt:

2-[4-Chlor-6-(4-methoxyphenylamino)-1,3,5-triazin-2-ylamino]ethanol (1),
3-[4-Chlor-6-(4-methoxyphenylamino)-1,3,5-triazin-2-ylamino]propan-1-ol (2),
3-{{[4-(3-Chlorphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäuremethylester (8),
3-{{[4-(4-Chlorphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäure (29),
3-{{[4-(3-Chlorphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäure (30),
3-{{[4-(2-Chlorphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäure (31),
3-{{[4-(4-t-Butylphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäure (32),
3-{{[4-(4-Methoxyphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäure (33),
3-{{[4-(4-Cyanophenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäure (34),
3-{{[4-(3-Nitrophenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäure (35),
3-{{[4-(4-Formyl-2-methoxyphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäure (36),
3-{{[4-(4-Cyanophenoxy)-6-(4-methoxyphenoxy)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäure (38),
{4-[(4,6-Diphenoxy-1,3,5-triazin-2-yl)amino]phenyl}methanol (39),
{3-[(4,6-Diphenoxy-1,3,5-triazin-2-yl)amino]phenyl}methanol (40),
{3-[(4-(3-Chlorphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl)amino]phenyl}methanol (42),
{3-[(4-(4-t-Butylphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl)amino]phenyl}methanol (44)
und
{3-[(4-(4-Methoxyphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl)amino]phenyl}methanol (45).

≡

Noch bevorzugter ist die Verbindung der Formel (I) aus folgenden Verbindungen und Gemischen davon ausgewählt:

3-[4-Chlor-6-(4-methoxyphenylamino)-1,3,5-triazin-2-ylamino]propan-1-ol (2),
3-{{[4-(3-Chlorphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäuremethylester (8),

3-{{4-(4-Chlorphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäure (29),
3-{{4-(3-Chlorphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäure (30),
3-{{4-(2-Chlorphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäure (31),
3-{{4-(3-Nitrophenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäure (35),
3-{{4-(4-Formyl-2-methoxyphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäure
(36),
3-{{4-(4-Cyanophenoxy)-6-(4-methoxyphenoxy)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäure
(38),
{4-[(4,6-Diphenoxy-1,3,5-triazin-2-yl)amino]phenyl}methanol (39) und
{3-[(4-(4-t-Butylphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl)amino]phenyl}methanol (44).

Insbesondere ist die Verbindung der Formel (I) aus folgenden Verbindungen und Gemischen davon ausgewählt:

3-{{4-(4-Chlorphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäure (29),
3-{{4-(4-Formyl-2-methoxyphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäure
(36),
{4-[(4,6-Diphenoxy-1,3,5-triazin-2-yl)amino]phenyl}methanol (39) und
{3-[(4-(4-t-Butylphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl)amino]phenyl}methanol (44).

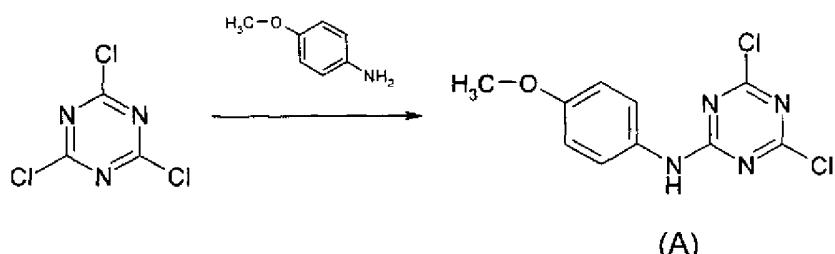
Die unterschiedlichen Bevorzugungen ergeben sich aus den Testergebnissen, die im nachstehenden experimentellen Teil ebenso wiedergegeben werden wie die Synthese zahlreicher Verbindungen der Formel (I). Darunter finden sich neben Beispielen für die Erfindung auch unwirksame bzw. toxische Vergleichsbeispiele. Konkret wurden neben DTAB als Bezugssubstanz 45 verschiedene neue Verbindungen hergestellt, von denen bislang 28 getestet wurden. Dabei zeigten 17, also über 60 %, positive Wirkung. Dass Verbindungen der Formel (I) als Beschleuniger der Differenzierung von Säugetierzellen verwendet werden können, wird in den Beispielen daher zweifelsfrei belegt. Ein Fachmann auf dem Gebiet der organischen Synthese sollte unter Befolgung der Anleitungen hierin und unter Zuhilfenahme seines allgemeinen Fachwissens ohne übermäßiges Experimentieren in der Lage sein, weitere Verbindungen der Formel (I) und insbesondere der Formel (II) zu synthetisieren, die ebenfalls die gewünschte Wirkung zeigen.

Mit "C₁₋₆-Alkyl" in den Alkyl- und Alkoxy-Resten hierin sind alifatische, verzweigte oder zyklische, gesättigte oder ungesättigte aliphatische Kohlenwasserstoffreste mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen gemeint. Die übrigen in den Beispielen verwendeten Ausdrücke und Abkürzungen sind dem Fachmann geläufig. Insbesondere stehen Ph für Phenyl, PE für Petrolether, EtOAc für Ethylacetat, THF für Tetrahydrofuran, DMSO für Dimethylsulfoxid, DIPEA für Diisopropylethylamin, DC für Dünnschichtchromatographie bzw. -chromatogramm und MPLC für Mitteldruck-Flüssigkeitschromatographie.

BEISPIELE

Bezugsbeispiel 1

Herstellung von 4,6-Dichlor-N-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-amin (A)



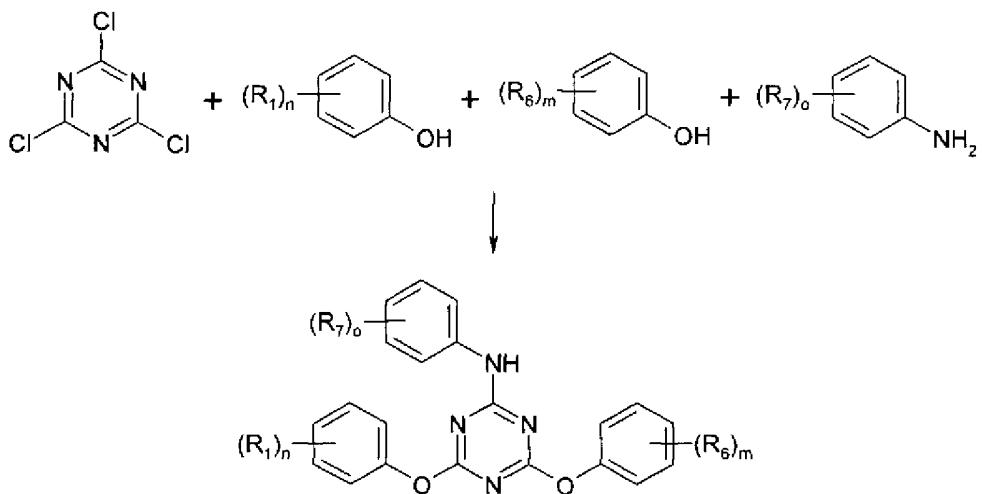
Cyanurchlorid (2,4,6-Trichlor-1,3,5-triazin; 500 mg, 2,73 mmol) wurde in Aceton (5 ml) auf 50 °C erhitzt und zu einem Gemisch aus zerstoßenem Eis und Wasser (10 ml) zugesetzt. Hierzu wurde p-Anisidin (4-Methoxyanilin; 673 mg, 5,47 mmol), gelöst in Wasser/Aceton (1:1; 5 ml) unter heftigem Rühren zugetropft. Nach 2-stündigem Rühren bei 0 °C wird die erhaltenen farblose Suspension filtriert, mit kaltem Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet, um die Titelverbindung in Form von farblosen Kristallen zu erhalten (685 mg, 2,53 mmol, 93 % d. Th.).

Fp.: 165-168 °C (H₂O). Rf: 0,61 (PE:EtOAc=5:1). ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ=3,82 (s, 3H, OCH₃), 6,87-6,99 (m, 2H, H3'), 7,35-7,47 (m, 2H, H2'), 7,53 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ=55,5 (q), 114,5 (d, C2'), 123,5 (d, C3'), 128,4 (s, C1'), 157,8 (s, C4'), 164,2 (s, C4/C6), 170,1 (s, C4/C6), 171,3 (s, C2).

009607

Bezugsbeispiel 2

Allgemeines Verfahren A zur Herstellung von Anilinodiphenoxypyrazinen



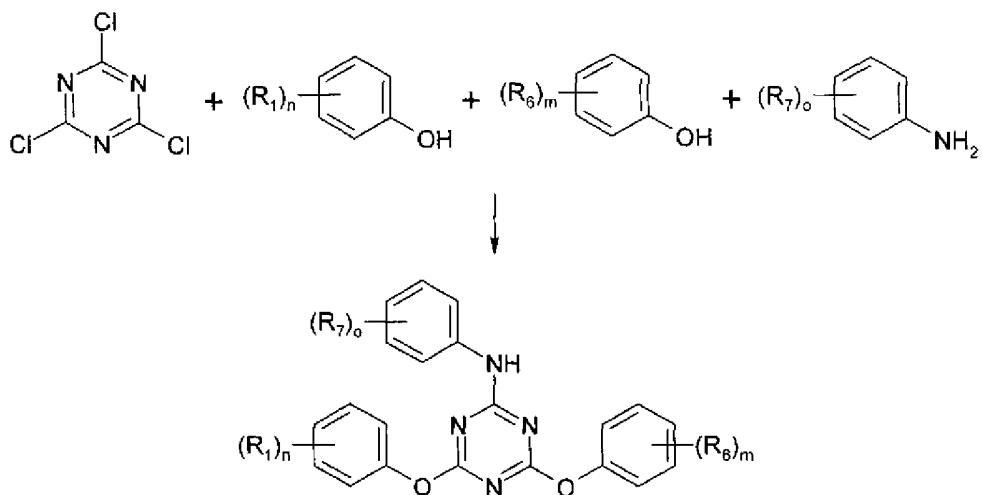
1 Äquivalent an Komponente $(R_1)_n\text{PhOH}$ wurde in einer 8-ml-Eprouvette in THF (0,5 ml) gelöst, und 1,1 Äquivalente DIPEA wurden zugesetzt. Diese Lösung wurde auf -35 °C gekühlt und zu 1 Äquivalent Cyanurchlorid in THF (2 ml) unter Rühren zuge tropft. Mit weiteren 0,5 ml THF wurden Reste der Komponente $(R_1)_n\text{PhOH}$ in das Reaktionsgemisch gespült. Anschließend wurde bei dieser Temperatur gerührt, bis im DC vollständiger Umsatz (oder keine signifikante Umsatzänderung mehr) festgestellt wurde. Danach wurde eine Lösung von 1 Äquivalent der Komponente $(R_6)_m\text{PhOH}$ und 1,6 Äquivalenten DIPEA in THF (0,5 ml) zugetropft, wiederum mit 0,5 ml THF nachgespült und erneut bis zum vollständigen Umsatz gerührt. Anschließend wurden 1,5 Äquivalente DIPEA, gefolgt von 1,15 Äquivalenten der Komponente $(R_7)_o\text{PhNH}_2$ zum Reaktionsgemisch zugesetzt und bis zum vollständigen Umsatz gerührt.

Zur Aufarbeitung wurden zum Gemisch CH_2Cl_2 (15 ml) und 1 n wässrige HCl (15 ml) zugesetzt und ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen (2 x 15 ml) und im Vakuum eingeengt. Die weitere Reinigung ist für den jeweiligen Einzelfall angegeben.

009603

Bezugsbeispiel 3

Allgemeines Verfahren B zur Herstellung von Anilinodiphenoxypyrazinen



1 Äquivalent an Komponente $(R_1)_n\text{PhOH}$ wurde in einer 8-ml-Eprouvette in THF (0,4 ml) gelöst, und 1,1 Äquivalente Diisopropylamin (DIPEA) wurden zugesetzt. Diese Lösung wurde auf -35 °C gekühlt und zu 1 Äquivalent Cyanurchlorid in THF (0,7 ml) unter Röhren zugetropft. Mit weiteren 0,4 ml THF wurden Reste der Komponente $(R_1)_n\text{PhOH}$ in das Reaktionsgemisch gespült. Anschließend wurde bei dieser Temperatur gerührt, bis im DC vollständiger Umsatz (oder keine signifikante Umsatzänderung mehr) festgestellt wurde. Danach wurde eine Lösung von 1 Äquivalent der Komponente $(R_6)_m\text{PhOH}$ und 1,6 Äquivalenten DIPEA in THF (0,4 ml) zugetropft, wiederum mit 0,4 ml THF nachgespült und erneut bis zum vollständigen Umsatz gerührt. Anschließend wurden 1,5 Äquivalente DIPEA, gefolgt von 1,15 Äquivalenten der Komponente $(R_7)_o\text{PhNH}_2$ zum Reaktionsgemisch zugesetzt und bis zum vollständigen Umsatz gerührt.

Die Aufarbeitung erfolgte auf zwei unterschiedliche Arten:

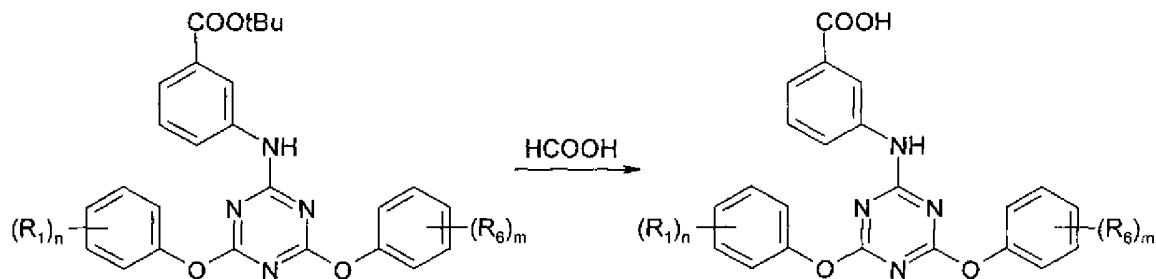
B1: Zum Gemisch wurden CH_2Cl_2 (10 ml) und Wasser (10 ml) zugesetzt und ausgeschüttelt, wobei die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (2 x 15 ml) rückextrahiert wurde. Die vereinigten organischen Phasen wurden im Vakuum eingeengt. Die weitere Reinigung ist für den jeweiligen Einzelfall angegeben.

00000000

B2: Das Reaktionsgemisch wurde in EtOAc (15 ml) aufgekohlt und mit 1 n wässriger HCl (2 x 10 ml), gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (10 ml) und Kochsalzlösung (10 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde im Vakuum eingeengt.

Bezugsbeispiel 4

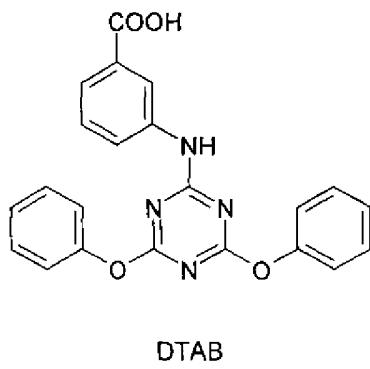
Allgemeines Verfahren C zur Herstellung von Anilinodiphenoxypyrazinen



Der jeweilige t-Butylester wurde in einer 8-ml-Eprouvette mit Ameisensäure (4 ml) versetzt und beschallt, bis sich das Ausgangsmaterial gelöst hatte. Anschließend wurde bei der jeweils angegebenen Temperatur gerührt, bis im DC vollständiger Umsatz zu erkennen war. Das Reaktionsgemisch wurde in einen Rundkolben übergeführt, wobei mit ein paar Millilitern CH₂Cl₂ nachgespült wurde. Anschließend wurden die Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt, wonach Et₂O zugesetzt wurde, um die Entfernung der restlichen Ameisensäure zu vereinfachen, und das Lösungsmittel wurde erneut abgedampft. Der Rückstand wurde im Vakuum getrocknet.

Bezugsbeispiel 5

Herstellung von 3-[(4,6-Diphenoxy-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzoësäure (DTAB)



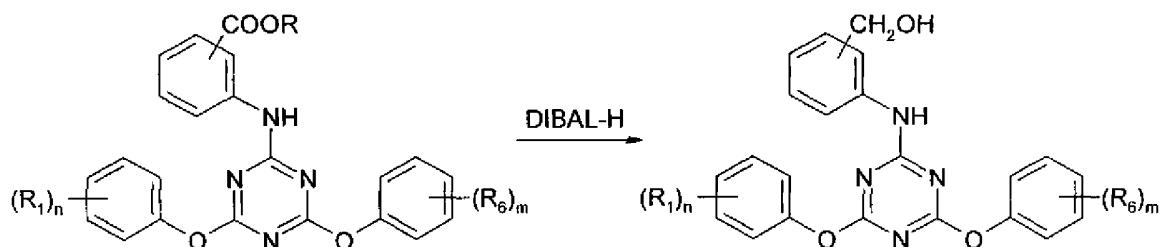
Die Herstellung erfolgte nach dem obigen Allgemeinen Verfahren C aus in nachstehendem Beispiel 18 erhaltenem 3-[(4,6-Diphenoxy-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzoë-

säure-t-butylester (21) (46 mg, 0,10 mmol) bei 50 °C für 4 h, wobei ein leicht gelblicher Feststoff erhalten wurde (40 mg, quantitativ).

Fp.: 276,5-270 °C (Et_2O). Rf: 0,57 (Hexan: EtOH =1:1). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 200 MHz): δ =7,14-7,35 (m, 7H), 7,38-7,52 (m, 4H), 7,56 (d, $J_3=7,7$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J_3=8,3$ Hz, 1H), 8,03 (s, 1H, H2'), 10,40 (s, 1H, NH), 12,98 (bs, 1H, CO_2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6 , 50 MHz): δ =121,5 (d, C2'), 121,8 (d, C2"+C2""+C6"+C6""), 124,1 (d, C4'), 124,8 (d, C6'), 125,7 (d, C4"+C4""), 128,5 (d, C5'), 129,6 (d, C3"+C3""+C5"+C5""), 131,2 (s, C3'), 138,6 (s, C1'), 151,8 (s, C1", C1""), 166,2 (s, C2), 167,1 (s, CO_2), 171,8+172,2 (bs, C4+C6, Rotamere). MG ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4$: 400,39 g/mol.

Bezugsbeispiel 6

Allgemeines Verfahren D zur Herstellung von Anilinodiphenoxypyrazinen



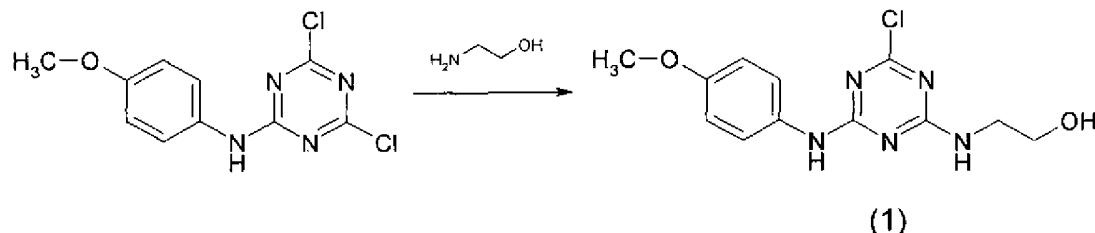
Eine 8-ml-Eprouvette wurde mit dem jeweiligen Ester gefüllt und dicht verschlossen, und die Atmosphäre darin wurde unter Anwendung der Schlenktechnik gegen Argon ausgetauscht. Mittels einer Spritze wurde wasserfreies CH_2Cl_2 (1 ml) eingefüllt, und der Inhalt wurde gerührt, bis sich der Ester gelöst hatte, und danach in einem MeOH-Bad mit flüssigem Stickstoff auf -70 °C gekühlt. Anschließend wurde eine Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in n-Hexan (DIBAL-H, 0,86 mmol/ml) langsam zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde gerührt, bis im DC vollständiger Umsatz zu erkennen war (wofür in manchen Fällen weitere DIBAL-H-Lösung zugesetzt werden musste). Die Reaktion wurde dann durch Zusatz von 1 n wässriger HCl (1 ml) gequencht, weitere 5 min lang gerührt und dann aus dem Kühlbad genommen, wonach Wasser (10 ml) zugesetzt wurde. Nach Extraktion mit CH_2Cl_2 (10 ml, danach weitere 2 x 5 ml) wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und die jeweilige Verbindung wie angegeben weiter gereinigt.

