

P0203564

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

165/1256

A2

Heteroalkil-amino-helyettesített biciklikus nitrogén-heterociklusok, mint

P38 protein-kináz-inhibítorok, eljárás az előállításukra és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG CH-4070 Basel, Grenzachstrasse 124, Svájc

Bejelentés napja: 2000. 10. 13.
A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP00/10088
A nemzetközi közzététel száma: WO 01/29042
Elsőségei: 1999. 10. 21. 60/160.803 US
2000. 06. 22. 60/213.743 US

KIVONAT

A találmány (I) általános képletű vegyületekre

(mely képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 és n jelentése az ^{alábbiakban} szabadalmi leírásban megadott),

egyedi izomerjeikre, az izomerek racém vagy nem-racém keverékeire és e vegyületek

gyógyászatilag alkalmas sóira vonatkozik, továbbá a találmány kiterjed a vegyületek előállítási eljárására és a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre.

A találmány szerinti vegyületek p38 inhibítorok és arthritis, Crohn-féle betegség,

ingerléses bél szindróma, felnőtt légzési depressziós szindróma, krónikus elzáródásos

tüdőbetegség, osteoporosis vagy Alzheimer-betegség kezelésére alkalmazhatók.

n értéke 0-3;

R^1 jelentése acilcsoport, heteroalkil-csoport, adott esetben helyettesített aril-heteroalkil-, heteroalkenil-, heteroalkinil-, heteroalkil-karbonil-, heterohelyettesített cikloalkil-, heterohelyettesített cikloalkil-alkil-, heterohelyettesített cikloalkil-alkenil-, heterohelyettesített cikloalkil-alkinil-, heteroalkil-helyettesített cikloalkil-, adott esetben helyettesített heterociklikus, adott esetben helyettesített heterociklikus alkil-, adott esetben heterociklikus-spiro-cikloalkil-csoport, -(alkilén)-C(O)- R^{11} vagy -(heteroalkilén)-C(O)- R^{11} csoport;

PO203504

- R^{11} jelentése alkil-, halogén-alkil-, amino-, egyszeresen vagy kétszeresen helyettesített amino-, adott esetben helyettesített cikloalkil-, adott esetben helyettesített cikloalkil-alkil-, adott esetben helyettesített aril-, adott esetben helyettesített aralkil-, adott esetben helyettesített heteroaril-, adott esetben helyettesített heteroaralkil-, hidroxil- vagy alkoxi-csoport;
- R^2 jelentése egymástól függetlenül alkilcsoport, halogénatom, heteroalkil- vagy vinilcsoport;
- R^3 jelentése hidrogénatom, alkil-, heteroalkil-, adott esetben helyettesített aril-, adott esetben helyettesített aralkil-, adott esetben helyettesített heteroaril-, adott esetben helyettesített heteroaralkil-, adott esetben helyettesített cikloalkil-, cikloalkenil-, adott esetben helyettesített cikloalkil-alkil-, halogén-alkil-, ciano-alkil-, heterohelyettesített cikloalkil-, heterohelyettesített cikloalkil-alkil-, heteroalkil-helyettesített cikloalkil-, adott esetben helyettesített heterociklikus, adott esetben helyettesített heterociklikus alkil-, $-(\text{alkilén})-\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$ vagy $-(\text{heteroalkilén})-\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$ csoport;
- R^{31} jelentése alkil-, halogén-alkil-, hidroxil-, alkoxi-, amino-, egyszeresen vagy kétszeresen helyettesített amino-, adott esetben helyettesített cikloalkil-, adott esetben helyettesített cikloalkil-alkil-, adott esetben helyettesített aril-, adott esetben helyettesített aralkil-, adott esetben helyettesített heteroaril- vagy adott esetben helyettesített heteroaralkil-csoport; és
- R^4 jelentése hidrogénatom, alkilcsoport vagy $-(\text{alkilén})-\text{COR}^{31}$ csoport]

PK

P 0 2 0 3 5 6 4



Képviselő: Dr. Jalsovszky Györgyné ügyvéd

Társképviselő: Dr. Miskolczi Mária ügyvéd

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

165/1256

Heteroalkil-amino-helyettesített biciklikus nitrogén-heterociklusok, mint

P38 protein-kináz-inhibítorok *eljárás az előállításukra és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények*

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG CH-4070 Basel, Grenzacherstrasse 124, Svájc

Feltalálók:

DUNN James Patrick 270 Portola Court, Los Altos, CA 94022, US

FISHER Lawrence Emerson 1036 Marilyn Drive, Mountain View, CA 94040, US

GOLDSTEIN David Michael 5283 Roxburghe Court, San Jose, CA 95138, US

HARRIS William 8 Fakeswell Lane, Lower Stondon, Henlow,
Bedfordshire SG16 6JY, GB

HILL Christopher Huw Penfold Close, Baldock, Hertfordshire SG7 6UT, GB

SMITH Ian Edward David 5 Church Road, Willington,
Bedfordshire MK44 2QD, GB

WELCH Teresa Rosanne 19500 Pruneridge Avenue, Cupertino, CA 95014, US

Bejelentés napja: 2000. 10. 13.

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP00/10088

A nemzetközi közzététel száma: WO 01/29042

Elsőbbségei: 1999. 10. 21. 60/160.803 US

2000. 06. 22. 60/213.743 US



Találmányunk biciklikus nitrogéntartalmú heterociklusokra vonatkozik. Találmányunk tárgya közelebbről bizonyos heteroalkilamino-helyettesített-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidinon-származékok, az e vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények, e vegyületek gyógyászati hatóanyagként történő felhasználása és eljárás e vegyületek előállítására.

A mitogén-aktivált protein kinázok (MAP) a prolin-irányított szerin/treonin kinázok családját képezik, amelyek szubsztrátumaikat kettős foszforilezéssel aktiválják. A kinázokat számos szignál aktiválja, amelyek közé a táplálkozási és ozmótikus stressz, UV fény, növekedési faktorok, endotoxin és gyulladáscsökkentő citokinek tartoznak. Az MAP kinázok egyik csoportját a p38 kináz csoport képezi, amely különböző izoformákat tartalmaz (lásd: p38 α , p38 β és p38 γ). A p38 kinázok transzkripciós faktorok és más kinázok foszforilezéséért és aktiválásért felelősek. A p38 kinázokat fizikai és kémiai stressz, gyulladás-előtti citokinek és bakteriális lipopoliszacharidok aktiválják.

Nagyon fontos, hogy a p38 foszforilezés termékei a gyulladáscsökkentő citokinek (köztük TNF és IL-1), valamint a ciklooxygenáz-2 termelését közvetítik. E citokinek mindegyike számos betegségállapotban részt vesz. Így pl. a TNF- α citokint főként aktivált monociták és makrofágok termelik. A TNF- α túlzott mértékű vagy szabályozatlan termelése a reumatoid arthritis patogenezisében szerepet játszik. Az utóbbi időben felismerték, hogy a TNF termelése a gyulladás, gyulladáscsökkentő bélbetegség, szklerózis multiplex és asztma kezelésében széleskörű felhasználást nyer.

A TNF továbbá vírusos fertőzésekben is szerepet játszik, így pl. az alábbi fertőzésekben: HIV, influenza vírus és herpesz vírus; ide tartozik többek között a herpesz simplex vírus típus-1 (HSV-1), herpesz simplex vírus típus-2 (HSV-2), citomegalovírus (CMV), varicella-zoster vírus (VZV), Epstein-Barr vírus, human herpeszvírus-6 (HHV-6), human herpeszvírus-7 (HHV-7), human herpeszvírus-8 (HHV-8), pseudorabies és rhinotracheitis.

Hasonlóképpen az aktivált monociták és makrofágok által termelt IL-1 sok patofiziológiai válaszban szerepet játszik; idetartozik a reumatoid arthritis, a láz és a csontreszorpció csökkenése.

A citokineknek a p38 gátlása által történő gátlása sok fenti betegségállapot ellenőrzésében, csökkentésében és enyhítésében előnyös.

Találmányunk tárgya (I) általános képletű vegyületek

[mely képletben

n értéke 0-3;

R^1 jelentése acilcsoport, heteroalkil-csoport, adott esetben helyettesített aril-heteroalkil-, heteroalkenil-, heteroalkinil-, heteroalkil-karbonil-, heterohelyettesített cikloalkil-, heterohelyettesített cikloalkil-alkil-, heterohelyettesített cikloalkil-alkenil-, heterohelyettesített cikloalkil-alkinil-, heteroalkil-helyettesített cikloalkil-, adott esetben helyettesített heterociklikus, adott esetben helyettesített heterociklikus alkil-, adott esetben heterociklikus-spiro-cikloalkil-csoport, -(alkilén)-C(O)- R^{11} vagy -(heteroalkilén)-C(O)- R^{11} csoport;

R^{11} jelentése alkil-, halogén-alkil-, amino-, egyszeresen vagy kétszeresen helyettesített amino-, adott esetben helyettesített cikloalkil-, adott esetben helyettesített cikloalkil-alkil-, adott esetben helyettesített aril-, adott esetben helyettesített aralkil-, adott esetben helyettesített heteroaril-, adott esetben helyettesített heteroaralkil-, hidroxil- vagy alkoxi-csoport;

R^2 jelentése egymástól függetlenül alkilcsoport, halogénatom, heteroalkil- vagy vinilcsoport;

R^3 jelentése hidrogénatom, alkil-, heteroalkil-, adott esetben helyettesített aril-, adott esetben helyettesített aralkil-, adott esetben helyettesített heteroaril-, adott esetben helyettesített heteroaralkil-, adott esetben helyettesített cikloalkil-, cikloalkenil-, adott esetben helyettesített cikloalkil-alkil-, halogén-alkil-, ciano-alkil-, heterohelyettesített cikloalkil-, heterohelyettesített cikloalkil-alkil-, heteroalkil-helyettesített cikloalkil-, adott esetben helyettesített hetero-



ciklikus, adott esetben helyettesített heterociklikus alkil-, -(alkilén)-C(O)R³¹ vagy -(heteroalkilén)-C(O)R³¹ csoport;

R³¹ jelentése alkil-, halogén-alkil-, hidroxil-, alkoxi-, amino-, egyszeresen vagy kétszeresen helyettesített amino-, adott esetben helyettesített cikloalkil-, adott esetben helyettesített cikloalkil-alkil-, adott esetben helyettesített aril-, adott esetben helyettesített aralkil-, adott esetben helyettesített heteroaril- vagy adott esetben helyettesített heteroaralkil-csoport; és

R⁴ jelentése hidrogénatom, alkilcsoport vagy -(alkilén)-COR³¹ csoport]

és egyedi izomerjeik, az izomerek racém vagy nem-racém keverékei és gyógyászatilag alkalmas sóik.

Az (I) általános képletű vegyületek és sóik protein-kináz inhibitorok és meglepő módon a p38 ellen in vivo hatékony aktivitást mutatnak. Az (I) általános képletű vegyületek érdekes módon kb. 10 µM alatti koncentrációban a T-sejt tirozin kináz p56^{lck} ellen nem mutatnak aktivitást. Ezért a találmány szerinti vegyületeket gyulladás előtti citokinek (pl. TNF és IL-1) által közvetített betegségek kezelésére alkalmazhatjuk.

A jelen szabadalmi leírásban használt definíciók értelmezése a következő:

Az "alkilcsoport" kifejezésen egyenesláncú, telített, egyértékű 1-6 szénatomos szénhidrogén-csoportok vagy elágazóláncú, telített, egyértékű 3-6 szénatomos szénhidrogén-csoportok értendők (pl. metil-, etil-, n-propil-, 2-propil-, terciér butil-, pentilcsoport stb.).

Az "alkilén-csoport" kifejezés egyenesláncú, telített, kétértékű 1-6 szénatomos vagy elágazóláncú, telített, kétértékű 3-6 szénatomos szénhidrogén-csoportokra vonatkozik (pl. metilén-, etilén-, propilén-, 2-metil-propilén-, pentilén-csoport).

Az "alkenilén-csoport" kifejezésen egyenes- vagy elágazóláncú, kétértékű, 2-10 szénatomot és legalább egy szén-szén kettőskötést tartalmazó szénhidrogén-csoportok ér-



tendők (lásd pl. $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ és más hasonló csoportok).

Az "alkenil-csoport" kifejezés egyenesláncú, egyértékű, 2-6 szénatomot és legalább egy kettőskötést tartalmazó szénhidrogén-csoportokra vagy elágazó láncú, egyértékű, 3-6 szénatomot és legalább egy kettőskötést tartalmazó szénhidrogén-csoportokra vonatkozik (pl. etil-, propenil-csoport stb.).