009633

Beispiel 1

Herstellung von 2-[4-Chlor-6-(4-methoxyphenylamino)-1,3,5-triazin-2-ylamino]ethanol

(1)

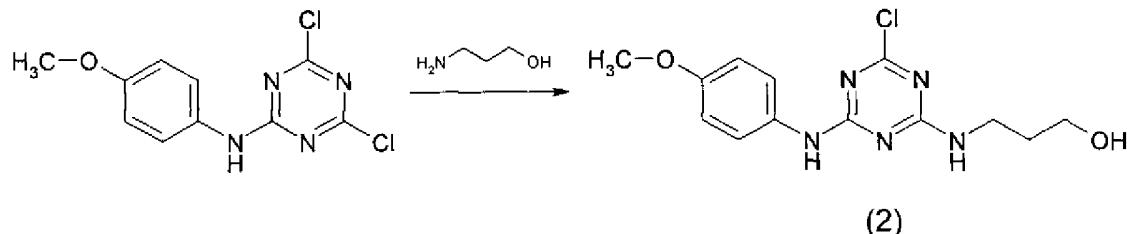


Verbindung (A) aus Bezugsbeispiel 1 (101 mg, 0,37 mmol), Ethanolamin (25,1 mg, 0,41 mmol) und DIPEA (52,9 mg, 0,41 mmol) wurden in Dioxan (2 ml) gelöst und bei Raumtemperatur 4 h lang gerührt. Durch Abdampfen des Dioxans wurde ein Rohprodukt erhalten, das mittels Säulenchromatographie (PE:EtOAc=1:2) gereinigt wurde, wobei die Titelverbindung als farbloser Feststoff erhalten wurde (72 mg, 0,24 mmol, 66 % d. Th.).

Fp.: 169-173 °C (PE/EtOAc). Rf: 0,36 (PE:EtOAc=1:2). $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 200 MHz): δ =3,49 (t, J=5,58 Hz, 2H, CH_2), 3,67 (q, J=5,61 Hz, 2H, CH_2), 3,78 (s, 3H, OCH_3), 6,81-6,94 (m, 2H, H^2'), 7,50 (d, J=7,82 Hz, 2H, H^3'). $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , 200 MHz): δ =44,1 (t, CH_2), 44,3 (t, CH_2), 55,9 (q, OCH_3), 61,3 (t), 61,7 (t), 114,8 (d), 123,7 (d), 123,9 (d), 132,7 (s), 132,7 (s), 132,8 (s), 157,7 (s). HR-MS: ber. $[\text{MH}]^+$ = 296,0909; gef. $[\text{MH}]^+$ = 296,0920.

Beispiel 2

Herstellung von 3-[4-Chlor-6-(4-methoxyphenylamino)-1,3,5-triazin-2-ylamino]-propan-1-ol (2)



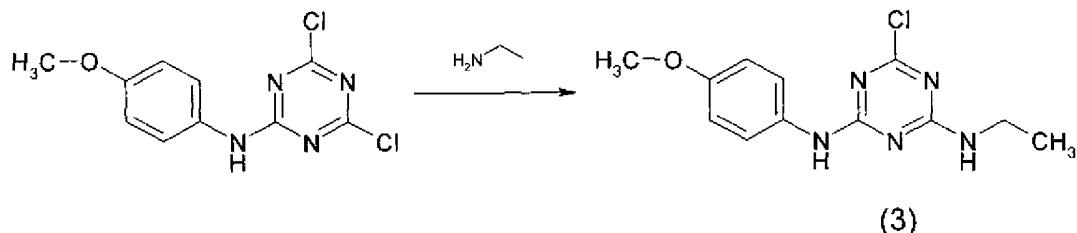
Die Reaktion erfolgte analog zu Beispiel 1 mit einem 10%igen molaren Überschuss an Propanolamin anstelle von Ethanolamin und ergab die Titelverbindung als farblosen Feststoff (69 % d. Th.).

Fp.: 155-159 °C (PE/EtOAc). Rf: 0,30 (PE:EtOAc=1:2). $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 200 MHz): δ =1,81 (quin, J=6,47 Hz, 2H, CH_2), 3,45 (q, J=6,71 Hz, 2H, CH_2), 3,62 (t, J=6,26 Hz, 2H, CH_2), 3,78 (s, 3H, OCH_3), 6,81-6,94 (m, 2H, H^2'), 7,43-7,46 (m, 2H, H^3'). $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , 200 MHz): δ =31,2 (t, CH_2), 36,8 (t, CH_2), 37,3 (t, CH_2), 54,0 (q, OCH_3), 58,5 (t), 58,6 (t), 113,0 (d), 121,9 (d), 122,1 (d), 130,9 (s), 155,8 (s). HR-MS: ber. $[\text{MH}]^+$ = 310,1065; gef. $[\text{MH}]^+$ = 310,1074.

00963

Beispiel 3

Herstellung von 6-Chlor-N²-ethyl-N⁴-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin (3)

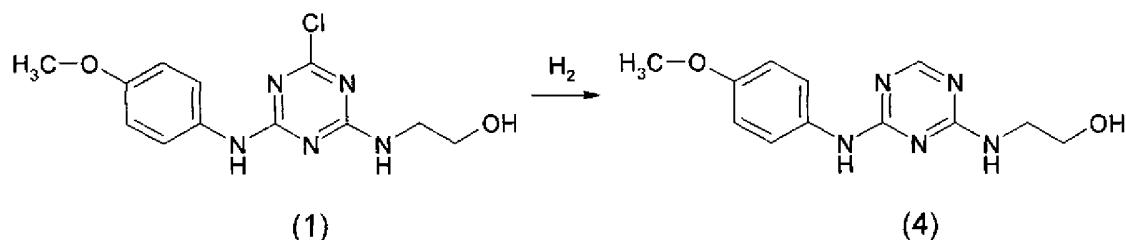


Die Reaktion erfolgte analog zu Beispiel 1 mit einem 10%igen molaren Überschuss an Ethylamin anstelle von Ethanolamin und ergab die Titelverbindung als farblosen Feststoff (71 % d. Th.).

Fp.: 174-176 °C (PE/EtOAc). Rf: 0,43 (PE:EtOAc=1:1). ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ=1,16-1,29 (m, 3H, CH₃), 2,05 (d, J=3,7 Hz, 1H, NH), 3,37-3,56 (m, 2H, CH₂), 3,81 (s, 3H, OCH₃), 5,78 (s, 1H, NH), 6,83-6,94 (m, 2H, H²'), 7,33-7,53 (m, 2H, H³'). ¹³C-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ=14,5 (q), 36,1 (t), 55,5 (q), 114,1 (d), 122,3 (d), 123,3 (d), 130,6 (s). HR-MS: ber. [MH]⁺= 280,0965; gef. [MH]⁺= 280,0967.

Beispiel 4

Herstellung von 2-[4-(4-Methoxyphenylamino)-1,3,5-triazin-2-ylamino]ethanol (4)



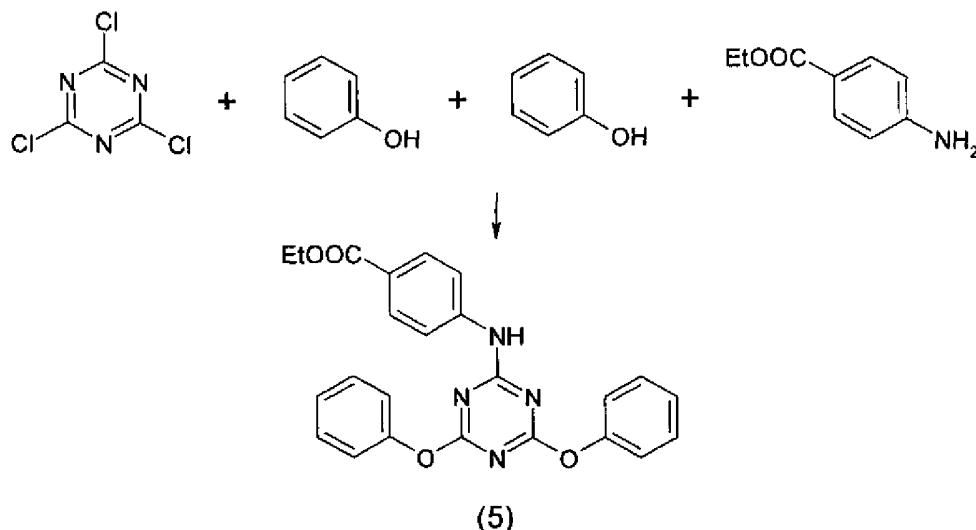
Verbindung (1) (50 mg, 0,17 mmol) und Palladium/Aktivkohle (5 mg) wurden in trockenem Methanol (20 ml) bei Raumtemperatur unter Wasserstoffatmosphäre über Nacht gerührt. Anschließend wurde der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel abdestilliert, um die Titelverbindung als farblosen Feststoff zu erhalten (37 mg, 0,14 mmol, 84 % d. Th.).

Fp.: 160-164 °C (MeOH). Rf: 0,24 (EtOAc). ¹H-NMR (CD₃OD, 200 MHz): δ=3,58 (t, J=4,1 Hz, 2H, CH₂), 3,73 (t, J=4,4 Hz, 2H, CH₂), 3,81 (s, 3H, OCH₃), 6,96 (d, J=8,4 Hz, 2H, H²'), 7,52 (s, 2H, H³'), 8,23 (s, 1H, H₆). ¹³C-NMR (CD₃OD, 200 MHz): δ=43,7 (t, CH₂), 55,2 (q, OCH₃), 59,8 (t, CH₂), 114,4 (d, C²'), 124,1 (d, C³'), 156,6 (d, C⁶), 158,3 (s), 159,5 (s). HR-MS: ber. [MH]⁺= 264,1455; gef. [MH]⁺= 264,1453.

0096.03

Beispiel 5

Herstellung von 4-[(4,6-Diphenoxy-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzoësäureethylester (5)



Diese Verbindung wurde gemäß obigem Allgemeinem Verfahren A hergestellt.

Schritt 1: Cyanurchlorid (277 mg, 1,50 mmol), Phenol (141 mg, 1,50 mmol), DIPEA (213 mg, 1,65 mmol); -35 °C für 6 h.

Schritt 2: Phenol (141 mg, 1,50 mmol), DIPEA (310 mg, 2,40 mmol); 35 °C für 46 h.

Schritt 3: 4-Aminobenzoësäureethylester (285 mg, 1,73 mmol), DIPEA (291 mg, 2,25 mmol); 40 °C für 42 h.

Nach der Aufarbeitung gemäß dem Allgemeinen Verfahren A wurden Et₂O (1 ml) und PE (2 ml) zugesetzt, um für Fällung des Produkts zu sorgen und die Trocknung zu beschleunigen. Das Rohgemisch wurde in einem siedenden Gemisch aus CHCl₃ und PE (1:2, 12 ml) gelöst, und n-Hexan (8 ml) wurde zugesetzt. Nach über Nacht erfolgter Kristallisation wurde die Verbindung abfiltriert, mit PE (40 ml) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Dabei wurde ein farbloser Feststoff erhalten (611 mg, 95 % d. Th.).

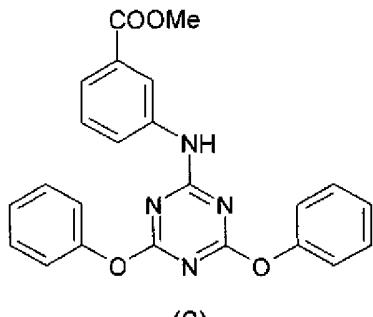
Fp.: 159-161 °C (PE). Rf: 0,54 (Hexan:EtOAc=2:1). ¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ=1,28 (t, J₃=7,1 Hz, 3H, CH₃), 4,25 (q, J₃=7,1 Hz, 2H, CH₂), 7,26-7,35 (m, 6H), 7,45-7,57 (m, 6H), 7,63-7,74 (m, 2H), 10,57 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 50 MHz): δ=14,1 (q, CH₃), 60,4 (t, CH₂), 119,4 (d, C2'+C6'), 121,9 (d, C2"+C2"+C6"+C6""), 123,9 (s, C4'), 125,8 (d, C4"+C4""), 129,60 (C3'+C5'), 129,63 (d, C3"+C3"+C5"+C5""), 143,0 (s, C1'), 151,9 (s, C1"+C1""), 165,3 (s, CO₂), 166,0 (s, C2), 172,1 (s, C4+C6, einzelne Rotamere nicht zu erkennen). MG ber. für C₂₄H₂₀N₄O₄: 428,44 g/mol.

009633

Beispiel 6

Herstellung von 3-[(4,6-Diphenoxy-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzoësäuremethylester

(6)



Die Herstellung erfolgte nach dem Allgemeinen Verfahren A in ähnlicher Weise wie in Beispiel 5.

Schritt 1: Cyanurchlorid (277 mg, 1,50 mmol), Phenol (141 mg, 1,50 mmol), DIPEA (213 mg, 1,65 mmol); -35 °C für 6 h.

Schritt 2: Phenol (141 mg, 1,50 mmol), DIPEA (310 mg, 2,40 mmol); 35 °C für 46 h.

Schritt 3: 3-Aminobenzoësäuremethylester (261 mg, 1,73 mmol), DIPEA (291 mg, 2,25 mmol); 35 °C für 26 h.

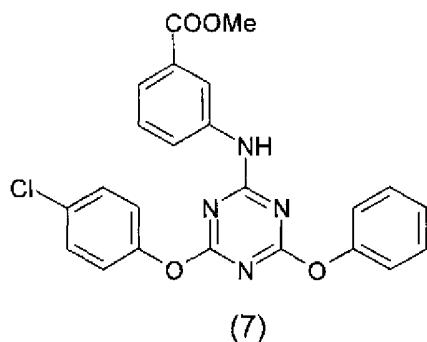
Nach der Aufarbeitung gemäß dem Allgemeinen Verfahren A kristallisierte die Verbindung. Sie wurde zur Umkristallisation in siedendem CHCl₃ (10 ml) gelöst, und zur Fällung wurde n-Hexan (10 ml) zugesetzt. Nach Kristallisation über Nacht wurde die Zielverbindung abfiltriert, mit PE (30 ml) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Dabei wurde ein leicht gelbliches Pulver erhalten (523 mg, 84 % d. Th.).

Fp.: 198-199,5 °C (PE). Rf: 0,50 (Hexan:EtOAc=2:1). ¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ=3,81 (s, 3H, CH₃), 7,18-7,31 (m, 7H), 7,41-7,48 (m, 4H), 7,56 (d, J₃=7,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J₃=7,9 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H, H_{2'}), 10,42 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 50 MHz): δ=52,2 (q, CH₃), 121,2 (d, C2'), 121,8 (d, C2"+C2""+C6"+C6""), 123,9 (d, C4'), 125,1 (d, C6'), 125,7 (d, C4"+C4""), 128,7 (d, C5'), 129,6 (d, C3"+C3""+C5"+C5""), 130,0 (s, C3'), 138,9 (s, C1'), 151,8 (s, C1", C1""), 166,0 (s, C2*), 166,2 (s, CO₂*), 171,8+172,2 (bs, C4+C6, Rotamere). MG ber. für C₂₃H₁₈N₄O₄: 414,41 g/mol.

Beispiel 7

009633

Herstellung von 3-{[4-(4-Chlorphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoesäuremethylester (7)



Die Herstellung erfolgte nach dem Allgemeinen Verfahren A.

Schritt 1: Cyanurchlorid (277 mg, 1,50 mmol), Phenol (141 mg, 1,50 mmol), DIPEA (213 mg, 1,65 mmol); -35 °C für 6 h.

Schritt 2: 4-Chlorphenol (193 mg, 1,50 mmol), DIPEA (310 mg, 2,40 mmol); 35 °C für 46 h.

Schritt 3: 3-Aminobenzoesäuremethylester (261 mg, 1,73 mmol), DIPEA (291 mg, 2,25 mmol); 35 °C für 26 h.

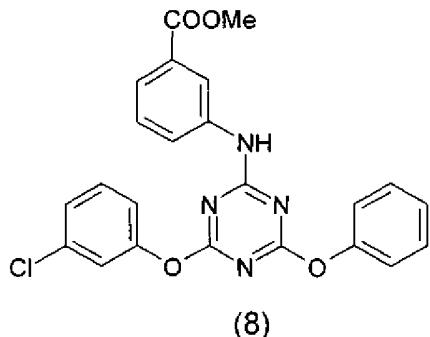
Nach der Aufarbeitung gemäß dem Allgemeinen Verfahren A wurde PE (5 ml) zugesetzt. Das Rohprodukt wurde in siedendem CHCl₃ (5,5 ml) gelöst, und n-Hexan (5,5 ml) wurde zugesetzt. Zur Beschleunigung der Kristallisation wurde das Gemisch kurz beschallt. Die Zielverbindung wurde abfiltriert, mit PE (15 ml) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Dabei wurde ein farbloses Pulver erhalten (546 mg, 81 % d. Th.).

Fp.: 186,5-188 °C (PE). Rf: 0,48 (Hexan:EtOAc=2:1). ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ=3,82 (s, 3H, CH₃), 7,19-7,36 (m, 6H), 7,41-7,53 (m, 4H), 7,58 (d, J₃=6 Hz, 1H), 7,76 (bs, 1H), 8,08 (s, 1H, H2'), 10,47 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 100 MHz, 120 °C): δ=51,2 (q, CH₃), 120,9 (d), 121,2 (d), 123,5 (d), 124,8 (d), 127,6 (d), 128,6 (d), 128,7 (d), 129,3 (s), 129,9 (s), 138,1 (s, C1'), 150,3 (s, C1''), 151,6 (s, C1'''), 164,5 (s, C2''), 166,1 (s, CO₂''). Ein d-Signal fehlte, wahrscheinlich aufgrund von Überlappung. MG ber. für C₂₃H₁₇CIN₄O₄: 448,86 g/mol.

Beispiel 8



Herstellung von 3-{[4-(3-Chlorphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäuremethylester (8)



(8)

Die Herstellung erfolgte nach dem Allgemeinen Verfahren A.

Schritt 1: Cyanurchlorid (277 mg, 1,50 mmol), Phenol (141 mg, 1,50 mmol), DIPEA (213 mg, 1,65 mmol); -35 °C für 6 h.

Schritt 2: 3-Chlorphenol (193 mg, 1,50 mmol), DIPEA (310 mg, 2,40 mmol); 35 °C für 46 h.

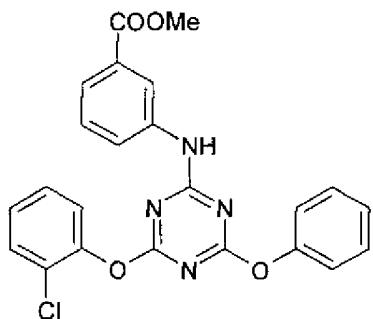
Schritt 3: 3-Aminobenzoësäuremethylester (261 mg, 1,73 mmol), DIPEA (291 mg, 2,25 mmol); 35 °C für 26 h.

Nach der Aufarbeitung gemäß dem Allgemeinen Verfahren A wurde PE (5 ml) zugesetzt. Das Rohprodukt wurde in siedendem CHCl₃ (4 ml) gelöst, und n-Hexan (4 ml) wurde zugesetzt. Nach Abkühlung und Kristallisation wurde die Zielverbindung abfiltriert, mit PE (20 ml) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Dabei wurde ein farbloßes Pulver erhalten (600 mg, 89 % d. Th.).

Fp.: 151,5-156 °C (PE). Rf: 0,55 (Hexan:EtOAc=2:1). ¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ=3,81 (s, 3H, CH₃), 7,24-7,51 (m, 10H), 7,58 (d, J₃=7,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J₃=8,3 Hz, 1H), 8,05 (t, J=1,6 Hz, 1H, H2'), 10,48 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 50 MHz): δ=52,2 (q, CH₃), 120,7 (d, C6''), 121,3 (d, C2'), 121,8 (d, C2''+C6''), 122,4 (d, C2''), 124,0 (d, C4'), 125,1 (d, C6'), 125,7 (d, C4'''), 125,9 (d, C4''), 128,7 (d, C5'), 129,6 (d, C3''+C5''), 130,0 (s, C3'), 130,9 (d, C5''), 133,4 (s, C3''), 138,7 (s, C1'), 151,8 (s, C1'''), 152,4 (s, C1''), 166,0 (s, C2*), 166,2 (s, CO₂*), 171,3-172,4 (C4+C6, nicht aufgelöst). MG ber. für C₂₃H₁₇CIN₄O₄: 448,86 g/mol.

Beispiel 9

Herstellung von 3-{[4-(2-Chlorphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäuremethylester (9)



(9)

Die Herstellung erfolgte nach dem Allgemeinen Verfahren A.

Schritt 1: Cyanurchlorid (277 mg, 1,50 mmol), Phenol (141 mg, 1,50 mmol), DIPEA (213 mg, 1,65 mmol); -35 °C für 6 h.

Schritt 2: 2-Chlorphenol (193 mg, 1,50 mmol), DIPEA (310 mg, 2,40 mmol); 35 °C für 46 h.

Schritt 3: 3-Aminobenzoësäuremethylester (261 mg, 1,73 mmol), DIPEA (291 mg, 2,25 mmol); 35 °C für 26 h.

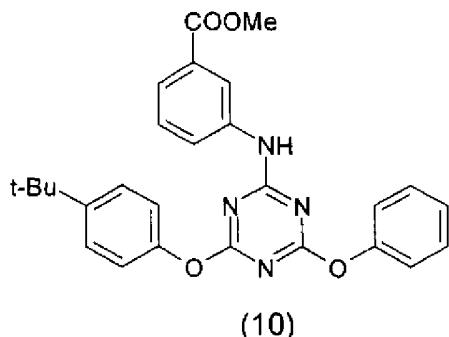
Nach der Aufarbeitung gemäß dem Allgemeinen Verfahren A wurde PE (5 ml) zugesetzt. Das Rohprodukt wurde in siedendem CHCl₃ und n-Hexan (2:3, 11 ml) gelöst, und n-Hexan (11 ml) wurde zugesetzt. Zur Beschleunigung der Kristallisation wurde das Gemisch kurz beschallt. Nach Abkühlung und Kristallisation wurde die Zielverbindung abfiltriert, mit PE (20 ml) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Dabei wurde ein leicht gelbliches Pulver erhalten (540 mg, 80 % d. Th.).

Fp.: 139-141,5 °C (PE). Rf: 0,48 (Hexan:EtOAc=2:1). ¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ=3,81 (s, 3H, CH₃), 7,17-7,48 (m, 9H), 7,58 (t, J₃=8,5 Hz, 2H), 7,69 (bs, 1H), 7,99 (s, 1H, H2'), 10,51 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 50 MHz): δ=52,2 (q, CH₃), 121,3 (d, C2'), 121,8 (d, C2''+C6''), 124,0 (d, C4'), 124,2 (d, C6''), 125,1 (d, C6'), 125,8 (d, C4''), 126,0 (s, C2''), 127,5 (d, C4'**), 128,6 (d, C5'**), 128,7 (d, C5'**), 129,6 (d, C3''+C5''), 130,0 (s, C3'), 130,3 (d, C3''), 138,6 (s, C1'), 147,7 (s, C1''), 151,7 (s, C1''), 166,0 (s, C2''), 166,2 (s, CO₂*), 171,2+171,6+171,9+172,2 (s, C4+C6, 2 Paare von Rotameren). MG ber. für C₂₃H₁₇CIN₄O₄: 448,86 g/mol.

0010630

Beispiel 10

Herstellung von 3-{[4-(4-t-Butylphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäuremethylester (10)



Die Herstellung erfolgte nach dem Allgemeinen Verfahren A.

Schritt 1: Cyanurchlorid (277 mg, 1,50 mmol), Phenol (141 mg, 1,50 mmol), DIPEA (213 mg, 1,65 mmol); -35 °C für 6 h.

Schritt 2: 4-t-Butylphenol (225 mg, 1,50 mmol), DIPEA (310 mg, 2,40 mmol); 35 °C für 46 h.

Schritt 3: 3-Aminobenzoësäuremethylester (261 mg, 1,73 mmol), DIPEA (291 mg, 2,25 mmol); 35 °C für 26 h.

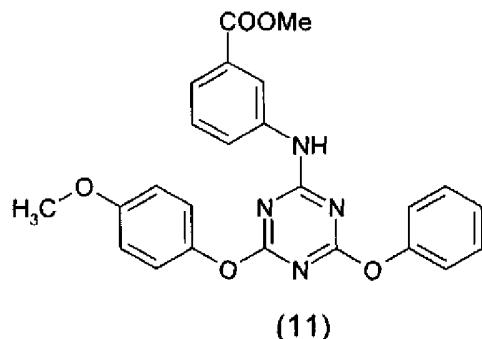
Nach der Aufarbeitung gemäß dem Allgemeinen Verfahren A wurde das Lösungsmittel vollständig abgedampft, und das Rohprodukt wurde in siedendem CHCl₃ und n-Hexan (1:1, 4,5 ml) gelöst, und n-Hexan (8,5 ml) wurde zugesetzt. Zur Beschleunigung der Kristallisation wurde das Gemisch kurz beschallt. Nach Abkühlung und Kristallisation wurde die Zielverbindung abfiltriert, mit PE (60 ml) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Dabei wurde ein farbloser Feststoff erhalten (565 mg, 80 % d. Th.).

Fp.: 85-86 °C (PE). Rf: 0,53 (Hexan:EtOAc=2:1). ¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ=1,28 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3,82 (s, 3H, OCH₃), 7,14-7,30 (m, 6H), 7,41-7,48 (m, 4H), 7,56 (d, J₃=7,7 Hz, 1H), 7,76 (d, J₃=7,9 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H, H2'), 10,41 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 50 MHz): δ=31,2 (q, C(CH₃)₃), 34,2 (s, C(CH₃)₃), 52,2 (OCH₃), 121,2 (d, C2"+C6"), 121,3 (d, C2'), 121,8 (d, C2""+C6""), 123,9 (d, C4'), 125,1 (d, C6'), 125,7 (d, C4''), 126,3 (d, C3"+C5"), 128,7 (d, C5'), 129,6 (d, C3"+C5''), 130,0 (s, C3'), 138,9 (s, C1'), 148,0 (s, C4''), 149,5 (s, C1''), 151,8 (s, C1'''), 166,0 (s, C2''), 166,2 (s, CO₂''), 171,7-172,5 (C4+C6, nicht aufgelöst). MG ber. für C₂₇H₂₆N₄O₄: 470,52 g/mol.

009632

Beispiel 11

Herstellung von 3-{[4-(4-Methoxyphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}-benzoësäuremethylester (11)



Die Herstellung erfolgte nach dem Allgemeinen Verfahren A.

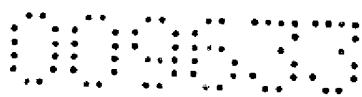
Schritt 1: Cyanurchlorid (277 mg, 1,50 mmol), Phenol (141 mg, 1,50 mmol), DIPEA (213 mg, 1,65 mmol); -35 °C für 7 h.

Schritt 2: 4-Methoxyphenol (186 mg, 1,50 mmol), DIPEA (310 mg, 2,40 mmol); 35 °C für 47 h.

Schritt 3: 3-Aminobenzoësäuremethylester (261 mg, 1,73 mmol), DIPEA (291 mg, 2,25 mmol); 35 °C für 23,5 h.

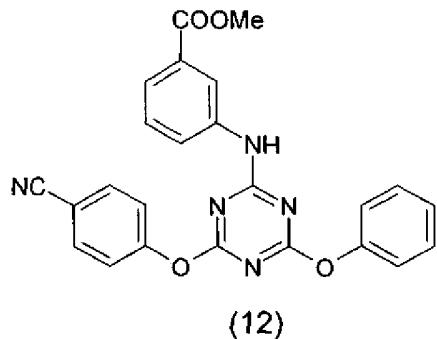
Nach der Aufarbeitung gemäß dem Allgemeinen Verfahren A wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc/PE) gereinigt im Vakuum getrocknet. Dabei wurde ein farbloser Feststoff erhalten (569 mg, 85 % d. Th.).

Fp.: 56-60 °C (EtOAc/PE). Rf: 0,36 (Hexan:EtOAc=2:1). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, 200 MHz): δ=3,76 (s, 3H, C4"OCH₃), 3,81 (s, 3H, CO₂CH₃), 6,96 (d, J=9,0 Hz, 2H, H3" +H5"), 7,13-7,31 (m, 6H), 7,41-7,48 (m, 2H), 7,56 (d, J₃=7,9 Hz, 1H), 7,76 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H, H2'), 10,39 (s, 1H, NH). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d₆, 50 MHz): δ=52,1 (q, CO₂CH₃), 55,4 (q, C4"OCH₃), 114,4 (d, C3" +C5"), 121,1 (d, C2'), 121,7 (d, C2" +C6"), 122,6 (d, C2" +C6"), 123,8 (d, C4'), 125,0 (d, C6'), 125,6 (d, C4''), 128,6 (d, C5'), 129,5 (d, C3" +C5"), 129,9 (s, C3'), 138,8 (s, C1'), 145,2 (s, C1''), 151,8 (s, C1'''), 156,8 (s, C4''), 165,9 (s, C2*), 166,1 (s, CO₂*), 171,7-172,5 (C4 +C6, nicht aufgelöst). MG ber. für C₂₄H₂₀N₄O₅: 444,44 g/mol.



Beispiel 12

Herstellung von 3-{[4-(4-Cyanophenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoesäuremethylester (12)



Die Herstellung erfolgte nach dem Allgemeinen Verfahren A.

Schritt 1: Cyanurchlorid (277 mg, 1,50 mmol), Phenol (141 mg, 1,50 mmol), DIPEA (213 mg, 1,65 mmol); -35 °C für 6 h.

Schritt 2: 4-Hydroxybenzonitril (179 mg, 1,50 mmol), DIPEA (310 mg, 2,40 mmol); 35 °C für 46 h.

Schritt 3: 3-Aminobenzoesäuremethylester (261 mg, 1,73 mmol), DIPEA (291 mg, 2,25 mmol); 35 °C für 26 h.

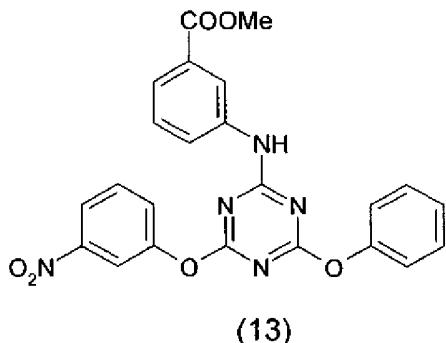
Nach der Aufarbeitung gemäß dem Allgemeinen Verfahren A wurde PE (10 ml) zugesetzt. Das Rohprodukt wurde in siedendem CHCl₃ (16 ml) gelöst, und n-Hexan (16 ml) wurde zugesetzt. Zur Beschleunigung der Kristallisation wurde das Gemisch kurz beschallt. Nach Abkühlung und Kristallisation wurde die Zielverbindung abfiltriert, mit PE (20 ml) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Dabei wurde ein farbloser Feststoff erhalten (569 mg, 86 % d. Th.).

Fp.: 116,5-120 °C (PE). Rf: 0,40 (Hexan:EtOAc=2:1). ¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ=3,82 (s, 3H, CH₃), 7,24-7,31 (m, 4H), 7,41-7,60 (m, 5H), 7,71 (bs, 1H), 7,94 (d, J₃=8,1 Hz, 2H, H3''+H5''), 8,03 (s, 1H, H2''), 10,50 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 50 MHz): δ=52,1 (q, CH₃), 108,5 (s, C4''), 118,4 (s, CN), 121,2 (d, C2''), 121,7 (d, C2''''+C6'''), 123,2 (d, C2'''+C6''), 124,0 (d, C4'), 125,1 (d, C6'), 125,7 (d, C4'''), 128,6 (d, C5''), 129,5 (d, C3''''+C5'''), 129,9 (s, C3'), 134,0 (d, C3'''+C5''), 138,5 (s, C1'), 151,7 (s, C1'''), 155,1 (s, C1''), 165,8 (s, C2''), 166,0 (s, CO₂''), 170,9-172,3 (C4 +C6, nicht aufgelöst). MG ber. für C₂₄H₁₇N₅O₄: 439,42 g/mol.



Beispiel 13

Herstellung von 3-{{[4-(3-Nitrophenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoë-säuremethylester (13)



Die Herstellung erfolgte nach dem Allgemeinen Verfahren A.

Schritt 1: Cyanurchlorid (277 mg, 1,50 mmol), Phenol (141 mg, 1,50 mmol), DIPEA (213 mg, 1,65 mmol); -35 °C für 6 h.

Schritt 2: 3-Nitrophenol (209 mg, 1,50 mmol), DIPEA (310 mg, 2,40 mmol); 40 °C für 46 h.

Schritt 3: 3-Aminobenzoesäuremethylester (261 mg, 1,73 mmol), DIPEA (291 mg, 2,25 mmol); 40 °C für 24 h.

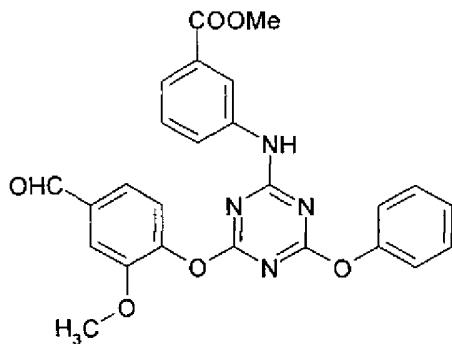
Nach der Aufarbeitung gemäß dem Allgemeinen Verfahren A wurde Et₂O (5 ml) zugesetzt. Das Rohprodukt wurde in siedendem CHCl₃ (8 ml) gelöst, und n-Hexan (8 ml) wurde zugesetzt. Zur Beschleunigung der Kristallisation wurde das Gemisch kurz beschallt. Nach Abkühlung und Kristallisation wurde die Zielverbindung abfiltriert, mit PE (60 ml) gewaschen. Danach wurde die Verbindung zur Umkristallisation erneut in siedendem CHCl₃ (17 ml) gelöst, und n-Hexan (17 ml) wurde zugesetzt. Das umkristallisierte Produkt wurde abfiltriert, mit PE (25 ml) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Dabei wurde ein farbloses Pulver erhalten (474 mg, 69 % d. Th.).

Fp.: 165-176 °C (PE). Rf: 0,34 (Hexan:EtOAc=2:1). ¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ=3,80 (s, 3H, CH₃), 7,21-7,29 (m, 4H), 7,39-7,46 (m, 2H), 7,57 (d, J₃=7,5 Hz, 1H), 7,68-7,80 (m, 3H), 8,05 (s, 1H, H2'), 8,14 (d, J₃=7,3 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H, H2''), 10,51 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 50 MHz): δ=52,1 (q, CH₃), 117,4 (d, C2''), 120,6 (d, C4''), 121,2 (d, C2'), 121,7 (d, C2''+C6''), 123,9 (d, C4'), 125,1 (d, C6'), 125,7 (d, C4''), 128,6 (d, C6''), 128,7 (d, C5''), 129,4 (d, C3''+C5''), 129,9 (s, C3'), 130,7 (d, C5''), 138,5 (s, C1'), 148,3 (s, C3''), 151,7 (s, C1''*), 151,9 (s, C1''*), 165,8 (s, C2*), 166,1 (s, CO₂*), 171,1-172,3 (C4+C6, nicht aufgelöst). MG ber. für C₂₃H₁₇N₅O₆: 459,41 g/mol.

Beispiel 14



Herstellung von 3-{[4-(4-Formyl-2-methoxyphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]-amino}benzoësäuremethylester (14)



(14)

Die Herstellung erfolgte nach dem Allgemeinen Verfahren A.

Schritt 1: Cyanurchlorid (277 mg, 1,50 mmol), Phenol (141 mg, 1,50 mmol), DIPEA (213 mg, 1,65 mmol); -35 °C für 6 h.

Schritt 2: 4-Hydroxy-3-methoxybenzaldehyd (228 mg, 1,50 mmol), DIPEA (310 mg, 2,40 mmol); 40 °C für 46 h.

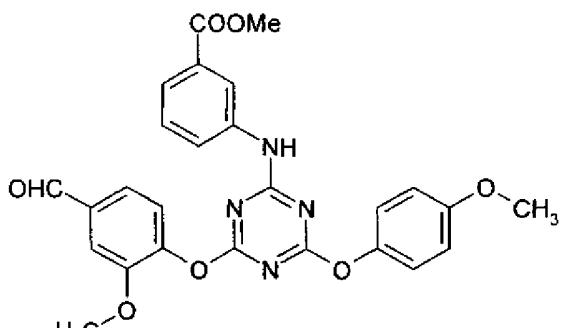
Schritt 3: 3-Aminobenzoësäuremethylester (261 mg, 1,73 mmol), DIPEA (291 mg, 2,25 mmol); 40 °C für 24 h.

Nach der Aufarbeitung gemäß dem Allgemeinen Verfahren A wurde Et₂O (2 ml), gefolgt von PE (5 ml) zugesetzt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (MPLC, 90 g Kieselgel, Durchflussrate: 45 ml/min, CH₂Cl₂ mit einem EtOAc-Gradienten von 1 % auf 4 % innerhalb von 60 min) gereinigt und im Vakuum getrocknet. Dabei wurden farblose Kristalle erhalten (545 mg, 77 % d. Th.).

Fp.: 79-82 °C (CH₂Cl₂). Rf: 0,24 (Hexan:EtOAc=2:1). ¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ=3,80 (s, 3H, CO₂CH₃), 3,85 (s, 3H, C2"OCH₃), 7,17-7,30 (m, 4H), 7,40-7,70 (m, 7H), 7,99 (s, 1H, H2'), 10,00 (s, 1H, CHO), 10,46 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 50 MHz): δ=52,1 (q, CO₂CH₃), 56,0 (q, C2"OCH₃), 112,1 (d, C3"), 121,2 (d, C2'), 121,7 (d, C2"+C6""), 123,5 (d, C5**), 123,7 (d, C4*), 123,9 (d, C6**), 125,0 (d, C6'), 125,7 (d, C4""), 128,6 (d, C5'), 129,5 (d, C3""+C5""), 129,9 (s, C3'), 135,0 (s, C4"), 138,6 (s, C1'), 145,2 (s, C1**), 151,68 (s, C2**), 151,76 (s, C1***), 165,8 (s, C2*), 166,0 (s, CO₂*), 171,2-172,4 (C4+C6, nicht aufgelöst), 191,9 (d, CHO). MG ber. für C₂₅H₂₀N₄O₆: 472,45 g/mol.

Beispiel 15

Herstellung von 3-{[4-(4-Formyl-2-methoxyphenoxy)-6-(4-methoxyphenoxy)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäuremethylester (15)



(15)

Die Herstellung erfolgte nach dem Allgemeinen Verfahren A.

Schritt 1: Cyanurchlorid (277 mg, 1,50 mmol), 4-Methoxyphenol (186 mg, 1,50 mmol), DIPEA (213 mg, 1,65 mmol); -35 °C für 7 h.

Schritt 2: 4-Hydroxy-3-methoxybenzaldehyd (228 mg, 1,50 mmol), DIPEA (310 mg, 2,40 mmol); 40 °C für 47 h.

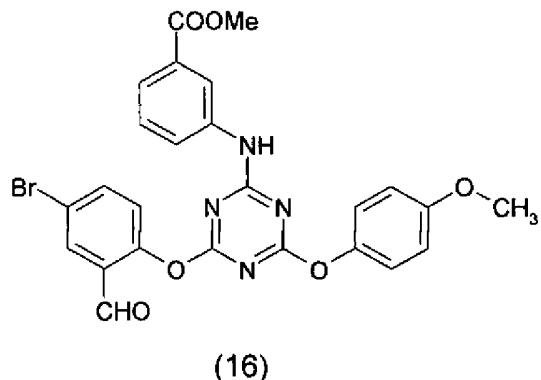
Schritt 3: 3-Aminobenzoësäuremethylester (261 mg, 1,73 mmol), DIPEA (291 mg, 2,25 mmol); 40 °C für 23,5 h.