Az "alkinil-csoport" kifejezésen egyenesláncú, egyértékű, 2-6 szénatomot és legalább egy hármaskötést tartalmazó szénhidrogén-csoportok vagy elágazó láncú, egyértékű, 3-6 szénatomot és legalább egy hármaskötést tartalmazó szénhidrogén-csoportok értendők (pl. etinil-, propinil-csoport stb.).

Az "adott esetben helyettesített cikloalkil-csoport" kifejezés telített, egyértékű, 3-7 gyűrűszénatomot tartalmazó gyűrűs szénhidrogén-csoportokra vonatkozik. A cikloalkil-csoportok adott esetben egy, kettő vagy három azonos vagy különböző alkil-, adott esetben helyettesített fenil-, $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ (ahol R jelentése hidrogénatom, alkil-, halogén-alkil-, amino-, egyszeresen vagy kétszeresen helyettesített amino-, hidroxil-, alkoxi- vagy adott esetben helyettesített fenilcsoport) helyettesítőt hordozhatnak. A cikloalkil-csoport pl. ciklopropil-, ciklohexil-, fenil-ciklohexil-, 4-karboxi-ciklohexil-, 2-karboxamido-ciklohexil-, 2-(dimetil-amino)-karbonil-ciklohexil-csoport stb. lehet.

Az "adott esetben helyettesített cikloalkil-alkil-csoport" kifejezésen $-\text{R}^a\text{R}^b$ csoportok értendők (ahol R^a jelentése alkilén-csoport és R^b jelentése a fentiekben meghatározott, adott esetben helyettesített cikloalkil-csoport), pl. ciklopropil-metil-, ciklohexil-propil-, 3-ciklohexil-2-metil-propil-csoport.

Az "acilcsoport" kifejezés $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ csoportokra vonatkozik (ahol R' jelentése hidrogénatom, alkil-, halogén-alkil-, heteroalkil-, adott esetben helyettesített aril-, adott esetben

helyettesített heteroaril-, adott esetben helyettesített aralkil- vagy adott esetben helyettesített heteroaralkil-csoport).

Az "alkoxi-csoport", "ariloxi-csoport", "aralkoxi-csoport", vagy "heteroaralkoxi-csoport" kifejezésen -OR csoportok értendők (ahol R jelentése alkil-, adott esetben helyettesített aril-, adott esetben helyettesített aralkil- vagy adott esetben helyettesített heteroaralkil-csoport) pl. metoxi-, fenoxi-, piridin-2-il-metoxi- vagy benziloxi-csoport.

A "halogénatom" kifejezés a fluor-, klór-, bróm- és jódatomot öleli fel és előnyösen fluor- vagy klóratomot jelent.

A "halogén-alkil-csoport" kifejezésen egy vagy több azonos vagy különböző halogén-atommal helyettesített alkilcsoportok értendők (pl. $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$). Idetartoznak a valamennyi hidrogénatom helyén fluoratomot tartalmazó alkilcsoportok is (pl. perfluor-alkil-csoportok).

A "hidroxi-alkil-csoport" kifejezésen egy vagy több, előnyösen egy, két vagy három hidroxil-csoporttal helyettesített alkilcsoportok értendők, feltéve, hogy egy szénatomhoz egynél több hidroxilcsoport nem kapcsolódhat. A hidroxi-alkil-csoport pl. 2-hidroxi-etil-, 2-hidroxi-propil-, 3-hidroxi-propil-, 1-(hidroxi-metil)-2-metil-propil-, 2-hidroxi-butil-, 3-hidroxi-butil-, 4-hidroxi-butil-, 2,3-dihidroxi-propil-, 1-(hidroxi-metil)-2-hidroxi-etil-, 2,3-dihidroxi-butil-, 3,4-dihidroxi-butil-, 2-(hidroxi-metil)-3-hidroxi-propil-, 1-(hidroxi-metil)-etil-, 2-hidroxi-1,1-dimetil-etil-, 2-(hidroxi-metil)-propil-, 1,1-(dihidroxi-metil)-etil-, 1-metil-2,3-dihidroxi-propil-, 1-(hidroxi-metil)-2-hidroxi-propil-, 1-hidroxi-metil-2-metil-propil-, 1-(hidroxi-metil)-butil-, 1-(hidroxi-metil)-pentil-, 1-(hidroxi-metil)-3-metil-butil-, 1,1-dimetil-2-(hidroxi-etil)-, 1-(hidroxi-metil)-etil-, 2,3-dihidroxi-1-metil-propil-, 2,3-dihidroxi-1,1-dimetil-propil-, 1-(hidroxi-metil)-2-hidroxi-propil- vagy 1-(hidroxi-metil)-propil-csoport, előnyösen 2-hidroxi-etil-, 2,3-dihidroxi-propil- vagy 1-(hidroxi-metil)-2-hidroxi-etil-csoport lehet.



Az "egyszeresen helyettesített aminocsoport" kifejezés -NHR csoportokra vonatkozik (ahol R jelentése alkil-, heteroalkil-, halogén-alkil-, adott esetben helyettesített cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, aril-, aralkil-, aralkenil-, heteroaril-, heteroaralkil-, heteroaralkenil-, heterociklikus- vagy heterociklikus alkil-csoport), pl. metil-amino-, etil-amino-, fenil-amino-, benzilamino-csoport.

A "kétszeresen helyettesített aminocsoport" kifejezésen -NRR' csoportok értendők (ahol R és R' jelentése egymástól függetlenül alkil-, heteroalkil-, halogénalkil-, cikloalkil- vagy adott esetben helyettesített cikloalkil-alkil-, aril-, aralkil-, aralkenil-, heteroaril-, heteroaralkil-, heteroaralkenil-, heterociklikus- vagy heterociklikus alkil-csoport, vagy R és R' a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, heterociklikus gyűrűt képez), pl. dimetil-amino-, metil-etil-amino-, di-(1-metil-etil)-amino-, piperazin-1-il-csoport.