Nach der Aufarbeitung gemäß dem Allgemeinen Verfahren A wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (MPLC, 90 g Kieselgel, Durchflussrate: 30-35 ml/min, CH₂Cl₂ mit einem EtOAc-Gradienten von 1 % auf 20 %) gereinigt und im Vakuum getrocknet. Dabei wurde ein farbloser Feststoff erhalten (545 mg, 77 % d. Th.).

Fp.: 79-82 °C (CH₂Cl₂). Rf: 0,18 (Hexan:EtOAc=2:1). ¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ=3,76 (s, 3H, C4''OCH₃), 3,80 (s, 3H, CO₂CH₃*), 3,84 (s, 3H, C2''OCH₃*), 6,95 (d, J₃=9,0 Hz, 2H, H3'''+H5'''), 7,13-7,26 (m, 3H), 7,45-7,74 (m, 5H), 8,00 (s, 1H, H2'), 10,00 (s, 1H, CHO), 10,44 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 50 MHz): δ=52,1 (q, CO₂CH₃), 55,4 (q, C4''OCH₃), 56,1 (q, C2''OCH₃), 112,2 (d, C3''), 114,4 (d, C3'''+C5'''), 121,3 (d, C2'), 122,6 (d, C2'''+C6'''), 123,6 (d, C5''*), 123,8 (d, C4''), 124,0 (d, C6''*), 125,1 (d, C6'), 128,7 (d, C5'), 130,0 (s, C3'), 135,0 (s, C4''), 138,7 (s, C1'), 145,2 (s, C1''*), 145,3 (s, C1''*), 151,7 (s, C2''), 156,9 (s, C4''*), 166,0 (s, C2*), 166,2 (s, CO₂*), 171,5+172,3 (bs, C4+C6), 192,0 (d, CHO). MG ber. für C₂₆H₂₂N₄O₇: 502,48 g/mol.

Beispiel 16

Herstellung von 3-{[4-(4-Brom-2-formylphenoxy)-6-(4-methoxyphenoxy)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäuremethylester (16)



Die Herstellung erfolgte nach dem Allgemeinen Verfahren A.

Schritt 1: Cyanurchlorid (277 mg, 1,50 mmol), 4-Methoxyphenol (186 mg, 1,50 mmol), DIPEA (213 mg, 1,65 mmol); -35 °C für 6 h.

Schritt 2: 5-Brom-2-hydroxybenzaldehyd (302 mg, 1,50 mmol), DIPEA (310 mg, 2,40 mmol); 40 °C für 46 h.

Schritt 3: 3-Aminobenzoësäuremethylester (261 mg, 1,73 mmol), DIPEA (291 mg, 2,25 mmol); 40 °C für 24 h.

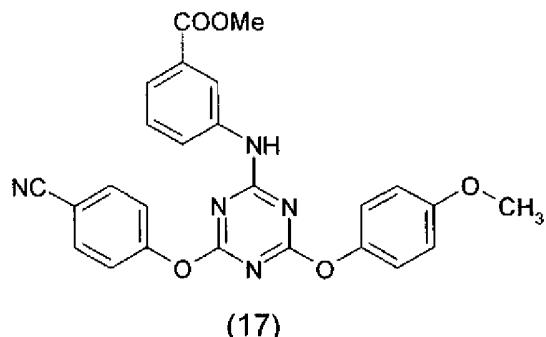
Nach der Aufarbeitung gemäß dem Allgemeinen Verfahren A wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (MPLC, 90 g Kieselgel, Durchflussrate: 35 ml/min, CH₂Cl₂ mit einem EtOAc-Gradienten von 1 % auf 3 %) gereinigt und im Vakuum getrocknet. Dabei wurde ein farbloser Feststoff erhalten (263 mg, 32 % d. Th.).

Fp.: 180 °C (Zers.). Rf: 0,31 (Hexan:EtOAc=2:1). ¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ=3,76 (s, 3H, OCH₃), 3,82 (s, 3H, OCH₃), 6,96 (d, J₃=8,9 Hz, 2H), 7,10-7,34 (m, 3H), 7,43 (d, J₃=8,5 Hz, 1H), 7,53-7,81 (m, 2H), 7,89-8,10 (m, 3H), 10,00 (s, 1H, CHO), 10,45 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 50 MHz): δ=52,2 (q, CO₂CH₃), 55,4 (q, C4''OCH₃), 114,4 (d, C3''+C5''), 118,9 (s, C4''), 121,3 (d, C2'), 122,6 (d, C2''+C6''), 124,1 (d, C4'), 125,1 (d, C6'), 126,2 (d, C6'''), 128,7 (d, C5'), 129,8 (s, C2''), 130,0 (s, C3'), 132,5 (d, C3'''), 138,2 (d, C5'''), 138,6 (s, C1'), 145,2 (s, C1'''), 151,7 (s, C1''), 156,9 (s, C4'''), 165,9 (s, C2*), 166,0 (s, CO₂*), 171,5-172,5 (C4+C6, nicht aufgelöst), 188,4 (d, CHO). MG ber. für C₂₅H₁₉BrN₄O₆: 551,35 g/mol.

0096.003

Beispiel 17

Herstellung von 3-{[4-(4-Cyanophenoxy)-6-(4-methoxyphenoxy)-1,3,5-triazin-2-yl]-amino}benzoësäuremethylester (17)



Die Herstellung erfolgte nach dem Allgemeinen Verfahren A.

Schritt 1: Cyanurchlorid (277 mg, 1,50 mmol), 4-Methoxyphenol (186 mg, 1,50 mmol), DIPEA (213 mg, 1,65 mmol); -35 °C für 7 h.

Schritt 2: 4-Hydroxybenzonitril (179 mg, 1,50 mmol), DIPEA (310 mg, 2,40 mmol); 40 °C für 47 h.

Schritt 3: 3-Aminobenzoësäuremethylester (261 mg, 1,73 mmol), DIPEA (291 mg, 2,25 mmol); 40 °C für 23,5 h.

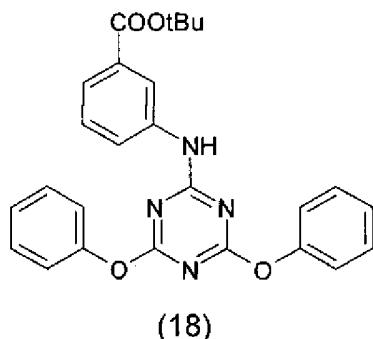
Nach der Aufarbeitung gemäß dem Allgemeinen Verfahren A wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (MPLC, Kieselgel, Durchflussrate: 20 ml/min mit reinem CH₂Cl₂ für 1 h, dann 30 ml/min für 20 min, dann 30 ml/min für 15 min mit 2 % EtOAc, dann 40 ml/min mit 2 % EtOAc) gereinigt und im Vakuum getrocknet. Dabei wurde ein farbloses Pulver erhalten (617 mg, 88 % d. Th.).

Fp.: 132-134,5 °C (CH₂Cl₂). Rf: 0,29 (Hexan:EtOAc=2:1). ¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ=3,76 (s, 3H, C4''OCH₃), 3,82 (s, 3H, CO₂CH₃), 6,96 (d, J₃=9,0 Hz, 2H, H3''+H5''), 7,17 (d, J₃=9 Hz, 2H), 7,28 (t, J₃=7,9 Hz, 1H), 7,50 (d, J₃=8,6 Hz, 2H), 7,58 (d, J₃=7,8 Hz, 1H), 7,63-7,82 (m, 1H), 7,94 (d, J₃=8,3 Hz, 2H, H3''+H5''), 8,05 (s, 1H, H2'), 10,47 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 50 MHz): δ=52,1 (q, CO₂CH₃), 55,4 (q, C4''OCH₃), 108,6 (s, C4''), 114,5 (d, C3''+C5''), 118,5 (s, CN), 121,3 (d, C2'), 122,6 (d, C2''+C6''), 123,2 (d, C2''+C6''), 124,1 (d, C4'), 125,2 (d, C6'), 128,7 (d, C5'), 130,0 (s, C3'), 134,1 (d, C3''+C5''), 138,7 (s, C1'), 145,2 (s, C1''), 155,2 (s, C1''), 156,9 (s, C4''), 165,9 (s, C2*), 166,1 (s, CO₂*), 171,2+171,6+172,1+172,5 (s, C4+C6, 2 Paare von Rotameren). MG ber. für C₂₅H₁₉N₅O₅: 469,45 g/mol.

009633

Beispiel 18

Herstellung von 3-[(4,6-Diphenoxy-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzoësäure-t-butylester
(18)



Die Herstellung erfolgte nach dem Allgemeinen Verfahren B.

Schritt 1: Cyanurchlorid (92 mg, 0,50 mmol), Phenol (47 mg, 0,50 mmol), DIPEA (71 mg, 0,55 mmol); -35 °C für 6 h.

Schritt 2: Phenol (47 mg, 0,50 mmol), DIPEA (103 mg, 0,80 mmol); Raumtemperatur für 46 h.

Schritt 3: 3-Aminobenzoësäure-t-butylester (111 mg, 0,58 mmol), DIPEA (97 mg, 0,75 mmol); Raumtemperatur für 43 h.

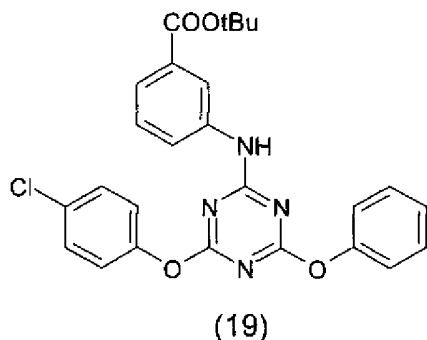
Nach der Aufarbeitung gemäß dem Allgemeinen Verfahren B1 wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (MPLC, Kieselgel, Durchflussrate: 45 ml/min, CH₂Cl₂:PE=1:5 mit einem EtOAc-Gradienten von 1 % auf 25 % innerhalb von 35 min) gereinigt und im Vakuum getrocknet. Dabei wurden farblose Kristalle erhalten (167 mg, 73 % d. Th.).

Fp.: 208-209 °C (CH₂Cl₂/PE). Rf: 0,62 (Hexan:EtOAc=2:1). ¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ=1,51 (s, 9H, (CH₃)₃), 7,14-7,34 (m, 7H), 7,39-7,55 (m, 5H), 7,75 (d, J₃=8,3 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H, H2'), 10,39 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 50 MHz): δ=27,7 (q, C(CH₃)₃), 80,6 (s, C(CH₃)₃), 121,3 (d, C2'), 121,8 (d, C2"+C2""+C6"+C6""), 123,7 (d, C4'), 124,7 (d, C6'), 125,7 (d, C4"+C4""), 128,4 (d, C5'), 129,6 (d, C3"+C3""+C5"+C5""), 131,7 (s, C3'), 138,7 (s, C1'), 151,8 (s, C1", C1""), 164,6 (s, CO₂), 166,2 (s, C2), 171,8+172,2 (bs, C4+C6, Rotamere). MG ber. für C₂₆H₂₄N₄O₄: 456,49 g/mol.

00:06:37

Beispiel 19

Herstellung von 3-{{[4-(4-Chlorphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäure-t-butylester (19)



(19)

Die Herstellung erfolgte nach dem Allgemeinen Verfahren B.

Schritt 1: Cyanurchlorid (92 mg, 0,50 mmol), Phenol (47 mg, 0,50 mmol), DIPEA (71 mg, 0,55 mmol); -35 °C für 6 h.

Schritt 2: 4-Chlorphenol (64 mg, 0,50 mmol), DIPEA (103 mg, 0,80 mmol); Raumtemperatur für 46 h.

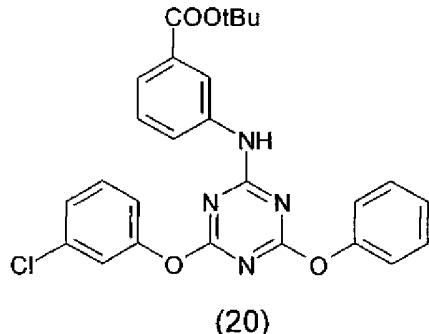
Schritt 3: 3-Aminobenzoësäure-t-butylester (111 mg, 0,58 mmol), DIPEA (97 mg, 0,75 mmol); 40 °C für 26 h.

Nach der Aufarbeitung gemäß dem Allgemeinen Verfahren B1 wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (MPLC, Kieselgel, Durchflussrate: 45 ml/min, CH₂Cl₂) gereinigt und im Vakuum getrocknet. Dabei wurde ein leicht gelblicher Feststoff erhalten (217 mg, 89 % d. Th.).

Fp.: 172,5-174 °C (CH₂Cl₂). Rf: 0,61 (Hexan:EtOAc=2:1). ¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ=1,53 (s, 9H, (CH₃)₃), 7,14-7,37 (m, 6H), 7,39-7,58 (m, 5H), 7,73 (d, J₃=8,1 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H, H2'), 10,42 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 50 MHz): δ=27,8 (q, C(CH₃)₃), 80,7 (s, C(CH₃)₃), 121,3 (d, C2'), 121,8 (d, C2''+C6'''), 123,77 (d, C2''+C6''), 123,85 (d, C4'), 124,8 (d, C6'), 125,7 (d, C4'''), 128,4 (d, C5'), 129,4 (d, C3'''+C5'''), 129,6 (d, C3'''+C5'''), 129,9 (s, C4''), 131,7 (s, C3'), 138,6 (s, C1'), 150,6 (s, C1''), 151,8 (s, C1'''), 164,6 (s, CO₂), 166,1 (s, C2), 171,5-172,4 (C4+C6, nicht aufgelöst). MG ber. für C₂₆H₂₃ClN₄O₄: 490,94 g/mol.

Beispiel 20

Herstellung von 3-{[4-(3-Chlorphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäure-t-butylester (20)



Die Herstellung erfolgte nach dem Allgemeinen Verfahren B.

Schritt 1: Cyanurchlorid (92 mg, 0,50 mmol), Phenol (47 mg, 0,50 mmol), DIPEA (71 mg, 0,55 mmol); -35 °C für 6 h.

Schritt 2: 3-Chlorphenol (64 mg, 0,50 mmol), DIPEA (103 mg, 0,80 mmol); Raumtemperatur für 46 h.

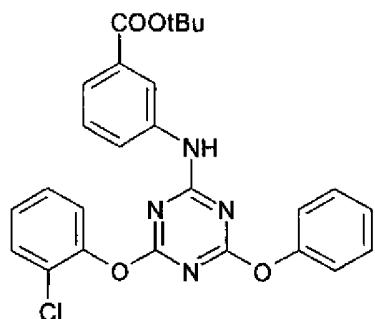
Schritt 3: 3-Aminobenzoësäure-t-butylester (111 mg, 0,58 mmol), DIPEA (97 mg, 0,75 mmol); 40 °C für 26 h.

Nach der Aufarbeitung gemäß dem Allgemeinen Verfahren B1 wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (MPLC, Kieselgel, Durchflussrate: 45 ml/min, PE/CH₂Cl₂/EtOAc=10:2:1, 2 % Et₃N) gereinigt und im Vakuum getrocknet. Dabei wurde ein farbloser Feststoff erhalten (186 mg, 76 % d. Th.).

Fp.: 187,5-190,5 °C (PE/CH₂Cl₂/EtOAc). Rf: 0,64 (Hexan:EtOAc=2:1). ¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ=1,52 (s, 9H, (CH₃)₃), 7,13-7,60 (m, 11H), 7,77 (d, J₃=8,0 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H, H2'), 10,45 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 50 MHz): δ=27,7 (q, C(CH₃)₃), 80,6 (s, C(CH₃)₃), 120,7 (d, C6''), 121,3 (d, C2'), 121,7 (d, C2''+C6''), 122,3 (d, C2''), 123,8 (d, C4'), 124,7 (d, C6'), 125,6 (d, C4''), 125,8 (d, C4''), 128,4 (d, C5'), 129,5 (d, C3''+C5''), 130,8 (d, C5''), 131,7 (s, C3'), 133,4 (s, C3''), 138,6 (s, C1'), 151,8 (s, C1'''), 152,4 (s, C1''), 164,5 (s, CO₂*), 166,1 (s, C2), 171,2-172,2 (C4+C6, nicht aufgelöst). MG ber. für C₂₆H₂₃CIN₄O₄: 490,94 g/mol.

Beispiel 21

Herstellung von 3-{[4-(2-Chlorphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoë-säure-t-butylester (21)



(21)

Die Herstellung erfolgte nach dem Allgemeinen Verfahren B.

Schritt 1: Cyanurchlorid (92 mg, 0,50 mmol), Phenol (47 mg, 0,50 mmol), DIPEA (71 mg, 0,55 mmol); -35 °C für 6 h.

Schritt 2: 2-Chlorphenol (64 mg, 0,50 mmol), DIPEA (103 mg, 0,80 mmol); Raumtemperatur für 46 h.

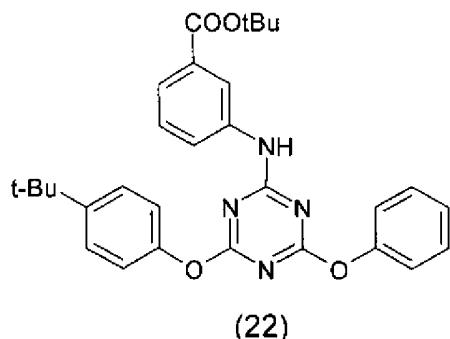
Schritt 3: 3-Aminobenzoë-säure-t-butylester (111 mg, 0,58 mmol), DIPEA (97 mg, 0,75 mmol); 40 °C für 26 h.

Nach der Aufarbeitung gemäß dem Allgemeinen Verfahren B1 wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (MPLC, Kieselgel, Durchflussrate: 45 ml/min, PE/CH₂Cl₂/EtOAc=80:8:1, 2 % Et₃N) gereinigt und im Vakuum getrocknet. Dabei wurden farblose Kristalle erhalten (189 mg, 77 % d. Th.).

Fp.: 191-192 °C (PE/CH₂Cl₂/EtOAc). Rf: 0,63 (Hexan:EtOAc=2:1). ¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ=1,52 (s, 9H, (CH₃)₃), 7,11-7,56 (m, 10H), 756-7,79 (m, 2H), 7,99 (s, 1H, H²'), 10,48 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 50 MHz): δ=27,7 (q, C(CH₃)₃), 80,6 (s, C(CH₃)₃), 121,3 (d, C2'), 121,7 (d, C2''' + C6'''), 123,8 (d, C4'), 124,2 (d, C6''), 124,7 (d, C6'), 125,7 (d, C4'''), 125,9 (s, C2''), 127,4 (d, C4''*), 128,4 (d, C5''*), 128,5 (d, C5'*), 129,5 (d, C3''' + C5'''), 130,2 (d, C3''), 131,6 (s, C3'), 138,4 (s, C1'), 147,7 (s, C1''), 151,7 (s, C1'''), 164,5 (s, CO₂), 166,1 (s, C2), 171,2 + 171,6 + 171,8 + 172,2 (C4 + C6, 2 Paare von Rotameren). MG ber. für C₂₆H₂₃ClN₄O₄: 490,94 g/mol.

Beispiel 22

Herstellung von 3-{[4-(4-t-Butylphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäure-t-butylester (22)



Die Herstellung erfolgte nach dem Allgemeinen Verfahren B.

Schritt 1: Cyanurchlorid (92 mg, 0,50 mmol), Phenol (47 mg, 0,50 mmol), DIPEA (71 mg, 0,55 mmol); -35 °C für 7 h.

Schritt 2: 4-t-Butylphenol (75 mg, 0,50 mmol), DIPEA (103 mg, 0,80 mmol); 40 °C für 47 h.

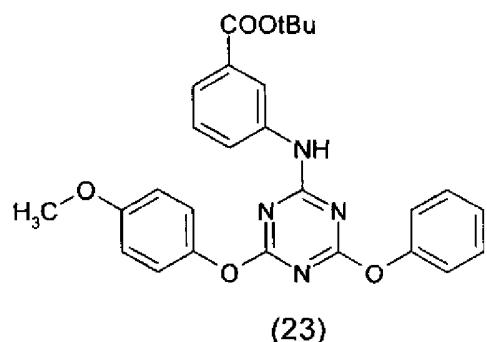
Schritt 3: 3-Aminobenzoësäure-t-butylester (111 mg, 0,58 mmol), DIPEA (97 mg, 0,75 mmol); 40 °C für 43 h.