Az "adott esetben helyettesített arilcsoport" kifejezésen egyértékű, 6-10 gyűrűatomot tartalmazó monociklikus vagy biciklikus aromás szénhidrogén-csoportok értendők, amelyek adott esetben egy vagy több, előnyösen egy, két vagy három azonos vagy különböző alábbi helyettesítőt hordozhatnak: alkil-, halogén-alkil-, heteroalkil-csoport, halogénatom, nitro-, ciano-, metiléndioxi-, etiléndioxi-, cikloalkil-, adott esetben helyettesített fenil-, adott esetben helyettesített heteroaril-, halogén-alkoxi-, adott esetben helyettesített fenoxi-, adott esetben helyettesített heteroariloxi-, COR (ahol R jelentése alkil- vagy adott esetben helyettesített fenilcsoport), -(CR'R")_n-COOR (ahol n értéke 0-5; R' és R" jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport és R jelentése hidrogénatom, alkil-, adott esetben helyettesített cikloalkil- vagy adott esetben helyettesített cikloalkil-alkil-csoport) vagy -(CR'R")_n-CONR^aR^b (ahol n értéke 0-5, R' és R" jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport és R^a és R^b jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, adott esetben helyettesített cikloalkil- vagy adott esetben helyettesített cikloalkil-alkil-csoport; vagy R^a és R^b a nitro-

génatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, adott esetben helyettesített heterociklikus gyűrűt képez), pl. fenil-, 1-naftil- vagy 2-naftil-csoport és származékaik.

Az "adott esetben helyettesített aralkil-csoport" kifejezés $-R^a R^b$ csoportokra vonatkozik (ahol R^a jelentése a fentiekben meghatározott alkilén-csoport és R^b jelentése a fentiekben meghatározott, adott esetben helyettesített arilcsoport), pl. benzil-, fenil-etil-, 3-(3-klór-fenil)-2-metil-pentil-csoport.

Az "adott esetben helyettesített aralkenil-csoport" kifejezésen $-R^a R^b$ csoportok értendők (ahol R^a jelentése a fentiekben meghatározott alkenilén-csoport és R^b jelentése a fentiekben meghatározott, adott esetben helyettesített arilcsoport), pl. 3-fenil-2-propenil-csoport.

Az "adott esetben helyettesített aril-heteroalkil-csoport" kifejezés $-R^a R^b$ csoportokra vonatkozik (ahol R^a jelentése a fentiekben meghatározott heteroalkilén-csoport és R^b jelentése a fentiekben meghatározott, adott esetben helyettesített arilcsoport), pl. 2-hidroxil-2-fenil-etil-, 2-hidroxil-1-(hidroxil-metil)-2-fenil-etil-csoport.

Az "adott esetben helyettesített fenilcsoport" kifejezésen adott esetben egy vagy több, előnyösen egy vagy két, azonos vagy különböző alábbi helyettesítőt hordozó fenil-gyűrűk értendők: alkil-, alkoxil-, hidroxil-, halogén-alkil-, heteroalkil-csoport, halogénatom, nitro-, ciano-, metiléndioxil-, etiléndioxil-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, $-COR$ (ahol R jelentése alkil- vagy adott esetben helyettesített fenilcsoport), $-(CR'R'')_n-COOR$ (ahol n értéke 0-5; R' és R'' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport és R jelentése hidrogénatom, alkil-, cikloalkil- vagy cikloalkil-alkil-csoport), vagy $-(CR'R'')_n-CONR^a R^b$ (ahol n értéke 0-5; R' és R'' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport és R^a és R^b jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, cikloalkil- vagy cikloalkil-alkil-csoport; vagy R^a és R^b a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, heterociklikus gyűrűt képez).

Az "adott esetben helyettesített heteroaril-csoport" kifejezés egyértékű, 5-12 gyűrűatomot tartalmazó monociklikus vagy biciklikus csoportokra vonatkozik, amelyekben legalább az egyik gyűrű aromás, amely egy, két vagy három nitrogén-, oxigén- vagy kén-heteroatomot és a többi gyűrűatom helyén szénatomot tartalmaz, azzal a feltétellel, hogy a heteroaril-csoport az aromás gyűrűn keresztül kapcsolódik. A heteroaril-gyűrű adott esetben egy vagy több, előnyösen egy vagy két azonos vagy különböző alábbi helyettesítőt hordozhat: alkil-, halogén-alkil-, heteroalkil-csoport, halogénatom, nitro-, ciano-, adott esetben helyettesített cikloalkil-, adott esetben helyettesített cikloalkil-alkil-, -COR (ahol R jelentése alkil- vagy adott esetben helyettesített fenilcsoport), $-(CR'R'')_n-COOR$ (ahol n értéke 0-5; R' és R'' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport és R jelentése hidrogénatom, alkil-, adott esetben helyettesített cikloalkil- vagy adott esetben helyettesített cikloalkil-alkil-csoport), $-NR^aR^b$ (ahol R^a és R^b jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, adott esetben helyettesített cikloalkil- vagy adott esetben helyettesített cikloalkil-alkil-csoport) vagy $-(CR'R'')_n-CONR^cR^d$ (ahol n értéke 0-5; R' és R'' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport és R^c és R^d jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, adott esetben helyettesített cikloalkil- vagy adott esetben helyettesített cikloalkil-alkil-csoport; vagy R^c és R^d a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, adott esetben helyettesített heterociklikus gyűrűt képez). E csoportok közül példalódzó, nem korlátozó jelleggel az alábbiakat említjük meg: piridil-, furanil-, tienil-, tiazolil-, izotiazolil-, triazolil-, imidazolil-, izoxazolil-, pirrolil-, pirazolil-, pirimidinil-, benzofuranil-, tetrahydrobenzofuranil-, izobenzofuranil-, benzotiazolil-, benzoizotiazolil-, benzotriazolil-, indolil-, izoindolil-, benzoxazolil-, kinolil-, tetrahydrokinolinil-, izokinolil-, benzimidazolil-, benzioxazolil- vagy benzotienil-csoport vagy származékaik.

Az "adott esetben helyettesített heteroaralkil-csoport" kifejezésen $-R^aR^b$ csoportok értendők (ahol R^a jelentése a fentiekben meghatározott alkilén-csoport és R^b jelentése a fentiekben meghatározott heteroaril-csoport), pl. piridin-3-il-metil-, 3-(benzofurán-2-il)-propil-csoport és más hasonló csoportok.



Az "adott esetben helyettesített heteroaralkenil-csoport" kifejezés az $-R^aR^b$ csoportokra vonatkozik (ahol R^a jelentése a fentiekben meghatározott alkenilén-csoport és R^b jelentése a fentiekben meghatározott, adott esetben helyettesített heteroaril-csoport), pl. 3-(piridin-3-il)-propén-2-il-csoport és hasonló csoportok.