Nach der Aufarbeitung gemäß dem Allgemeinen Verfahren B1 wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (MPLC, Kieselgel, Durchflussrate: 45 ml/min, PE/CH₂Cl₂=5:1 mit einem EtOAc-Gradienten von 1 % auf 25 % innerhalb von 35 min) gereinigt und im Vakuum getrocknet. Dabei wurde ein farbloser Feststoff erhalten (170 mg, 67 % d. Th.).

Fp.: 139-141 °C (PE/CH₂Cl₂). Rf: 0,75 (Hexan:EtOAc=2:1). ¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ=1,31 (s, 9H, C4"CO(CH₃)₃), 1,52 (s, 9H, CO₂C(CH₃)₃), 7,10-7,35 (m, 6H), 7,37-7,58 (m, 5H), 7,78 (d, J₃=7,3 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H, H2'), 10,39 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 50 MHz): δ=27,8 (q, CO₂C(CH₃)₃), 31,3 (q, C4"CO(CH₃)₃), 34,3 (s, C4"CO(CH₃)₃), 80,7 (s, CO₂C(CH₃)₃), 121,2 (d, C2"+C6**), 121,3 (d, C2**), 121,8 (d, C2"+C6**), 123,7 (d, C4'), 124,7 (d, C6'), 125,7 (d, C4''), 126,2 (d, C3"+C5''), 128,4 (d, C5''), 129,6 (d, C3"+C5'''), 131,6 (s, C3'), 138,7 (s, C1'), 148,0 (s, C4''), 149,5 (s, C1''), 151,8 (s, C1'''), 164,6 (s, CO₂), 166,2 (s, C2), 171,4-172,3 (C4+C6, nicht aufgelöst). MG ber. für C₃₀H₃₂N₄O₄: 512,60 g/mol.

Beispiel 23

Herstellung von 3-{[4-(4-Methoxyphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}-benzoësäure-t-butylester (23)



Die Herstellung erfolgte nach dem Allgemeinen Verfahren B.

Schritt 1: Cyanurchlorid (92 mg, 0,50 mmol), Phenol (47 mg, 0,50 mmol), DIPEA (71 mg, 0,55 mmol); -35 °C für 7 h.

Schritt 2: 4-Methoxyphenol (62 mg, 0,50 mmol), DIPEA (103 mg, 0,80 mmol); 40 °C für 47 h.

Schritt 3: 3-Aminobenzoësäure-t-butylester (111 mg, 0,58 mmol), DIPEA (97 mg, 0,75 mmol); 40 °C für 43 h.

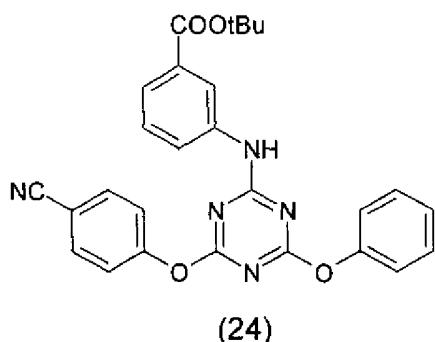
Nach der Aufarbeitung gemäß dem Allgemeinen Verfahren B2 wurden Et₂O (2 ml) und PE (3 ml) zugesetzt, und das ölige Material wurde zur Induktion der Fällung beschallt. Nach Kühlung auf 0 °C für 2 h wurde der Niederschlag abgetrennt. Zum Überstand wurde PE (10 ml) zugesetzt, um die Kristallisation einer zweiten Fraktion zu induzieren, die durch Zentrifugation abgetrennt wurde. Die vereinigten Fraktionen wurden mittels Säulenchromatographie (MPLC, Kieselgel, Durchflussrate: 45 ml/min, PE mit einem Et₂O-Gradienten von 15 % auf 75 % innerhalb von 80 min) gereinigt und im Vakuum getrocknet. Dabei wurden farblose Kristalle erhalten (167 mg, 68 % d. Th.).

Fp.: 68-70 °C (PE/Et₂O). Rf: 0,56 (Hexan:EtOAc=2:1). ¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ=1,52 (s, 9H, (CH₃)₃), 3,77 (s, 3H, OCH₃), 6,97 (d, J₃=9,1 Hz, 2H, H3"+H5"), 7,12-7,34 (m, 6H), 7,38-7,58 (m, 3H), 7,77 (d, J₃=7,5 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H, H2'), 10,37 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 50 MHz): δ=27,8 (q, C(CH₃)₃), 55,5 (q, OCH₃), 80,7 (s, C(CH₃)₃), 114,5 (d, C3"+C5"), 121,2 (d, C2'), 121,8 (d, C2"+C6"), 122,6 (d, C2"+C6"), 123,8 (d, C4'), 124,8 (d, C6'), 125,7 (d, C4''), 128,5 (d, C5'), 129,6 (d, C3"+C5"), 131,7 (s, C3'), 138,7 (s, C1'), 145,2 (s, C1''), 151,8 (s, C1'''), 156,9 (s, C4''), 164,6 (s, CO₂), 166,2 (s, C2), 171,2-172,4 (C4+C6, nicht aufgelöst). MG ber. für C₂₇H₂₆N₄O₅: 486,52 g/mol.

009633

Beispiel 24

Herstellung von 3-{[4-(4-Cyanophenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäure-t-butylester (24)



Die Herstellung erfolgte nach dem Allgemeinen Verfahren B.

Schritt 1: Cyanurchlorid (92 mg, 0,50 mmol), Phenol (47 mg, 0,50 mmol), DIPEA (71 mg, 0,55 mmol); -35 °C für 7 h.

Schritt 2: 4-Hydroxybenzonitril (60 mg, 0,50 mmol), DIPEA (103 mg, 0,80 mmol); 40 °C für 47 h.

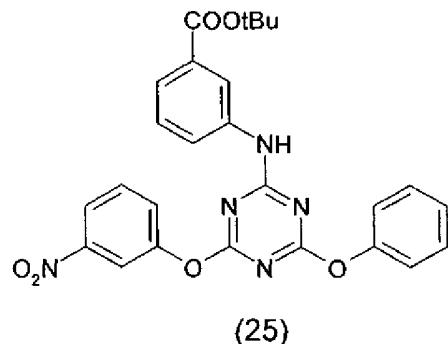
Schritt 3: 3-Aminobenzoësäure-t-butylester (111 mg, 0,58 mmol), DIPEA (97 mg, 0,75 mmol); 40 °C für 43 h.

Nach der Aufarbeitung gemäß dem Allgemeinen Verfahren B2 wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (MPLC, Kieselgel, Durchflussrate: 45 ml/min, mit CH₂Cl₂ aufgebracht, eluiert mit PE mit einem EtOAc-Gradienten von 4 % auf 76 % innerhalb von 80 min) gereinigt und im Vakuum getrocknet. Dabei wurde ein farbloser Feststoff erhalten (81 mg, 33 % d. Th.).

Fp.: 176,5-178,5 °C (PE/EtOAc). Rf: 0,49 (Hexan:EtOAc=2:1). ¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ=1,53 (s, 9H, (CH₃)₃), 7,17-7,34 (m, 4H), 7,38-7,58 (m, 5H), 7,71 (bs, 1H), 7,94 (d, J₃=8,5 Hz, 2H, H3"+H5"), 8,04 (s, 1H, H2'), 10,46 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 50 MHz): δ=27,8 (q, C(CH₃)₃), 80,7 (s, C(CH₃)₃), 108,5 (s, C4''), 118,5 (s, CN), 121,3 (d, C2'), 121,8 (d, C2''+C6''), 123,2 (d, C2''+C6'), 123,9 (d, C4''), 124,1 (d, C6''), 125,8 (d, C4''), 128,5 (d, C5'), 129,6 (d, C3''+C5''), 131,7 (s, C3'), 134,1 (d, C3''+C5''), 138,5 (s, C1'), 151,7 (s, C1''), 155,2 (s, C1''), 164,5 (s, CO₂), 166,2 (s, C2'); C4+C6 nicht sichtbar. MG ber. für C₂₇H₂₃N₅O₄: 481,50 g/mol.

Beispiel 25

Herstellung von 3-{[4-(3-Nitrophenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäure-t-butylester (25)



(25)

Die Herstellung erfolgte nach dem Allgemeinen Verfahren B.

Schritt 1: Cyanurchlorid (92 mg, 0,50 mmol), Phenol (47 mg, 0,50 mmol), DIPEA (71 mg, 0,55 mmol); -35 °C für 7 h.

Schritt 2: 3-Nitrophenol (70 mg, 0,50 mmol), DIPEA (103 mg, 0,80 mmol); 40 °C für 47 h.

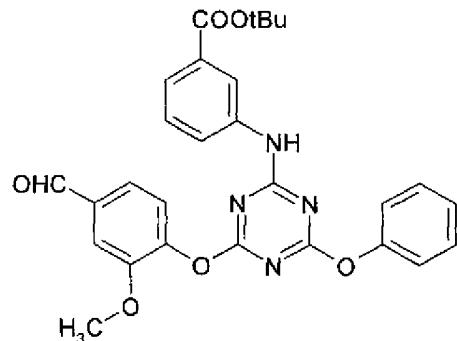
Schritt 3: 3-Aminobenzoësäure-t-butylester (111 mg, 0,58 mmol), DIPEA (97 mg, 0,75 mmol); 40 °C für 43 h.

Nach der Aufarbeitung gemäß dem Allgemeinen Verfahren B2 wurden EtOAc (1 ml) und PE (9 ml) zugesetzt, und das ölige Material wurde zur Induktion der Fällung beschallt. Der Überstand wurde abgetrennt, und das Rohprodukt wurde mittels präparativer Dünnschichtchromatographie (PE:EtOAc=3:1) gereinigt und im Vakuum getrocknet. Dabei wurde ein gelblicher Feststoff erhalten (83 mg, 33 % d. Th.).

Fp.: 137-148 °C (PE/EtOAc). Rf: 0,47 (Hexan:EtOAc=2:1). ¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ=1,51 (s, 9H, (CH₃)₃), 7,16-7,32 (m, 4H), 7,35-7,57 (m, 3H), 7,62-7,84 (m, 3H), 8,04 (s, 1H, H2'), 8,15 (dt, J₃=7,2 Hz, J₄=2,0 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H, H2''), 10,48 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 50 MHz): δ=27,7 (q, C(CH₃)₃), 80,7 (s, C(CH₃)₃), 117,4 (d, C2''), 120,7 (d, C4''), 121,2 (d, C2'), 121,7 (d, C2''+C6''), 124,0 (d, C4'), 124,8 (d, C6'), 125,7 (d, C4'''), 128,5 (d, C6'''), 128,8 (d, C5''), 129,6 (d, C3''+C5''), 130,8 (d, C5''), 131,7 (s, C3'), 138,5 (s, C1'), 148,4 (s, C3''), 151,7 (s, C1'''), 152,0 (s, C1'''), 164,5 (s, CO₂), 166,1 (s, C2); C4+C6 nicht sichtbar. MG ber. für C₂₆H₂₃N₅O₆: 490,94 g/mol.

Beispiel 26

Herstellung von 3-{{[4-(4-Formyl-2-methoxyphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]-amino}benzoësäure-t-butylester (26)



(26)

Die Herstellung erfolgte nach dem Allgemeinen Verfahren B.

Schritt 1: Cyanurchlorid (92 mg, 0,50 mmol), Phenol (47 mg, 0,50 mmol), DIPEA (71 mg, 0,55 mmol); -35 °C für 7 h.

Schritt 2: 4-Hydroxy-3-methoxybenzaldehyd (76 mg, 0,50 mmol), DIPEA (103 mg, 0,80 mmol); 40 °C für 47 h.

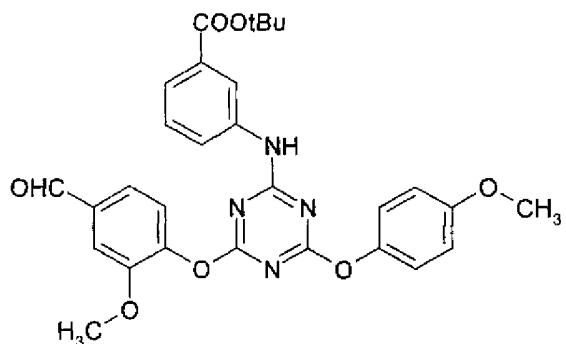
Schritt 3: 3-Aminobenzoësäure-t-butylester (111 mg, 0,58 mmol), DIPEA (97 mg, 0,75 mmol); 40 °C für 43 h.

Nach der Aufarbeitung gemäß dem Allgemeinen Verfahren B2 wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (MPLC, Kieselgel, Durchflussrate: 45 ml/min, PE mit einem EtOAc-Gradienten von 1 % auf 40 % innerhalb von 1 h) gereinigt und im Vakuum getrocknet. Dabei wurde ein farbloser Feststoff erhalten (141 mg, 55 % d. Th.).

Fp.: 76-79 °C (PE/EtOAc). Rf: 0,31 (Hexan:EtOAc=2:1). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, 200 MHz): δ=1,51 (s, 9H, (CH₃)₃), 3,86 (s, 3H, OCH₃), 7,11-7,33 (m, 4H), 7,36-7,55 (m, 4H), 7,56-7,78 (m, 3H), 8,00 (s, 1H, H2'), 10,00 (s, 1H, CHO), 10,43 (s, 1H, NH). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d₆, 50 MHz): δ=27,8 (q, C(CH₃)₃), 56,2 (q, OCH₃), 80,8 (s, C(CH₃)₃), 112,3 (d, C3''), 121,3 (d, C2'), 121,8 (d, C2''+C6''), 123,6 (d, C5''), 123,8 (d, C4''), 123,9 (d, C6''), 124,7 (d, C6'), 125,8 (d, C4'''), 128,5 (d, C5'), 129,6 (d, C3''+C5'''), 131,7 (s, C3'), 135,1 (s, C4''), 138,6 (s, C1'), 145,3 (s, C1''), 151,70 (s, C2''), 151,74 (s, C1''), 164,6 (s, CO₂), 166,1 (s, C2), 192,2 (d, CHO); C4+C6 nicht sichtbar. MG ber. für C₂₈H₂₆N₄O₆: 514,53 g/mol.

Beispiel 27

Herstellung von 3-{[4-(4-Formyl-2-methoxyphenoxy)-6-(4-methoxyphenoxy)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäure-t-butylester (27)



(27)

Die Herstellung erfolgte nach dem Allgemeinen Verfahren B.

Schritt 1: Cyanurchlorid (92 mg, 0,50 mmol), 4-Methoxyphenol (62 mg, 0,50 mmol), DIPEA (71 mg, 0,55 mmol); -35 °C für 6 h.

Schritt 2: 4-Hydroxy-3-methoxybenzaldehyd (76 mg, 0,50 mmol), DIPEA (103 mg, 0,80 mmol); 40 °C für 45 h.

Schritt 3: 3-Aminobenzoësäure-t-butylester (111 mg, 0,58 mmol), DIPEA (97 mg, 0,75 mmol); 40 °C für 22 h.

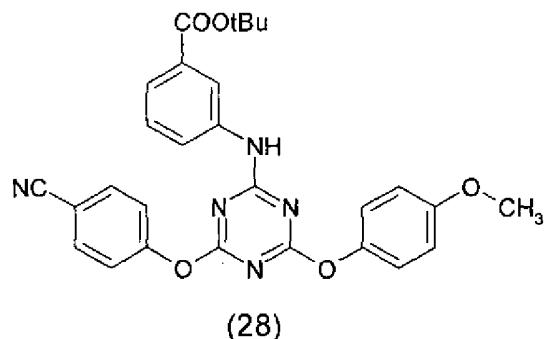
Nach der Aufarbeitung gemäß dem Allgemeinen Verfahren B2 wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (MPLC, Kieselgel, Durchflussrate: 50 ml/min, PE mit einem EtOAc-Gradienten von 20 % auf 40 % innerhalb von 30 min) gereinigt und im Vakuum getrocknet. Dabei wurde ein farbloser Feststoff erhalten (162 mg, 59 % d. Th.).

Fp.: 88-106 °C (PE/EtOAc). Rf: 0,30 (Hexan:EtOAc=2:1). ¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ=1,52 (s, 9H, (CH₃)₃), 3,76 (s, 3H, C4'''OCH₃), 3,86 (s, 3H, C2'''OCH₃), 6,96 (d, J₃=9,0 Hz, 2H, H3'''+H5'''), 7,10-7,31 (m, 3H), 7,44-7,86 (m, 5H), 8,02 (s, 1H, H2'), 10,01 (s, 1H, CHO), 10,42 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 50 MHz): δ=27,7 (q, C(CH₃)₃), 55,4 (q, C4'''OCH₃), 56,1 (q, C2'''OCH₃), 80,7 (s, C(CH₃)₃), 112,2 (d, C3'''), 114,5 (d, C3'''+C5'''), 121,2 (d, C2'), 122,6 (d, C2'''+C6'''), 123,6 (d, C5''), 123,8 (d, C4''), 123,9 (d, C6''), 124,6 (d, C6'), 128,5 (d, C5'), 131,7 (s, C3'), 135,0 (s, C4''), 138,6 (s, C1'), 145,2 (s, C1''), 145,3 (s, C1'''), 151,8 (s, C2''), 156,9 (s, C4'''), 164,6 (s, CO₂), 166,1 (s, C2), 192,1 (d, CHO); C4+C6 nicht sichtbar. MG ber. für C₂₉H₂₈N₄O₇: 544,56 g/mol.



Beispiel 28

Herstellung von 3-{[4-(4-Cyanophenoxy)-6-(4-methoxyphenoxy)-1,3,5-triazin-2-yl]-amino}benzoësäure-t-butylester (28)



Die Herstellung erfolgte nach dem Allgemeinen Verfahren B.

Schritt 1: Cyanurchlorid (92 mg, 0,50 mmol), 4-Methoxyphenol (62 mg, 0,50 mmol), DIPEA (71 mg, 0,55 mmol); -35 °C für 7 h.

Schritt 2: 4-Hydroxybenzonitril (60 mg, 0,50 mmol), DIPEA (103 mg, 0,80 mmol); 40 °C für 47 h.

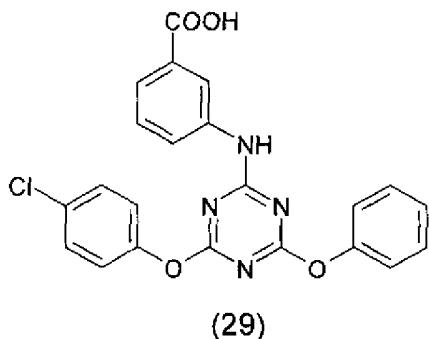
Schritt 3: 3-Aminobenzoësäure-t-butylester (111 mg, 0,58 mmol), DIPEA (97 mg, 0,75 mmol); 40 °C für 43 h.

Nach der Aufarbeitung gemäß dem Allgemeinen Verfahren B2 wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (MPLC, Kieselgel, Durchflussrate: 45 ml/min, PE mit einem EtOAc-Gradienten von 10 % auf 40 % innerhalb von 1 h) gereinigt und im Vakuum getrocknet. Dabei wurde ein farbloser Feststoff erhalten (145 mg, 57 % d. Th.).

Fp.: 161-164 °C (PE/EtOAc). Rf: 0,43 (Hexan:EtOAc=2:1). ¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ=1,53 (s, 9H, (CH₃)₃), 3,77 (s, 3H, OCH₃), 6,98 (d, J₃=9,0 Hz, 2H, H3''+H5''), 7,11-7,32 (m, 3H), 7,46-7,59 (m, 3H), 7,61-7,84 (m, 1H), 7,94 (d, J₃=8,4 Hz, 2H, H3''+H5''), 8,05 (s, 1H, H2'), 10,45 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 50 MHz): δ=27,8 (q, C(CH₃)₃), 55,6 (q, C4''OCH₃), 80,8 (s, C(CH₃)₃), 108,5 (s, C4''), 114,5 (d, C3''+C5''), 118,4 (s, CN), 121,3 (d, C2'), 122,6 (d, C2''+C6''), 123,2 (d, C2''+C6''), 124,0 (d, C4'), 124,9 (d, C6'), 128,5 (d, C5'), 131,7 (s, C3'), 134,1 (d, C3''+C5''), 138,6 (s, C1'), 145,2 (s, C1''), 155,2 (s, C1''), 156,9 (s, C4''), 164,6 (s, CO₂), 166,1 (s, C2); C4+C6 nicht sichtbar. MG ber. für C₂₈H₂₅N₅O₅: 511,53 g/mol.

Beispiel 29

Herstellung von 3-{{[4-(4-Chlorphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoesäure (29)

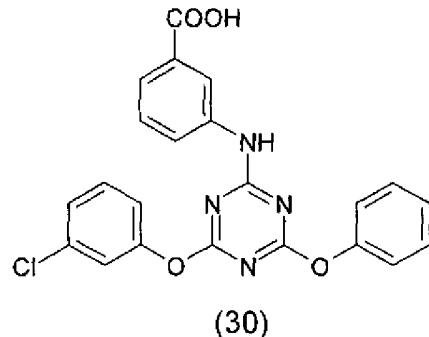


Die Herstellung erfolgte nach dem obigen Allgemeinen Verfahren C aus in Beispiel 19 erhaltenem 3-{{[4-(4-Chlorphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoesäure-t-butylester (22) (49 mg, 0,10 mmol) bei 50 °C für 1 h, wobei ein beigefarbener Feststoff erhalten wurde (44 mg, quantitativ).

Fp.: 244-247 °C (Et₂O). Rf: 0,63 (Hexan:EtOH=1:1). ¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ=7,14-7,38 (m, 6H), 7,38-7,63 (m, 5H), 7,72 (d, J₃=8,4 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H, H2'), 10,42 (s, 1H, NH), 12,91 (bs, 1H, CO₂H). ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 50 MHz): δ=121,5 (d, C2'), 121,8 (d, C2''+C6'''), 123,8 (d, C2''+C6''), 124,2 (d, C4'), 124,8 (d, C6'), 125,8 (d, C4''), 128,5 (d, C5'), 129,5 (d, C3'''+C5'''), 129,6 (d, C3''''+C5''''), 129,9 (s, C4''), 131,2 (s, C3'), 138,5 (s, C1'), 150,6 (s, C1''), 151,8 (s, C1'''), 166,1 (s, C2), 167,0 (s, CO₂), 171,3-172,4 (C4+C6). MG ber. für C₂₂H₁₅CIN₄O₄: 434,83 g/mol.

Beispiel 30

Herstellung von 3-{{[4-(3-Chlorphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoesäure (30)

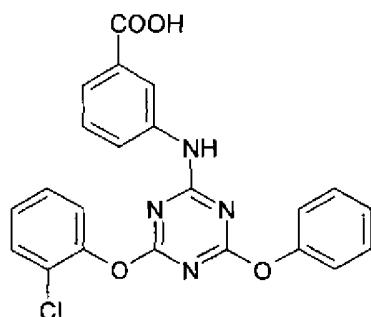


Die Herstellung erfolgte nach dem obigen Allgemeinen Verfahren C aus in Beispiel 20 erhaltenem 3-{{[4-(3-Chlorphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoesäure-t-butylester (23) (49 mg, 0,10 mmol) bei 50 °C für 1 h, wobei ein leicht gelblicher Feststoff erhalten wurde (44 mg, quantitativ).

Fp.: 227-230 °C (Et₂O). Rf: 0,59 (Hexan:EtOH=1:1). ¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ=7,16-7,53 (m, 10H), 7,58 (d, J₃=7,7 Hz, 1H), 7,75 (d, J₃=7,9 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H, H2'), 10,45 (s, 1H, NH), 12,97 (bs, 1H, CO₂H). ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 50 MHz): δ=120,8 (d, C6''), 121,5 (d, C2'), 121,8 (d, C2''+C6'''), 122,4 (d, C2''), 124,3 (d, C4'), 124,8 (d, C6'), 125,8 (d, C4'''), 125,9 (d, C4''), 128,5 (d, C5'), 129,6 (d, C3''+C5'''), 131,0 (d, C5''), 131,4 (s, C3'), 133,4 (s, C3''), 138,5 (s, C1'), 151,8 (s, C1'''), 152,4 (s, C1''), 166,2 (s, C2), 167,1 (s, CO₂*), 171,3-172,3 (C4+C6, nicht aufgelöst). MG ber. für C₂₂H₁₅CIN₄O₄: 434,83 g/mol.

Beispiel 31

Herstellung von 3-{[4-(2-Chlorphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoesäure (31)



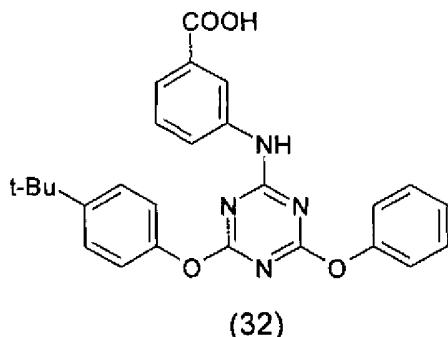
(31)

Die Herstellung erfolgte nach dem obigen Allgemeinen Verfahren C aus in Beispiel 21 erhaltenem 3-{[4-(3-Chlorphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoesäure-t-butylester (24) (49 mg, 0,10 mmol) bei 50 °C für 1 h, wobei farblose Kristalle erhalten wurden (44 mg, quantitativ).

Fp.: 249,5-251,5 °C (Et₂O). Rf: 0,60 (Hexan:EtOH=1:1). ¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ=7,13-7,51 (m, 9H), 7,52-7,75 (m, 3H), 7,99 (s, 1H, H2'), 10,49 (s, 1H, NH), 12,93 (bs, 1H, CO₂H). ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 50 MHz): δ=121,6 (d, C2'), 121,8 (d, C2''+C6'''), 124,3 (d, C6''*), 124,8 (d, C6'), 125,8 (d, C4'''), 126,0 (s, C2''), 127,5 (d, C4''*), 128,5 (d, C5''*), 128,6 (d, C5'*), 129,7 (d, C3''+C5'''), 130,3 (d, C3''), 131,3 (s, C3'), 138,5 (s, C1'), 147,7 (s, C1''), 151,8 (s, C1'''), 166,2 (s, C2), 167,1 (s, CO₂), 171,2-172,5 (C4+C6, nicht aufgelöst); ein d-Signal fehlte, wahrscheinlich aufgrund von Überlappung. MG ber. für C₂₂H₁₅CIN₄O₄: 434,83 g/mol.

Beispiel 32

Herstellung von 3-{{[4-(4-t-Butylphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoesäure (32)



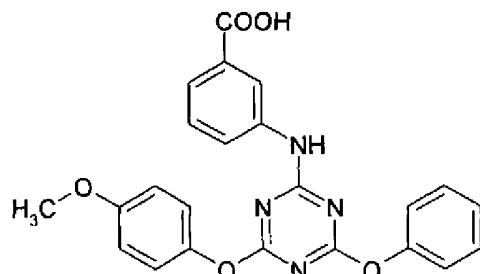
(32)

Die Herstellung erfolgte nach dem obigen Allgemeinen Verfahren C aus in Beispiel 22 erhaltenem 3-{{[4-(4-t-Butylphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoesäure-t-butylester (25) (51 mg, 0,10 mmol) bei 45 °C für 1 h, wobei ein leicht gelblicher Feststoff erhalten wurde (46 mg, quantitativ).

Fp.: 245-247 °C (Et₂O). Rf: 0,67 (Hexan:EtOH=1:1). ¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ=1,30 (s, 9H, (CH₃)₃), 7,10-7,33 (m, 6H), 7,37-7,51 (m, 4H), 7,57 (d, J₃=7,7 Hz, 1H), 7,75 (d, J₃=8,7 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H, H²'), 10,40 (s, 1H, NH), 12,92 (bs, 1H, CO₂H). ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 50 MHz): δ=31,3 (q, C(CH₃)₃), 34,3 (s, C(CH₃)₃), 121,2 (d, C2''+C6''), 121,6 (d, C2'), 121,8 (d, C2''+C6''), 124,1 (d, C4'), 124,8 (d, C6'), 125,7 (d, C4''), 126,3 (d, C3''+C5''), 128,4 (d, C5'), 129,6 (d, C3''+C5''), 131,2 (s, C3'), 138,7 (s, C1'), 148,0 (s, C4'''), 149,5 (s, C1'''), 151,8 (s, C1'''), 166,2 (s, C2), 167,1 (s, CO₂), 171,6-172,7 (C4+C6, nicht aufgelöst). MG ber. für C₂₆H₂₄N₄O₄: 456,49 g/mol.

Beispiel 33

Herstellung von 3-{{[4-(4-Methoxyphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäure (33)



(33)

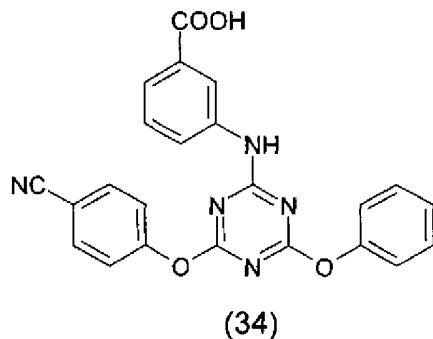
Die Herstellung erfolgte nach dem obigen Allgemeinen Verfahren C aus in Beispiel 23 erhaltenem 3-{{[4-(4-Methoxyphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoë-

säure-t-butylester (26) (49 mg, 0,10 mmol) bei 50 °C für 1 h, wobei ein leicht gelblicher Feststoff erhalten wurde (43 mg, quantitativ).

Fp.: 233-236,5 °C (Et₂O). Rf: 0,65 (Hexan:EtOH=1:1). ¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ=3,77 (s, 3H, OCH₃), 6,97 (d, J₃=9,0 Hz, 2H, H3"+H5"), 7,13-7,34 (m, 6H), 7,39-7,51 (m, 2H), 7,56 (d, J₃=7,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J₃=8,2 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H, H2'), 10,37 (s, 1H, NH), 12,93 (bs, 1H, CO₂H). ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 50 MHz): δ=55,5 (q, OCH₃), 114,5 (d, C3"+C5"), 121,5 (d, C2'), 121,8 (d, C2"+C6"), 122,7 (d, C2"+C6"), 124,1 (d, C4'), 124,8 (d, C6'), 125,7 (d, C4"), 128,5 (d, C5'), 129,6 (d, C3"+C5"), 131,3 (s, C3'), 138,6 (s, C1'), 145,2 (s, C1"), 151,8 (s, C1"), 156,9 (s, C4"), 166,2 (s, C2), 167,1 (s, CO₂), 171,3-172,7 (C4+C6, nicht aufgelöst). MG ber. für C₂₃H₁₈N₄O₅: 430,41 g/mol.

Beispiel 34

Herstellung von 3-{[4-(4-Cyanophenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoesäure (34)



(34)

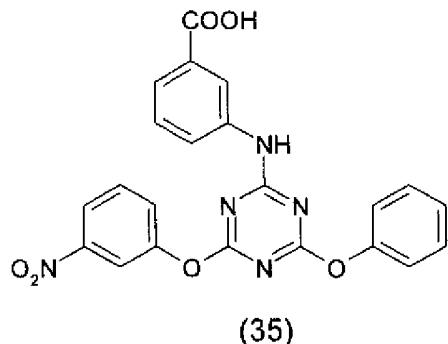
Die Herstellung erfolgte nach dem obigen Allgemeinen Verfahren C aus in Beispiel 24 erhaltenem 3-{[4-(4-Cyanophenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoesäure-t-butylester (27) (48 mg, 0,10 mmol) bei 45 °C für 1 h, wobei ein farbloser Feststoff erhalten wurde (43 mg, quantitativ).

Fp.: 150 °C (Zers.). Rf: 0,65 (Hexan:EtOH=1:1). ¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ=7,16-7,35 (m, 4H), 7,37-7,77 (m, 6H), 7,94 (d, J₃=8,1 Hz, 2H, H3"+H5"), 8,06 (s, 1H, H2'), 10,48 (s, 1H, NH); CO₂H nicht sichtbar. ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 50 MHz): δ=108,6 (s, C4"), 118,5 (s, CN), 121,66 (d, C2'), 121,76 (d, C2"+C6"), 123,3 (d, C2"+C6"), 124,4 (d, C4'), 124,8 (d, C6'), 125,8 (d, C4"), 128,5 (d, C5'), 129,6 (d, C3"+C5"), 131,6 (s, C3'), 134,0 (d, C3"+C5"), 138,4 (s, C1'), 151,6 (s, C1"), 155,2 (s, C1"), 166,2 (s, C2), 167,1 (s, CO₂), 170,9-172,2 (C4+C6, nicht aufgelöst). MG ber. für C₂₃H₁₅N₅O₄: 425,40 g/mol.

00:06:32

Beispiel 35

Herstellung von 3-{{[4-(3-Nitrophenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäure (35)

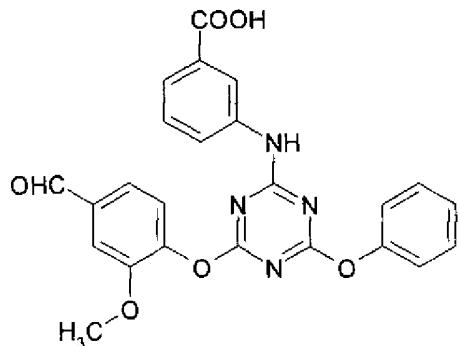


Die Herstellung erfolgte nach dem obigen Allgemeinen Verfahren C aus in Beispiel 25 erhaltenem 3-{{[4-(3-Nitrophenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäure-t-butylester (28) (40 mg, 0,08 mmol) bei 45 °C für 1 h, wobei ein beigefarbener Feststoff erhalten wurde (36 mg, quantitativ).

Fp.: 225-228 °C (Et₂O). Rf: 0,51 (Hexan:EtOH=1:1). ¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ=7,16-7,33 (m, 4H), 7,34-7,50 (m, 2H), 7,57 (d, J₃=7,7 Hz, 1H), 7,63-7,84 (m, 3H), 8,06 (s, 1H, H2'), 8,15 (d, J₃=7,5 Hz, 1H), 8,22 (m, 1H, H2''), 10,49 (s, 1H, NH), 12,83 (bs, 1H, CO₂H). ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 50 MHz): δ=117,5 (d, C2''), 120,7 (d, C4''), 121,5 (d, C2'), 121,8 (d, C2''+C6''), 124,4 (d, C4'), 124,8 ((d, C6'), 125,8 (d, C4''), 128,5 (d, C6''), 128,9 (d, C5''), 129,6 (d, C3''+C5''), 130,8 (d, C5''), 131,3 (s, C3'), 138,5 (s, C1'), 148,4 (s, C3''), 151,8 (s, C1''), 152,0 (s, C1''), 166,2 (s, C2), 167,1 (s, CO₂), 171,2-172,5 (C4+C6, nicht aufgelöst). MG ber. für C₂₂H₁₅N₅O₆: 445,38 g/mol.

Beispiel 36

Herstellung von 3-{{[4-(4-Formyl-2-methoxyphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäure (36)

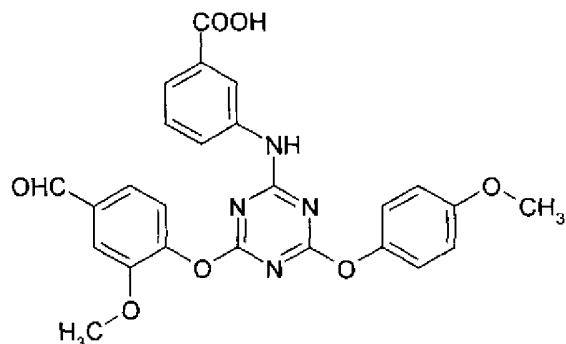


Die Herstellung erfolgte nach dem obigen Allgemeinen Verfahren C aus in Beispiel 26 erhaltenem 3-{[4-(4-Formyl-2-methoxyphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäure-t-butylester (29) (39 mg, 0,075 mmol) bei 45 °C für 1 h, wobei ein hellgelber Feststoff erhalten wurde (34 mg, quantitativ).

Fp.: 217,5-220 °C (Et₂O). Rf: 0,62 (Hexan:EtOH=1:1). ¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ=3,86 (s, 3H, OCH₃), 7,12-7,33 (m, 4H), 7,35-7,75 (m, 7H), 8,00 (s, 1H, H2'), 10,00 (s, 1H, CHO), 10,44 (s, 1H, NH); CO₂H nicht sichtbar. ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 50 MHz): δ=56,1 (q, OCH₃), 112,3 (d, C3''), 121,5 (d, C2''), 121,8 (d, C2''+C6''), 123,7 (d, C5''), 123,8 (d, C4''), 124,3 (d, C6''), 124,7 (d, C6'), 125,8 (d, C4'''), 128,5 (d, C5'), 129,7 (d, C3''+C5''), 131,4 (s, C3'), 135,1 (s, C4''), 138,5 (s, C1'), 145,3 (s, C1''), 151,70 (s, C2''), 151,75 (s, C1''), 166,1 (s, C2), 167,1 (s, CO₂'), 171,2-172,7 (C4+C6, nicht aufgelöst), 192,1 (d, CHO). MG ber. für C₂₄H₁₈N₄O₆: 458,42 g/mol.

Beispiel 37

Herstellung von 3-{[4-(4-Formyl-2-methoxyphenoxy)-6-(4-methoxyphenoxy)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäure (37)



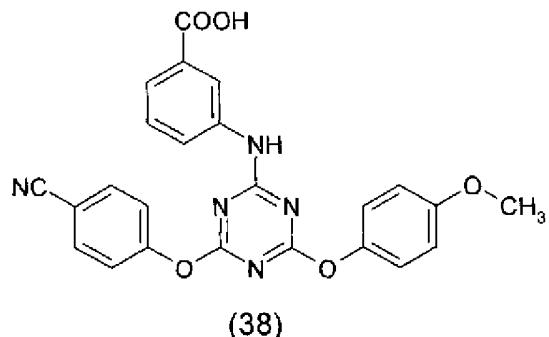
(37)

Die Herstellung erfolgte nach dem obigen Allgemeinen Verfahren C aus in Beispiel 27 erhaltenem 3-{[4-(4-Formyl-2-methoxyphenoxy)-6-(4-methoxyphenoxy)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäure-t-butylester (30) (37 mg, 0,068 mmol) bei 45 °C für 1,25 h, wobei ein farbloser Feststoff erhalten wurde (33 mg, quantitativ).

Fp.: 180-182 °C (Et₂O). Rf: 0,59 (Hexan:EtOH=1:1). ¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ=3,76 (s, 3H, C4''OCH₃), 3,86 (s, 3H, C2''OCH₃), 6,96 (d, J₃=9,1 Hz, 2H, H3''+H5''), 7,11-7,29 (m, 3H), 7,42-7,83 (m, 5H), 8,02 (s, 1H, H2'), 10,00 (s, 1H, CHO), 10,42 (s, 1H, NH), 12,92 (bs, 1H, CO₂H). ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 100 MHz): δ=55,9 (q, C4''OCH₃), 56,5 (q, C2''OCH₃), 112,8 (d, C3''), 114,9 (d, C3''+C5''), 122,4 (d), 123,1 (d, C2''+C6''), 124,1 (d), 125,0 (d), 127,6 (d), 135,4 (s, C4''), 137,9 (s, C1'), 139,7 (s), 145,7 (s, C1''), 145,8 (s, C1''), 152,2 (s, C2''), 157,3 (s, C4''), 166,6 (s), 171,4-173,0 (C4+C6, nicht aufgelöst), 192,6 (d, CHO); ein s- und zwei d-Signale fehlten, wahrscheinlich aufgrund von Überlappung. MG ber. für C₂₅H₂₀N₄O₇: 488,45 g/mol.

Beispiel 38

Herstellung von 3-{{4-(4-Cyanophenoxy)-6-(4-methoxyphenoxy)-1,3,5-triazin-2-yl}-amino}benzoësäure (38)

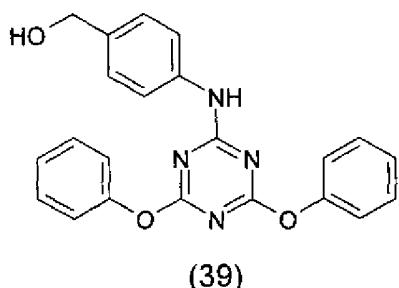


Die Herstellung erfolgte nach dem obigen Allgemeinen Verfahren C aus in Beispiel 28 erhaltenem 3-{{4-(4-Cyanophenoxy)-6-(4-methoxyphenoxy)-1,3,5-triazin-2-yl}-amino}benzoësäure-t-butylester (31) (31 mg, 0,06 mmol) bei 45 °C für 1 h, wobei ein farbloser Feststoff erhalten wurde (27 mg, quantitativ).