Az "adott esetben helyettesített heterociklikus-csoport" kifejezésen telített vagy telítetlen, nem-aromás, 3-8 gyűrűatomot és ezek közül egy vagy két N, O vagy $S(O)_n$ heteroatomot (ahol n értéke 0-2) és a többi gyűrűatom helyén szénatomot tartalmazó gyűrűs csoportok értendők, mimellett egy vagy két szénatom helyén karbonilcsoport lehet jelen. A heterociklikus-gyűrű adott esetben egy, két vagy három azonos vagy különböző alábbi csoporttal lehet helyettesítve: alkil-, halogén-alkil-, heteroalkil-, halogén-, nitro-, ciano-alkil-, hidroxil-, alkoxi-, amino-, egyszeresen vagy kétszeresen helyettesített amino-, adott esetben helyettesített aralkil-, $-(CR'R'')_n-COR$ (ahol n értéke 0-5 és R jelentése alkil- vagy adott esetben helyettesített fenilcsoport), $-(CR'R'')_n-COOR$ (ahol n értéke 0-5; R' és R'' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport és R jelentése hidrogénatom, alkil-, adott esetben helyettesített cikloalkil- vagy adott esetben helyettesített cikloalkil-alkil-csoport) vagy $-(CR'R'')_n-CONR^aR^b$ (ahol n értéke 0-5; R' és R'' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport, és R^a és R^b jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, adott esetben helyettesített cikloalkil- vagy adott esetben helyettesített cikloalkil-alkil-csoport; vagy R^a és R^b a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, adott esetben helyettesített heterociklikus gyűrűt képez) vagy $-S(O)_nR^d$ (ahol n értéke 0-2 és R^d jelentése hidrogénatom - feltéve, hogy n értéke 0 - alkil-, halogén-alkil-, adott esetben helyettesített cikloalkil-, adott esetben helyettesített cikloalkil-alkil-, amino-, egyszeresen vagy kétszeresen helyettesített amino- vagy hidroxil-alkil-csoport). A heterociklikus csoport előnyösen tetrahidropiránil-, piperidino-, N-metil-piperidin-3-il-, piperazino-, N-metil-pirrolidin-3-il-, 3-pirrolidino-, 2-oxo-pirrolidin-1-il-, morfolino-, tiomorfolino-, tiomorfolino-1-oxid, tiomorfolino-1,1-dioxid, 1,1-dioxo-tetrahidro-tiofén-3-il-, pirrolinil-, imidazolinil-, 2-oxo-imidazolidinil- és valamely helyettesített származéka, mint pl. 1-(fenil-metil)-piperidin-4-il-, 1-(amino-karbonil-metil)-piperidin-4-il-, 1-metilszulfonil-piperidin-

-4-il-, 1-(hidroxi-etil)-piperidin-4-il-, 1-(2,3-dihidroxi-propil)-piperidin-4-il-, 1-(2-ciano-etil)-piperidin-4-il-, 1-(1-ciano-metil)-piperidin-4-il-, 1-(amino-karbonil-metil)-piperidin-4-il-, 1-(etoxi-karbonil)-piperidin-4-il-, 1-[2-(trifluor-etil)-piperidin]-4-il-, piperidin-4-il-, 1-metil-piperidin-3-il- vagy 1-metil-piperidin-4-il-csoport.

Az "adott esetben helyettesített heterociklikus-alkil-csoport" kifejezésen $-R^a R^b$ csoportok értendők (ahol R^a jelentése a fentiekben meghatározott alkilén-csoport és R^b jelentése a fentiekben meghatározott heterociklikus-csoport), pl. tetrahidropirán-2-il-metil-, 4-metil-piperazin-1-il-etil-, 3-piperidinil-metil-, 1-(dimetil-amino-karbonil-metil)-piperidin-4-il-metil-, 1-(2-metoxi-karbonil-etil)-piperidin-4-il-metil-, 1-(2-trifluor-etil)-piperidin-4-il-metil-, 1-(ciano-metil)-piperidinil-4-il-metil-, 1-(amino-karbonil-metil)-piperidin-4-il-metil-, 1-(hidroxi-karbonil-metil)-piperidinil-4-il-metil-, 2-(piperidin-1-il)-etil-, 3-(piperidin-1-il)-propil-, 2-(morfolin-1-il)-etil-, 3-(morfolin-1-il)-propil-, 2-(2-oxo-imidazolidon-1-il)-etil-, 2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-etil- és pirrolidin-1-il-etil-csoport.

A "heteroalkil-csoport" kifejezésen egy, két vagy három, egymástól függetlenül megválasztott $-OR^a$, $-NR^b R^c$ és $-S(O)_n R^d$ csoporttal helyettesített, a fentiekben meghatározott alkilcsoportok értendők (ahol n értéke 0-2). R^a jelentése hidrogénatom, alkil-, halogén-alkil-, adott esetben helyettesített cikloalkil-, adott esetben helyettesített cikloalkil-alkil-, adott esetben helyettesített heterociklikus, adott esetben helyettesített heterociklikus-alkil-, adott esetben helyettesített aril-, adott esetben helyettesített aralkil-, adott esetben helyettesített heteroaril-, adott esetben helyettesített heteroaralkil-, alkoxi-karbonil-, adott esetben helyettesített ariloxi-karbonil-, karboxamido- vagy mono- vagy dialkil-karbamoil-csoport. R^b jelentése hidrogénatom, alkil-, halogén-alkil-, adott esetben helyettesített cikloalkil-, adott esetben helyettesített cikloalkil-alkil-, adott esetben helyettesített heterociklikus, adott esetben helyettesített heterociklikus-alkil-, adott esetben helyettesített aril-, adott esetben helyettesített aralkil-, adott esetben helyettesített heteroaril- vagy adott esetben helyettesített heteroaralkil-csoport. R^c jelentése hidrogénatom, alkil-, halogén-alkil-, adott esetben helyettesített cikloalkil-, adott