Fp.: 240,5-242,5 °C (Et₂O). Rf: 0,48 (Hexan:EtOH=1:1). ¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ=3,77 (s, 3H, OCH₃), 6,97 (d, J₃=9,0 Hz, 2H, H3"+H5""), 7,11-7,33 (m, 3H), 7,46-7,80 (m, 4H), 7,94 (d, J₃=8,3 Hz, 2H, H3"+H5""), 8,06 (s, 1H, H2'), 10,44 (s, 1H, NH); CO₂H nicht sichtbar. ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 50 MHz): δ=55,5 (q, OCH₃), 108,6 (s, C4''), 114,5 (d, C3"+C5""), 118,5 (s, CN), 121,7 (d, C2'), 122,6 (d, C2"+C6""), 123,3 (d, C2"+C6"), 124,4 (d, C4'), 124,9 (d, C6'), 128,6 (d, C5'), 131,4 (s, C3'), 134,2 (d, C3"+C5"), 138,5 (s, C1'), 145,2 (s, C1""), 155,2 (s, C1"), 156,9 (s, C4''), 166,2 (s, C2), 167,1 (s, CO₂); C4+C6 nicht sichtbar. MG ber. für C₂₄H₁₇N₅O₅: 455,42 g/mol.

Beispiel 39

Herstellung von {4-[(4,6-Diphenoxo-1,3,5-triazin-2-yl)amino]phenyl}methanol (39)



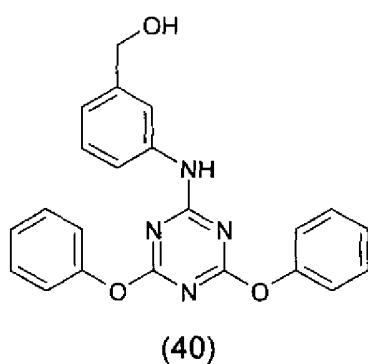
Die Herstellung erfolgte nach dem obigen Allgemeinen Verfahren D aus in Beispiel 5 erhaltenem 4-[(4,6-Diphenoxo-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzoësäureethylester (8) (32 mg, 0,075 mmol) mit DIBAL-H (0,33 ml, 0,285 mmol) für 2,25 h und weiterem DIBAL-H (0,05 ml, 0,045 mmol) für 1 h. Nach Aufarbeitung gemäß dem allgemeinen Verfah-

ren wurde die Verbindung im Vakuum getrocknet und erforderte keine weitere Reinigung. Es wurde ein farbloses Pulver erhalten (29 mg, quantitativ).

Fp.: 152,5-154 °C (CH_2Cl_2). Rf: 0,36 (Hexan:EtOAc=1:1). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, 200 MHz): δ =4,37 (d, J_3 =5,6 Hz, 2H, CH_2), 5,07 (t, J_3 =5,6 Hz, 1H, OH), 7,04 (d, J_3 =8,5 Hz, 2H, H3'+H5'), 7,21-7,54 (m, 12H), 10,20 (s, 1H, NH). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d₆, 50 MHz): δ =62,5 (t, OCH₂), 120,0 (d, C2'+C6'), 121,9 (d, C2"+C2"+C6"+C6"), 125,7 (d, C4"+C4"), 126,6 (d, C3'+C5'), 129,6 (d, C3"+C3"+C5"+C5"), 137,0 (s, C4*), 137,4 (s, C1*), 151,9 (s, C1"+C1"), 165,8 (s, C2), 171,7+172,4 (s, C4+C6, Rotamere). MG ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$: 386,40 g/mol.

Beispiel 40

Herstellung von {3-[(4,6-Diphenoxy-1,3,5-triazin-2-yl)amino]phenyl}methanol (40)



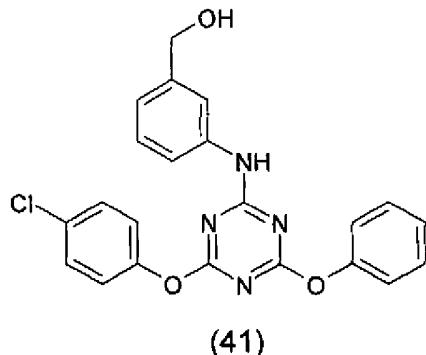
Die Herstellung erfolgte nach dem obigen Allgemeinen Verfahren D aus in Beispiel 6 erhaltenem 3-[(4,6-Diphenoxy-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzoësäureethylester (9) (31 mg, 0,075 mmol) mit DIBAL-H (0,33 ml, 0,285 mmol) für 1 h. Nach Aufarbeitung gemäß dem allgemeinen Verfahren wurde die Verbindung im Vakuum getrocknet und erforderte keine weitere Reinigung. Es wurde ein farbloses Pulver erhalten (29 mg, quantitativ).

Fp.: 49-52 °C (CH_2Cl_2). Rf: 0,36 (Hexan:EtOAc=1:1). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, 200 MHz): δ =4,27 (d, J_3 =5,7 Hz, 2H, OCH₂), 5,09 (t, J_3 =5,7 Hz, 1H, OH), 6,95 (d, J_3 =7,3 Hz, 1H), 7,07 (t, J_3 =7,7 Hz, 1H, H5'), 7,20-7,38 (m, 8H), 7,39-7,53 (m, 4H), 10,22 (s, 1H, NH). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d₆, 50 MHz): δ =62,8 (t, CH₂), 118,3 (d, C2*), 118,8 (d, C6**), 121,3 (d, C4*), 121,8 (d, C2"+C2"+C6"+C6"), 125,6 (d, C4"+C4"), 127,9 (d, C5'), 129,5 (d, C3"+C3"+C5"+C5"), 138,0 (s, C1'), 142,9 (s, C3'), 151,9 (s, C1"+C1"), 166,0 (s, C2); C4+C6 nicht sichtbar. MG ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$: 386,40 g/mol.



Beispiel 41

Herstellung von {3-[4-(4-Chlorphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}phenylmethanol (41)

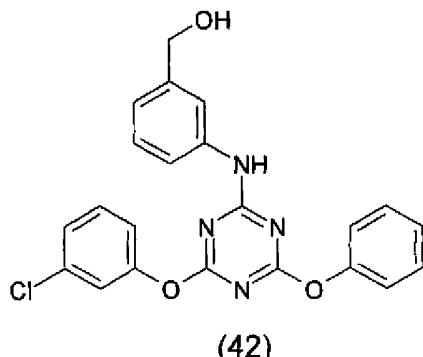


Die Herstellung erfolgte nach dem obigen Allgemeinen Verfahren D aus in Beispiel 7 erhaltenem 3-{[4-(4-Chlorphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäuremethylester (10) (34 mg, 0,075 mmol) mit DIBAL-H (0,35 ml, 0,30 mmol) für 2,25 h und weiterem DIBAL-H (0,05 ml, 0,045 mmol) für 1 h. Nach Aufarbeitung gemäß dem allgemeinen Verfahren wurde die Verbindung aus CHCl₃ (1,5 ml) und n-Hexan (10 ml) umkristallisiert und im Vakuum getrocknet. Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten (28 mg, 89 % d. Th.).

Fp.: 110,5-114 °C (CH₂Cl₂/Hexan). Rf: 0,39 (Hexan:EtOAc=1:1). ¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ=4,24-4,34 (m 2H, OCH₂), 5,06-5,16 (m, 1H, OH), 6,97 (d, J₃=7,0 Hz, 1H), 7,09 (t, J₃=7,6 Hz, 1H, H5'), 7,20-7,39 (m, 7H), 7,39-7,57 (m, 4H), 10,24 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 50 MHz): δ=62,8 (t, CH₂), 118,4 (d, C2''), 118,9 (d, C6''), 121,4 (d, C4''), 121,8 (d, C2''+C6''), 123,9 (d, C2''+C6''), 125,7 (d, C4''), 128,0 (d, C5'), 129,5 (d, C3'''*+C5'''*), 129,6 (d, C3'''*+C5'''*), 129,9 (s, C4''), 138,0 (s, C1'), 143,0 (s, C3'), 150,7 (s, C1''), 151,8 (s, C1'''), 165,9 (s, C2); C4+C6 nicht sichtbar. MG ber. für C₂₂H₁₇ClN₄O₃: 420,85 g/mol.

Beispiel 42

Herstellung von {3-[4-(3-Chlorphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}phenylmethanol (42)

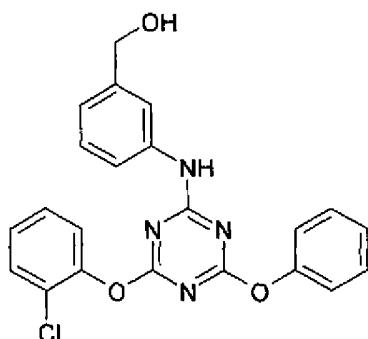


Die Herstellung erfolgte nach dem obigen Allgemeinen Verfahren D aus in Beispiel 8 erhaltenem 3-{[4-(3-Chlorphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäuremethylester (11) (34 mg, 0,075 mmol) mit DIBAL-H (0,45 ml, 0,385 mmol) für 1,75 h. Nach Aufarbeitung gemäß dem allgemeinen Verfahren wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (MPLC, Kieselgel, Durchflussrate: 8 ml/min, PE:EtOAc= 1:1) gereinigt und im Vakuum getrocknet. Es wurde ein farbloses Öl erhalten (25 mg, 78 % d. Th.).

Rf: 0,49 (Hexan:EtOAc=1:1). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, 200 MHz): δ =4,30 (d, J_3 =4,6 Hz, 2H, OCH₂), 5,11 (t, J_3 =5,4 Hz, 1H, OH), 6,97 (d, J_3 =7,5 Hz, 1H), 7,10 (t, J_3 =7,7 Hz, 1H, H5'), 7,20-7,41 (m, 7H), 7,41-7,55 (m, 4H), 10,27 (s, 1H, NH). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d₆, 50 MHz): δ =62,7 (t, CH₂), 118,4 (d, C2''), 118,9 (d, C6''), 120,8 (d, C6''), 121,4 (d, C4''), 121,7 (d, C2''+C6''), 122,3 (d, C2''), 125,6 (d, C4'''), 125,8 (d, C4'''), 128,0 (d, C5'), 129,5 (d, C3''+C5'''), 130,9 (d, C5''), 133,3 (s, C3''), 138,0 (s, C1'), 142,9 (s, C3'), 151,8 (s, C1'''), 152,5 (s, C1''), 165,9 (s, C2); C4+C6 nicht sichtbar. MG ber. für C₂₂H₁₇CIN₄O₃: 420,85 g/mol.

Beispiel 43

Herstellung von {3-[(4-(2-Chlorphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl)amino]phenyl}-methanol (43)



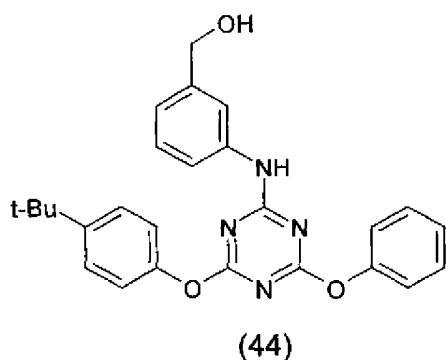
(43)

Die Herstellung erfolgte nach dem obigen Allgemeinen Verfahren D aus in Beispiel 9 erhaltenem 3-{[4-(2-Chlorphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäuremethylester (12) (34 mg, 0,075 mmol) mit DIBAL-H (0,35 ml, 0,30 mmol) für 2 h und weiterem DIBAL-H (0,10 ml, 0,085 mmol) für 1,75 h. Nach Aufarbeitung gemäß dem allgemeinen Verfahren wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (MPLC, Kieselgel, Durchflussrate: 15 ml/min, PE:EtOAc= 3:5) gereinigt und im Vakuum getrocknet. Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten (32 mg, quantitativ).

Fp.: 52-54 °C (PE/EtOAc). Rf: 0,44 (Hexan:EtOAc=1:1). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, 200 MHz): δ=4,27 (d, J₃=5,3 Hz, 2H, OCH₂), 5,09 (t, J₃=5,6 Hz, 1H, OH), 6,92-7,12 (m, 2H), 7,17-7,53 (m, 10H), 7,63 (d, J₃=7,4 Hz, 1H), 10,31 (s, 1H, NH). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d₆, 50 MHz): δ=62,8 (t, CH₂), 118,3 (d, C2''), 118,8 (d, C6''), 121,4 (d, C4''), 121,8 (d, C2''+C6''), 124,1 (d, C6''), 125,7 (d, C4''), 125,9 (s, C2''), 127,4 (d, C4''), 127,9 (d, C5'), 128,5 (d, C5''), 129,5 (d, C3''+C5''), 130,2 (d, C3''), 137,9 (s, C1'), 142,9 (s, C3'), 147,8 (s, C1''), 151,7 (s, C1''), 165,8 (s, C2); C4+C6 nicht sichtbar. MG ber. für C₂₂H₁₇CIN₄O₃: 420,85 g/mol.

Beispiel 44

Herstellung von {3-[{4-(4-t-Butylphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl}amino]phenyl}-methanol (44)

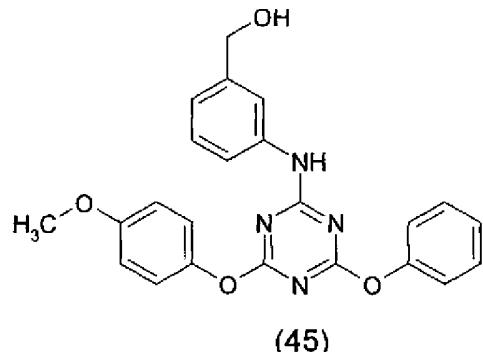


Die Herstellung erfolgte nach dem obigen Allgemeinen Verfahren D aus in Beispiel 10 erhaltenem 3-[{4-(4-t-Butylphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl}amino]benzoesäuremethylester (13) (35 mg, 0,075 mmol) mit DIBAL-H (0,45 ml, 0,385 mmol) für 1,5 h. Nach Aufarbeitung gemäß dem allgemeinen Verfahren wurde die Verbindung im Vakuum getrocknet und erforderte keine weitere Reinigung. Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten (33 mg, quantitativ).

Fp.: 47-50 °C (CH₂Cl₂/Hexan). Rf: 0,54 (Hexan:EtOAc=1:1). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, 200 MHz): δ=1,31 (s, 9H, (CH₃)₃), 4,28 (d, J₃=4,5 Hz, 2H, OCH₂), 5,11 (bs, 1H, OH), 6,95 (d, J₃=7,5 Hz, 1H), 7,06 (t, J₃=7,7 Hz, 1H, H5'), 7,12-7,21 (m, 2H), 7,22-7,34 (m, 4H), 7,35-7,52 (m, 5H), 10,20 (s, 1H, NH). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d₆, 50 MHz): δ=31,2 (q, C(CH₃)₃), 34,2 (s, C(CH₃)₃), 62,8 (t, CH₂), 118,3 (d, C2''), 118,8 (d, C6''), 121,1 (d, C2''+C6''), 121,3 (d, C4''), 121,8 (d, C2''+C6''), 125,6 (d, C4''), 126,2 (d, C3''+C5''), 127,9 (d, C5'), 129,5 (d, C3''+C5''), 138,1 (s, C1'), 142,9 (s, C3'), 147,9 (s, C4''), 149,5 (s, C1''), 151,8 (s, C1''), 165,9 (s, C2); C4+C6 nicht sichtbar. MG ber. für C₂₆H₂₆N₄O₃: 442,51 g/mol.

Beispiel 45

Herstellung von {3-[(4-(4-Methoxyphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl)amino]-phenyl}methanol (45)



Die Herstellung erfolgte nach dem obigen Allgemeinen Verfahren D aus in Beispiel 11 erhaltenem 3-[(4-(4-Methoxyphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzoesäuremethylester (14) (33 mg, 0,075 mmol) mit DIBAL-H (0,45 ml, 0,385 mmol) für 1,75 h. Nach Aufarbeitung gemäß dem allgemeinen Verfahren wurde die Verbindung im Vakuum getrocknet und erforderte keine weitere Reinigung. Es wurde ein farbloses Öl erhalten (31 mg, quantitativ).

Rf: 0,32 (Hexan:EtOAc=1:1). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, 200 MHz): δ=3,78 (s, 3H, OCH₃), 4,28 (d, J₃=5,7 Hz, 2H, CH₂), 5,10 (t, J₃=5,7 Hz, 1H, OH), 6,91-7,52 (m, 13H), 10,18 (s, 1H, NH). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d₆, 50 MHz): δ=55,4 (q, OCH₃), 62,8 (t, CH₂), 114,4 (d, C3''+C5''), 118,3 (d, C2''), 118,8 (d, C6''), 121,2 (d, C4''), 121,8 (d, C2''+C6''), 122,6 (d, C2''+C6''), 125,6 (d, C4'''), 127,9 (d, C5'), 129,5 (d, C3''+C5'''), 138,1 (s, C1'), 142,9 (s, C3'), 145,2 (s, C1''), 151,8 (s, C1''), 156,8 (s, C4''), 165,9 (s, C2); C4+C6 nicht sichtbar. MG ber. für C₂₃H₂₀N₄O₄: 416,43 g/mol.

Beispiel 46 – Aktivitätstests

ANF-Test

Atrialer natriuretischer Faktor (ANF) oder atriales natriuretisches Peptid (ANP) ist ein zyklisches Peptidhormon aus 28 Aminosäuren, das hauptsächlich von den Muskelzellen (Myozyten) des Herzvorhofs (Atrium) ausgeschüttet wird. Es ist im Atrium als Pro-Hormon aus 126 Aminosäuren gespeichert und wird von der Serinprotease Corin in einen N-terminalen Teil und den biologisch aktiven ANF gespalten, der häufig als herzspezifisches Markerprotein herangezogen wird. Bei Zelldifferenzierungsmessungen, d.h. der Bestimmung, in welchem Ausmaß bestimmte Zellen durch Differenzierung "herzzellenähnlich" geworden sind, wird häufig ein stromab vom ANF-Gen lie-

gendes Reporteren genutzt, dessen Expressionsprodukt einfacher zu detektieren ist als die Konzentration von ANF in einer Zellkultur, beispielsweise ein Luciferase-Gen. Luciferase ist ein Enzym, das die Oxidation eines lumineszenten Substrats (Luciferin) katalysiert. Dabei wird Licht emittiert, dessen Stärke mit dem Expressionslevel von ANF korreliert und somit als Maß für die ANF-Expression dienen kann.

Erste Versuche von ANF-Expressionsscreenings wurden mit P19-Zellen, d.s. von der ATCC erhaltene murine Embryo-Karzinomzellen, bzw. C2C12-Zellen, d.i. eine murine Myoblasten-Zelllinie, als Modell durchgeführt. Vorbereitend wurde zunächst ein Plasmid konstruiert, indem ein Genfragment, das eine Ratten-ANF-Promotorregion enthielt, amplifiziert und in das PGL3-BV-Luciferase-Reporterplasmid von Promega subkloniert wurde. Die P19-Zellen wurden vorübergehend mit diesem Plasmid transfiziert und in Modified Eagle's Medium alpha (MEM- α) mit 7,5 % neonatalem Kalbsserum und 2,5 % fötalem Rinderserum bei 37 °C unter 5 % CO₂ in Monoschichten 8 d lang kultiviert, wobei das Medium dreimal ausgetauscht wurde. Bei etwa 60 % Konfluenz wurden die jeweiligen Verbindungen in DMSO als Lösungsmittel in einer Konzentration von 1 µM bzw. DMSO alleine (als Blindprobe) zugesetzt. Die Lumineszenz der Proben wurde mit einem Perkin Elmer Victor V 1420 Multilabel Counter gemessen. Deren Zunahme bzw. Abnahme in Gegenwart der Verbindungen der Formel (I) ist in nachstehender Tabelle 1 in Bezug auf die Blindprobe angegeben.

Die Bewertungen bedeuten Folgendes:

- eine Abnahme der Lumineszenz gegenüber dem Blindwert;
- + eine messbare Zunahme;
- ++ eine Zunahme um zumindest das 1,5fache;
- +++ eine Zunahme um zumindest das Doppelte;
- * steht für C2C12-Zellen; und
- ** steht für P19-Zellen.

Tabelle 1 – ANF-Test

Verbindung Nr.	Struktur	Bewertung
DMSO		-* -**
DTAB		-* -**
(1)		+*
(2)		++*
(3)		-**
(4)		-**
(5)		-**
(7)		-**
(8)		++**
(9)		-**

Verbindung Nr.	Struktur	Bewertung
(10)		-**
(11)		-**
(12)		-**
(13)		-**
(29)		+++**
(30)		++**
(31)		++**
(32)		+**

0000000000

Verbindung Nr.	Struktur	Bewertung
(33)		++*
(34)		++*
(35)		++**
(36)		++***
(38)		++**
(39)		++***
(40)		++*

00000000

Verbindung Nr.	Struktur	Bewertung
(41)		-**
(42)		+**
(43)		-**
(44)		+++**
(45)		+**

Bei DTAB, das als Bezugssubstanz diente, wurden in diesem Test nahezu keine Veränderungen der ANF-Expressionslevel, konkret sogar eine leichte Abnahme, festgestellt. Einige der Verbindungen der Formel (I) bewirkten hingegen starke Zunahmen der Lumineszenz und somit der Mengen an ANF, während andere noch schlechtere Ergebnisse als DTAB lieferten. Aus der obigen Tabelle sind jedoch nur schwer ein-

deutige Zusammenhänge zwischen der Struktur der Verbindungen und ihrer Wirkung als Differenzierungsbeschleuniger abzuleiten.

Von den 4 getesteten Amino-Anilino-Verbindungen (1) bis (4) zeigte Verbindung (2) sehr gute Wirkung, während (3) und (4) die schlechtesten Messwerte aller Verbindungen lieferten.

Von den 24 Anilino-Diphenoxy-Verbindungen, also Derivaten von DTAB, zeigten 9 (etwa ein Drittel) noch nachteiligere Wirkung als DTAB, während 15 (etwa zwei Drittel) überraschenderweise eine mitunter dramatisch verstärkte ANF-Expression bewirkten (Spitzenwert: mehr als das Dreifache für Verbindung (36)). Was darüber hinaus überraschte, war die Tatsache, dass gerade die Carbonsäuren (wie DTAB selbst eine darstellt) tendenziell vorteilhafte Wirkung zeigten als Alkohole, die ihrerseits tendenziell wiederum besser abschnitten als Carbonsäureester.

Aufschlussreich ist auch ein Vergleich zwischen den beiden Gruppen von jeweils drei Chlorphenoxy-Derivaten (29) bis (31) und (41) bis (43), die sich nur um die Stellung des Chlorsubstituenten an einem der Phenoxyreste unterscheiden, d.h. jeweils p-, m- bzw. o-Chlorphenoxy-Derivate (Benzoesäuren bzw. Benzylalkohole) sind. Die zugehörigen Bewertungen lauten:

(29) (p-Chlor): +++	(30) (m-Chlor): +	(31) (o-Chlor): ++
(41) (p-Chlor): -	(42) (m-Chlor): +	(43) (o-Chlor): -

Neben dem erwähnten Umstand, dass Carbonsäuren tendenziell besser wirken als Alkohole, ist zu erkennen, dass im ersten Fall das p-Chlor-, im zweiten jedoch das m-Chlor-Derivat am besten abschnitt. Im ersten Fall zeigte das m-Chlor-Derivat sogar das schlechteste Ergebnis der drei Verbindungen.

Offenkundig spielt nicht nur die Art sondern auch die Position der Substituenten eine maßgebliche Rolle, so dass es kaum möglich ist abzuschätzen, ob ein bestimmtes Derivat die gewünschte Wirkung zeigen wird oder nicht. Möglicherweise lassen sich weitere schlüssige Aussagen treffen, wenn auch die übrigen hierin hergestellten so-

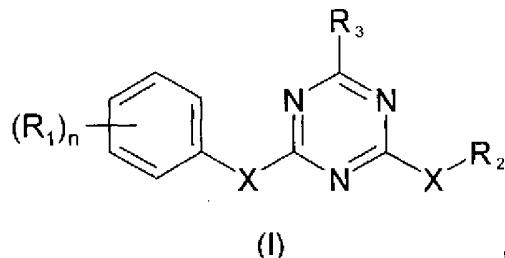
wie weitere Verbindungen der Formel (I) auf ihre Wirksamkeit getestet wurden, was Gegenstand der derzeitigen Forschungen der Erfinder ist.

Aus der obigen Tabelle geht jedoch zweifelsfrei hervor, dass die Mehrzahl (etwa zwei Drittel) der Testverbindungen positive Auswirkungen auf die Expression von ANF und somit auf die Differenzierung der Zellen hatte, was in Anbetracht der literaturbekannten Wirkung von DTAB ziemlich überraschend war und die vorliegende Erfindung begründet.

PATENTANSPRÜCHE

00000000

1. Verwendung einer Verbindung der nachstehenden Formel (I) zur Auslösung der Differenzierung von Säugetierzellen zu Kardiomyozyten-ähnlichen Zellen:



worin:

die X jeweils unabhängig voneinander -NR₄- oder -O- sind, worin R₄ aus Wasserstoff und C₁₋₆-Alkyl ausgewählt ist;

R₁ ausgewählt ist aus Hydroxy, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, Carboxy, C₁₋₆-Alkoxy-carbonyl, Halogen, Cyano, Nitro, Formyl, Amino, C₁₋₆-Alkylamino und Di-C₁₋₆-alkyl-amino, wobei jeder C₁₋₆-Alkyl- oder -Alkoxyrest gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten R₅ weiter substituiert ist, wobei R₅ aus Hydroxy, Halogen, Cyano und Nitro ausgewählt ist;

n=0 bis 5 ist;

R₂ ausgewählt ist aus Wasserstoff, Aryl, Heteroaryl und C₁₋₆-Alkyl, wobei ein Aryl- oder Heteroarylrest gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten R₆ weiter substituiert ist, wobei für R₆ die dieselben Optionen gelten wie für R₁, und wobei ein C₁₋₆-Alkylrest gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten R₅ weiter substituiert ist; und

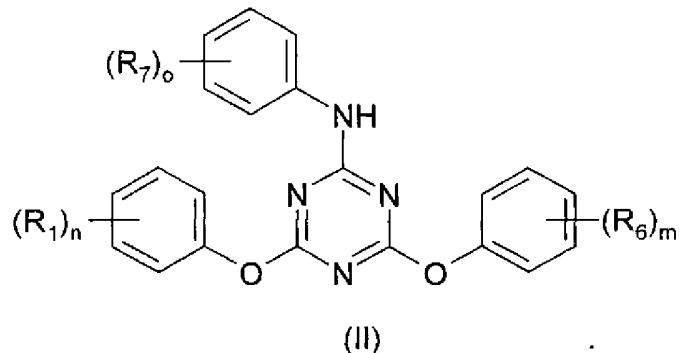
R₃ ausgewählt ist aus Wasserstoff, Halogen, NR₄R₇, OR₇, SR₇ und R₇, wobei für R₇ dieselben Optionen gelten wie für R₂;

indem die Zellen mit einer oder mehreren Verbindungen der Formel (I) inkubiert werden,

mit der Maßgabe, dass die Verbindung der Formel (I) nicht 3-[(4,6-Diphenoxy-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzoësäure ist.

- 000000 7777
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R₁ aus t-Butyl, Methoxy, Hydroxymethyl, Carboxy, Methoxycarbonyl, t-Butoxycarbonyl, Cyano, Formyl, Nitro und Chlor ausgewählt ist.
 3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass R₂ aus Phenyl, Ethyl und Propyl ausgewählt ist.
 4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass R₃ aus Wasserstoff, Chlor, -NR₄R₇ und R₇ ausgewählt ist, wobei R₄ und R₇ wie in Anspruch 1 definiert sind.
 5. Verwendung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass R₄ Wasserstoff ist.
 6. Verwendung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass R₅ Hydroxy ist.
 7. Verwendung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass R₆ aus t-Butyl, Methoxy, Hydroxymethyl, Carboxy, Methoxycarbonyl, t-Butoxycarbonyl, Cyano, Formyl, Nitro und Chlor ausgewählt ist.
 8. Verwendung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass R₇ Phenyl ist, das gegebenenfalls mit einem oder zwei Substituenten R₆ substituiert ist, wobei R₆ wie in Anspruch 1 oder 7 definiert ist.
 9. Verwendung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass jeweils beide X entweder -O- oder -NH- sind.
 10. Verwendung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass beide X -O- sind und R₃ NHR₇ ist, wobei R₇ wie in Anspruch 1 oder 8 definiert ist.

11. Verwendung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel (I) ein Anilinodiphenoxypyrazin der nachstehenden Formel (II) ist, das an einer oder mehreren der drei Phenylgruppen gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten R₁, R₆ und/oder R₇ substituiert ist, wobei R₁, R₆ und R₇ wie zuvor definiert sind und n, m und o jeweils unabhängig voneinander 0 bis 5 sind:



12. Verwendung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass beide X -NH- sind und R₃ Wasserstoff oder Chlor ist.

13. Verwendung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass n, m und o, sofern vorhanden, jeweils unabhängig voneinander 0, 1 oder 2 sind.

14. Verwendung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel (I) aus folgenden Verbindungen und Gemischen davon ausgewählt ist:

2-[4-Chlor-6-(4-methoxyphenylamino)-1,3,5-triazin-2-ylamino]ethanol (1),

3-[4-Chlor-6-(4-methoxyphenylamino)-1,3,5-triazin-2-ylamino]propan-1-ol (2),

3-{{[4-(3-Chlorphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäuremethylester (8),

3-{{[4-(4-Chlorphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäure (29),

3-{{[4-(3-Chlorphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäure (30),

3-{{[4-(2-Chlorphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäure (31),

3-{{[4-(4-t-Butylphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäure (32),

3-{{[4-(4-Methoxyphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäure (33),
3-{{[4-(4-Cyanophenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäure (34),
3-{{[4-(3-Nitrophenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäure (35),
3-{{[4-(4-Formyl-2-methoxyphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäure
(36),
3-{{[4-(4-Cyanophenoxy)-6-(4-methoxyphenoxy)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäure
(38),
{4-[{(4,6-Diphenoxy-1,3,5-triazin-2-yl)amino}phenyl]methanol (39),
{3-[{(4,6-Diphenoxy-1,3,5-triazin-2-yl)amino}phenyl]methanol (40),
{3-[{(4-(3-Chlorphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl)amino}phenyl]methanol (42),
{3-[{(4-(4-t-Butylphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl)amino}phenyl]methanol (44)
und
{3-[{(4-(4-Methoxyphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl)amino}phenyl]methanol (45).

15. Verwendung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel (I) aus folgenden Verbindungen und Gemischen davon ausgewählt ist:

3-[4-Chlor-6-(4-methoxyphenylamino)-1,3,5-triazin-2-ylamino]propan-1-ol (2),
3-{{[4-(3-Chlorphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäuremethylester
(8),
3-{{[4-(4-Chlorphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäure (29),
3-{{[4-(3-Chlorphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäure (30),
3-{{[4-(2-Chlorphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäure (31),
3-{{[4-(3-Nitrophenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäure (35),
3-{{[4-(4-Formyl-2-methoxyphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäure
(36),
3-{{[4-(4-Cyanophenoxy)-6-(4-methoxyphenoxy)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäure
(38),
{4-[{(4,6-Diphenoxy-1,3,5-triazin-2-yl)amino}phenyl]methanol (39) und
{3-[{(4-(4-t-Butylphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl)amino}phenyl]methanol (44).

16. Verwendung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel (I) aus folgenden Verbindungen und Gemischen davon ausgewählt ist:

3-[{4-(4-Chlorphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäure (29),

3-[{4-(4-Formyl-2-methoxyphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäure (36),

{4-[{4,6-Dipheoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}phenyl}methanol (39) und

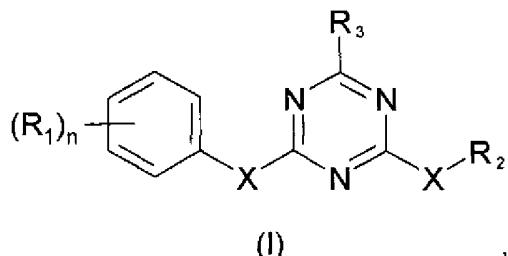
{3-[{4-(4-t-Butylphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}phenyl}methanol (44).

Wien, am 21. September 2011

Technische Universität Wien
durch:
Häupl & Ellmeyer KG

GEÄNDERTE PATENTANSPRÜCHE:

1. Verwendung einer Verbindung der nachstehenden Formel (I) zur Auslösung der Differenzierung von Säugetierzellen zu Kardiomyozyten-ähnlichen Zellen:



worin:

die X jeweils unabhängig voneinander -NR₄- oder -O- sind, worin R₄ aus Wasserstoff und C₁₋₆-Alkyl ausgewählt ist;

R₁ ausgewählt ist aus Hydroxy, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, Carboxy, C₁₋₆-Alkoxy-carbonyl, Halogen, Cyano, Nitro, Formyl, Amino, C₁₋₆-Alkylamino und Di-C₁₋₆-alkyl-amino, wobei jeder C₁₋₆-Alkyl- oder -Alkoxyrest gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten R₅ weiter substituiert ist, wobei R₅ aus Hydroxy, Halogen, Cyano und Nitro ausgewählt ist;

n=0 bis 5 ist;

R₂ ausgewählt ist aus Wasserstoff, Aryl, Heteroaryl und C₁₋₆-Alkyl, wobei ein Aryl- oder Heteroarylrest gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten R₆ weiter substituiert ist, wobei für R₆ die dieselben Optionen gelten wie für R₁, und wobei ein C₁₋₆-Alkylrest gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten R₅ weiter substituiert ist; und

R₃ ausgewählt ist aus Wasserstoff, Halogen, NR₄R₇, OR₇, SR₇ und R₇, wobei für R₇ dieselben Optionen gelten wie für R₂;

indem die Zellen mit einer oder mehreren Verbindungen der Formel (I) inkubiert werden,

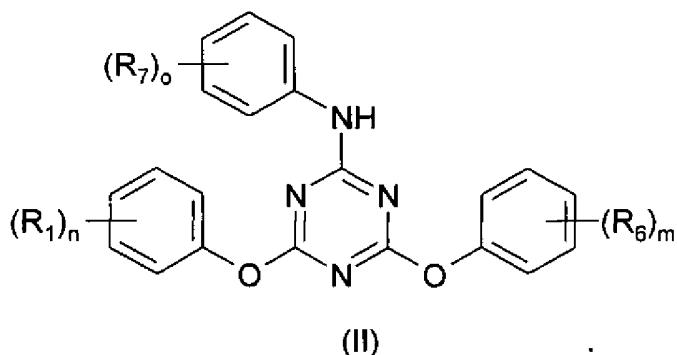
mit der Maßgabe, dass die Verbindung der Formel (I) nicht 3-[(4,6-Diphenoxy-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzoësäure ist.

0050069

2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R₁ aus t-Butyl, Methoxy, Hydroxymethyl, Carboxy, Methoxycarbonyl, t-Butoxycarbonyl, Cyano, Formyl, Nitro und Chlor ausgewählt ist.
3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass R₂ aus Phenyl, Ethyl und Propyl ausgewählt ist.
4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass R₃ aus Wasserstoff, Chlor, -NR₄R₇ und R₇ ausgewählt ist, wobei R₄ und R₇ wie in Anspruch 1 definiert sind.
5. Verwendung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass R₄ Wasserstoff ist.
6. Verwendung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass R₅ Hydroxy ist.
7. Verwendung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass R₆ aus t-Butyl, Methoxy, Hydroxymethyl, Carboxy, Methoxycarbonyl, t-Butoxycarbonyl, Cyano, Formyl, Nitro und Chlor ausgewählt ist.
8. Verwendung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass R₇ Phenyl ist, das gegebenenfalls mit einem oder zwei Substituenten R₆ substituiert ist, wobei R₆ wie in Anspruch 1 oder insbesondere 7 definiert ist.
9. Verwendung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass jeweils beide X entweder -O- oder -NH- sind.
10. Verwendung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass beide X -O- sind und R₃ NHR₇ ist, wobei R₇ wie in Anspruch 1 oder insbesondere 8 definiert ist.



11. Verwendung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel (I) ein Anilinodiphenoxypyrazin der nachstehenden Formel (II) ist, das an einer oder mehreren der drei Phenylgruppen gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten R₁, R₆ und/oder R₇ substituiert ist, wobei R₁, R₆ und R₇ wie in einem der vorangegangenen Ansprüche definiert sind und n, m und o jeweils unabhängig voneinander 0 bis 5 sind:



12. Verwendung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass beide X -NH- sind und R₃ Wasserstoff oder Chlor ist.

13. Verwendung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass n, m und o jeweils unabhängig voneinander 0, 1 oder 2 sind.

14. Verwendung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel (I) aus folgenden Verbindungen und Gemischen davon ausgewählt ist:

2-[4-Chlor-6-(4-methoxyphenylamino)-1,3,5-triazin-2-ylamino]ethanol (1),

3-[4-Chlor-6-(4-methoxyphenylamino)-1,3,5-triazin-2-ylamino]propan-1-ol (2),

3-{[4-(3-Chlorphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäuremethylester

(8),

3-{[4-(4-Chlorphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäure (29),

3-{[4-(3-Chlorphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäure (30),

3-{[4-(2-Chlorphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäure (31),

3-{[4-(4-t-Butylphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäure (32),

3-{{[4-(4-Methoxyphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäure (33),
3-{{[4-(4-Cyanophenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäure (34),
3-{{[4-(3-Nitrophenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäure (35),
3-{{[4-(4-Formyl-2-methoxyphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäure
(36),
3-{{[4-(4-Cyanophenoxy)-6-(4-methoxyphenoxy)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäure
(38),
{4-[{4,6-Diphenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}phenyl}methanol (39),
{3-[{4,6-Diphenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}phenyl}methanol (40),
{3-[{4-(3-Chlorphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}phenyl}methanol (42),
{3-[{4-(4-t-Butylphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}phenyl}methanol (44)
und
{3-[{4-(4-Methoxyphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}phenyl}methanol (45).

15. Verwendung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel (I) aus folgenden Verbindungen und Gemischen davon ausgewählt ist:

3-[4-Chlor-6-(4-methoxyphenylamino)-1,3,5-triazin-2-ylamino]propan-1-ol (2),
3-{{[4-(3-Chlorphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäuremethylester
(8),
3-{{[4-(4-Chlorphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäure (29),
3-{{[4-(3-Chlorphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäure (30),
3-{{[4-(2-Chlorphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäure (31),
3-{{[4-(3-Nitrophenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäure (35),
3-{{[4-(4-Formyl-2-methoxyphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäure
(36),
3-{{[4-(4-Cyanophenoxy)-6-(4-methoxyphenoxy)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäure
(38),
{4-[{4,6-Diphenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}phenyl}methanol (39) und
{3-[{4-(4-t-Butylphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}phenyl}methanol (44).



16. Verwendung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel (I) aus folgenden Verbindungen und Gemischen davon ausgewählt ist:

3-{{4-(4-Chlorphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäure (29),

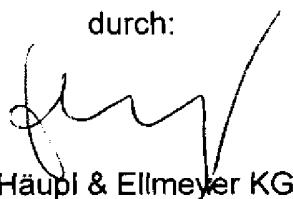
3-{{4-(4-Formyl-2-methoxyphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzoësäure (36),

{4-[(4,6-Diphenoxy-1,3,5-triazin-2-yl)amino]phenyl}methanol (39) und

{3-[(4-(4-t-Butylphenoxy)-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl)amino]phenyl}methanol (44).

Wien, am 11. Juni 2012 TECHNISCHE UNIVERSITÄT WIEN und Mitanmelder

durch:



Häupl & Ellmeyer KG