esetben helyettesített cikloalkil-alkil-, adott esetben helyettesített heterociklikus, adott esetben helyettesített heterociklikus-alkil-, adott esetben helyettesített aril-, adott esetben helyettesített aralkil-, alkilszulfonil-, alkil-karbonil-, alkoxi-karbonil-, adott esetben helyettesített ariloxi-karbonil-, karboxamido- vagy mono- vagy dialkil-karbamoil-csoport. R^d jelentése hidrogénatom - amennyiben n értéke 0 -, alkil-, halogén-alkil-, adott esetben helyettesített cikloalkil-, adott esetben helyettesített cikloalkil-alkil-, adott esetben helyettesített heterociklikus, adott esetben helyettesített heterociklikus-alkil-, adott esetben helyettesített aril-, adott esetben helyettesített aralkil-, adott esetben helyettesített heteroaril-, adott esetben helyettesített heteroaralkil-, amino-, egyszeresen vagy kétszeresen helyettesített amino- vagy hidroxil-alkil-csoport. Amennyiben R^a csak hidrogénatomot jelent, úgy a "heteroalkil-csoport" kifejezésbe a "hidroxil-alkil-csoport" is beletartozik. E csoportok közül pl. az alábbiakat említjük meg: 2-metoxi-etil-, benziloxi-metil-, tiofén-2-il-tio-metil-, 2-hidroxil-etil-, 2,3-dihidroxil-propil-, 3-amino-2,2-dimetil-propil-, 3-(dimetil-amino)-propil-, 3-(metil-karbonil-amino)-propil-, 3-amino-2-hidroxil-propil-, 2-etoxi-1-(etoxi-metil)-etil-, 2-(diethyl-amino)-etil-, 2-(metil-tio)-etil-, 3-(dimetil-amino)-etil-, 3-(dimetil-amino)-2,2-dimetil-propil- és 2-hidroxil-etil-csoport.

A "heteroalkilén-csoport" kifejezés olyan egyenesláncú, telített, kétértékű, 1-6 szénatomos szénhidrogén-csoportokra vagy elágazó láncú, telített, 3-6 szénatomos szénhidrogén-csoportokra vonatkozik, amelyek egy, két vagy három, egymástól függetlenül megválasztott $-OR^a$, $-NR^bR^c$ és $-S(O)_nR^d$ helyettesítőt hordoznak (ahol n értéke 0-2 és R^a , R^b , R^c és R^d jelentése a heteroalkil-csoportoknál megadott). E csoportok közül példalódzó, nem-korlátozó jelleggel a 2-hidroxil-etán-1,1-diil-, 2-hidroxil-propán-1,1-diil-csoportot és más hasonló csoportokat említjük meg.

A "heterohelyettesített cikloalkil-csoport" kifejezésen adott esetben egy, két vagy három azonos vagy különböző, alábbi csoporttal helyettesített cikloalkil-csoportok értendők: hidroxil-, hidroxil-imino- (=NOH), alkoxi-, amino-, egyszeresen vagy kétszeresen helyettesített amino-, oxo- (=O), $-OC(O)R^a$ (ahol R^a jelentése hidrogénatom, alkil-, halo-

gén-alkil-, amino-, egyszeresen vagy kétszeresen helyettesített amino-, hidroxil-, alkoxil- vagy adott esetben helyettesített fenilcsoport), $-OR^b$ (ahol R^b jelentése hidroxil-alkil-, halogén-alkil-, alkenil- vagy alkoxil-alkil-csoport), $-S(O)_nR^c$ (ahol n értéke 0-2 és R^c jelentése hidrogénatom - amennyiben n értéke 0 - alkil-, halogén-alkil-, adott esetben helyettesített cikloalkil-, adott esetben helyettesített cikloalkil-alkil-, amino-, egyszeresen vagy kétszeresen helyettesített amino- vagy hidroxil-alkil-csoport) vagy $-NS(O)_2R^d$ (ahol R^d jelentése alkil-, halogén-alkil-, adott esetben helyettesített cikloalkil-, adott esetben helyettesített cikloalkil-alkil-, amino-, egyszeresen vagy kétszeresen helyettesített amino- vagy hidroxil-alkil-csoport). A "heterohelyettesített-cikloalkil-csoportok" közül példálódzó, nem-korlátozó jelleggel a 4-hidroxil-ciklohexil-, 2-amino-ciklohexil-, 2-(metoxil-etoxil)-ciklohexil-, 4-oxo-ciklohexil-, 4-metánszulfonilamino-ciklohexil-, alliloxil-ciklohexil-csoportot és más hasonló csoportokat említjük meg.

A "heteroalkil-helyettesített cikloalkil-csoport" kifejezésen a fentiekben meghatározott, adott esetben egy, két vagy három heteroalkil-csoporttal helyettesített cikloalkil-csoportok értendők, pl. 1-(hidroxil-metil)-ciklopent-1-il-, 2-(hidroxil-metil)-ciklohex-2-il-csoport.

A "heterociklikus-spiro-cikloalkil-csoport" kifejezés egy cikloalkil-gyűrűből és egy heterociklikus gyűrűből álló spiro-csoportokra vonatkozik, amelyekben mindegyik gyűrű 5-8 gyűrűatomot tartalmaz és két gyűrűnek csak egy közös szénatomja van, azzal a feltétellel, hogy a heterociklikus-spiro-cikloalkil-csoport a cikloalkil-gyűrűn keresztül kapcsolódik. A spiro-csoport oly módon képződik, hogy a cikloalkil-csoport ugyanazon szénatomján levő két hidrogénatom helyén heterociklikus-csoport helyezkedik el, ez a csoport adott esetben alkil-, hidroxil-, hidroxil-alkil- vagy oxocsoporttal helyettesíthető. A "heterociklikus-spiro-cikloalkil-csoport" pl. 1,4-dioxo-spiro[4.5]dekán-8-il, 1,3-diaza-spiro[4.5]dekán-8-il, 2,4-dion-1,3-diaza-spiro[4.5]dekán-8-il, 1,5-dioxo-spiro[5.5]undekán-9-il, 3-(hidroxil-metil)-3-metil-1,5-dioxo-spiro[5.5]undekán-9-il-csoport lehet.

A "kilépő csoport" kifejezésen a szintetikus szerves kémiában általános használt definíció szerint nukleofilek által lecserélhető atomok vagy csoportok értendők. A kilépő csoport pl. halogénatom (mint pl. klór-, bróm- vagy jódatom), alkánszulfoniloxi-, arilszulfoniloxi-, alkilkarboniloxi- (pl. acetoxi), arilkarboniloxi-, meziloxi-, toziloxi-, trifluor-metánszulfoniloxi-, ariloxi- (pl. 2,4-dinitrofenoxi), metoxi-, N,O-dimetil-hidroxilamino-csoport és más hasonló csoport lehet.

Az "izoméria" kifejezésen olyan azonos összegképletű vegyületek értendők, amelyek egymástól az atomok jellegében vagy szekvenciájában, vagy az atomok térbeli elrendezésében különböznek. Az atomok térbeli elrendezésében eltérő vegyületeket "sztereoizomereknek" nevezzük. A nemtükörképi sztereoizomereket "diasztereoizomereknek", míg az egymással fedésbe nem hozható sztereoizomereket "enantiomereknek" vagy esetenként optikai izomereknek nevezzük. A négy különböző helyettesítőhöz kapcsolódó szénatomot "királis centrumnak" nevezzük.

A "királis izomerek" legalább egy királis centrumot tartalmazó vegyületek. Ezek két ellentétes kiralitású enantiomer formát képeznek és egyedi enantiomerek vagy enantiomer-keverékek alakjában lehetnek jelen. Az ellentétes kiralitású egyedi enantiomer formákat azonos mennyiségben tartalmazó keveréket "racém keveréknek" nevezzük. Az egynél több királis centrumot tartalmazó vegyületeknek 2^{n-1} enantiomer párja van (ahol n a királis centrumok száma). Az egynél több királis centrumot tartalmazó vegyületek egyedi diasztereomerek vagy diasztereomer-keverékek alakjában lehetnek jelen; ezeket "diasztereomer-keveréknek" nevezzük. Egy királis centrum jelenléte esetén a sztereoizomer a királis centrum abszolút konfigurációjával jellemezhető (R vagy S). Az abszolút konfiguráció a királis centrumhoz kapcsolódó helyettesítők térbeli elrendezésére vonatkozik. A királis centrumhoz kapcsolódó helyettesítők besorolása az alábbi irodalmi helyen leírtaknak megfelelően történik: *Sequence Rule* of Cahn, Ingold and Prelog. (Cahn et al.: *Angew. Chem. Inter. Edit.* **5**, 385 (1966); errate 511; Cahn et al.: *Angew. Chem.*, **78**, 413 (1966); Cahn and Ingold: *J. Chem. Soc. (London)* 612 (1951); Cahn et al.: *Experientia*, **12**, 81 (1956); Cahn J.: *Chem. Educ.*, **41**, 116 (1964).



A "geometriai izomerek" olyan diasztereomerek, amelyek kettőskötés körüli forgása gátolt. A "geometriai izomereket" a cisz- és transz-vagy Z és E előképzővel képezzük. Ez azt jelzi, hogy a csoportok a sík azonos vagy ellentétes oldalain helyezkednek el. Így pl. a geometriai izomereket a csoportoknak a molekulában levő kettőskötéshez vagy a gyűrűhöz viszonyított helyzete szerint nevezzük el.

A "gyógyászatilag alkalmas excipiens" kifejezésen általában a gyógyászatban biztonságosan alkalmazható, nem-toxikus és biológiai vagy más szempontból nemkívánatos tulajdonságokat nem mutató excipienseket értünk. Ez a kifejezés a humán- és állatgyógyászatban felhasználható excipienseket egyaránt magában foglalja. A "gyógyászatilag alkalmas excipiens" kifejezés egy vagy több excipiensre egyaránt vonatkozik.

A találmány szerinti vegyületek "gyógyászatilag alkalmas sói" kifejezésen az alapvegyület kívánt farmakológiai aktivitásával rendelkező és gyógyászati szempontból megfelelő sókra vonatkozik. A sók az alábbi csoportokba sorolhatók:

1) Szervetlen savakkal (pl. sósav, hidrogén-bromid, kénsav, salétromsav, foszforsav és más hasonló savak) vagy szerves savakkal (pl. ecetsav, propionsav, hexánsav, ciklopentán-propionsav, glikolsav, piroszőlősav, tejsav, malonsav, borostyánkősav, almasav, maleinsav, fumársav, borkősav, citromsav, benzoésav, 3-(4-hidroxi-benzoil)-benzoésav, fahéjsav, mandulasav, metánszulfonsav, etánszulfonsav, 1,2-etán-diszulfonsav, 2-hidroxi-etánszulfonsav, benzolszulfonsav, 4-klór-benzolszulfonsav, 2-naftalin-szulfonsav, 4-toluol-szulfonsav, kámforszulfonsav, 4-metil-biciklo[2.2.2]okt-2-én-1-karbonsav, glükokoheptonsav, 3-fenil-propionsav, trimetil-ecetsav, terciér butil-ecetsav, lauril-kénsav, glükonsav, glutaminsav, hidroxi-naftoesav, szalicilsav, szterarinsav, mukonsav és más hasonló savak) képezett sók.

2) Az alapvegyületben levő savas proton fém-ionra való lecserélésével (pl. alkálifém-

-ionok, alkáli-földfém-ionok vagy alumínium-ion) vagy szerves bázissal történő koordinálással (pl. etanol-amin, dietanol-amin, trietanol-amin, trometamin, N-metil-glükamin és más hasonló aminok) képezett sók.

Az "előgyógyszer" (pro-drug) kifejezésen olyan vegyületek értendők, amelyekből elősőknek beadva in vivo (I) általános képletű vegyület képeződik. Az (I) általános képletű vegyületek előgyógyszereit a molekulában levő funkcionális csoportok olyan módosításával képezzük, hogy a módosítással bevitt csoport az (I) általános képletű vegyület felszabadulása közben in vivo lehasítható legyen. Az (I) általános képletű vegyületek előgyógyszerei oly módon képezhetők, hogy a molekulában levő hidroxil-, amino- vagy szulfidril-csoportot oly módon módosítjuk, hogy a módosított vegyületből a módosítással bevitt csoport in vivo a hidroxil-, amino- illetve szulfidril-csoport felszabadulása közben lehasítható legyen. Az előgyógyszerek közül példálódzó, nem-korlátozó jelleggel az alábbiakat említjük meg: észterek (pl. acetátok, formiátok és benzoátok), karbamátok (pl. N,N-dimetilamino-karbonil-származékok); ezek a módosított származékok az (I) általános képletű vegyületekben levő funkcionális hidroxilcsoporton képezhetők, stb.

A "védőcsoport" kifejezésen a molekulában levő reakcióképes csoportokhoz kapcsolódó, azoknak a reakcióban történő részvételét csökkentő vagy megakadályozó csoportok értendők. Ilyen védőcsoportok pl. az alábbi irodalmi helyen kerültek felsorolásra: T.W. Greene és P.G. Futs: *Protective Groups in Organic Chemistry*, (Wiley, 2nd ed. 1991); Harrison és Harrison et al.: *Compendium of Synthetic Organic Methods*, Vols. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996). Amido-védőcsoportként előnyösen pl. az alábbi csoportok alkalmazhatók: formil-, acetyl-, trifluor-acetyl-, benzil-, benziloxikarbonil- (CBZ), terciér butoxikarbonil- (Boc), trimetil-szilil (TMS), 2-(trimetil-szilil)-etánszulfonil- (SES), tritil- és helyettesített tritil-csoportok, alliloxikarbonil-, 9-fluorenil-metoxikarbonil- (Fmoc), nitro-veratriloxikarbonil-csoport (NVOC) és más hasonló csoportok. A hidroxil-védőcsoportok esetében a hidroxilcsoport előnyösen acilezve vagy alkilezve van, pl. benzil- és tritil-éterek, valamint alkil-éterek, tetrahidropiranyl-éterek, trialkil-szilil-éterek és allil-éterek.

A "kezelünk" vagy "kezelés" kifejezés értelmezése a következő:

- 1) Valamely rendellenesség megelőzése, azaz a betegségnek kitett, azonban a betegség tüneteit még nem mutató emlősön a betegség klinikai tünetei kifejlődésének megakadályozása.
- 2) Valamely rendellenesség gátlása, azaz a betegség vagy klinikai tünetei kifejlődésének megállítása vagy csökkentése.
- 3) Valamely rendellenesség enyhítése, azaz a betegség vagy klinikai tünetei regressziójának előidézése.

A "gyógyászatiilag hatékony mennyiség" kifejezésen a hatóanyagának a rendellenesség kezeléséhez elegendő mennyiségét értjük. A "gyógyászatiilag hatékony mennyiség" a hatóanyag aktivitásától, a kezelendő rendellenességtől, a kezelt rendellenesség súlyosságától, a kezelt egyén korától és viszonylagos egészségi állapotától, az adagolás módjától és más tényezőktől függ és mindenkor a kezelő orvos állapítja meg.

Találmányunk tárgya - mint már említettük - (I) általános képletű vegyületek.

R^1 jelentése acil-, heteroalkil-, adott esetben helyettesített aril-heteroalkil-, heteroalkenil-, heteroalkinil-, heteroalkilkarbonil-, heterohelyettesített cikloalkil-, heterohelyettesített cikloalkil-alkil-, heterohelyettesített cikloalkil-alkenil-, heterohelyettesített cikloalkil-alkinil-, heteroalkil-helyettesített-cikloalkil-, adott esetben helyettesített heterociklikus, adott esetben helyettesített heterociklikus-alkil-, adott esetben helyettesített heterociklikus-spiro-cikloalkil-, -(alkilén)-C(O)- R^{11} vagy (heteroalkilén)-C(O)- R^{11} ; ahol R^{11} jelentése alkil-, halogén-alkil-, hidroxil-, alkoxi-, amino-, egyszeresen vagy kétszeresen helyettesített amino-, adott esetben helyettesített cikloalkil-, adott esetben helyettesített cikloalkil-alkil-, adott esetben helyettesített aril-, adott esetben helyettesített aralkil-, adott esetben helyettesített heteroaril- vagy adott esetben helyettesített heteroaralkil-csoport.

Találmányunk előnyös kiviteli alakja szerint R^1 jelentése acil-, heteroalkil-, adott esetben helyettesített aril-heteroalkil-, heteroalkenil-, heteroalkinil-, heteroalkilkarbonil-, heterohelyettesített cikloalkil-, heterohelyettesített cikloalkil-alkil-, heterohelyettesített cikloalkil-alkenil-, heterohelyettesített cikloalkil-alkinil-, heteroalkil-helyettesített cikloalkil-, adott esetben helyettesített heterociklikus-, adott esetben helyettesített heterociklikus-alkil-, -(alkilén)-C(O)- R^{11} vagy -(heteroalkilén)-C(O)- R^{11} csoport, ahol R^{11} jelentése alkil-, halogén-alkil-, amino-, egyszeresen vagy kétszeresen helyettesített amino-, adott esetben helyettesített cikloalkil-, adott esetben helyettesített cikloalkil-alkil-, adott esetben helyettesített aril-, adott esetben helyettesített aralkil-, adott esetben helyettesített heteroaril-, adott esetben helyettesített heteroaralkil-, hidroxil- vagy alkoxicsoport.

A fenti előnyös kiviteli alak még előnyösebb kiviteli alakja szerint R^1 jelentése heteroalkil-, adott esetben helyettesített arilheteroalkil-, heterohelyettesített cikloalkil-, heterohelyettesített cikloalkil-alkil-, heteroalkil-helyettesített cikloalkil-, heterociklikus- vagy heterociklikus-alkil-csoport, még előnyösen heteroalkil- vagy heterohelyettesített cikloalkil-csoport. Az R^1 helyén levő heteroalkil-csoportban levő alkilcsoport előnyösen egy vagy két, azonos vagy különböző -OR^a vagy -NR^bR^c helyettesítőt hordozhat (ahol R^a jelentése hidrogénatom, R^b jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport és R^c jelentése hidrogénatom, alkil- vagy alkilkarbonil-csoport). R^1 jelentése különösen előnyösen 3-amino-2,2-dimetil-propil-, 3-(dimetil-amino)-propil-, 3-(metil-karbonil-amino)-propil- vagy 3-amino-2-hidroxi-propil-csoport. Az R^1 helyén levő heteroalkil-csoport különösen előnyösen hidroxil-alkil-csoport lehet.

Az R^1 helyén levő hidroxil-alkil-csoport (R^a jelentése hidrogénatom) előnyös képviselői az alábbiak: 2-hidroxi-etil-, 2-hidroxi-propil-, 3-hidroxi-propil-, 1-(hidroxil-metil)-2-metil-propil-, 2-hidroxi-butil-, 3-hidroxi-butil-, 4-hidroxi-butil-, 2,3-dihidroxi-propil-, 1-(hidroxil-metil)-2-hidroxi-etil-, 2,3-dihidroxi-butil-, 3,4-dihidroxi-butil-, 2-(hidroxil-metil)-3-hidroxi-propil-, 1-(hidroxil-metil)-etil-, 2-hidroxi-1,1-dimetil-etil-, 2-(hidroxil-

-metil)-propil-, 1,1-(dihidroxi-metil)-etil-, 1-metil-2,3-dihidroxi-propil-, 1-(hidroxi-metil)-2-hidroxi-propil-, 1-(hidroxi-metil)-2-metil-propil-, 1-(hidroxi-metil)-butil-, 1-(hidroxi-metil)-pentil-, 1-(hidroxi-metil)-3-metil-butil-, 1,1-dimetil-2-hidroxi-etil-, 1-(hidroxi-metil)-etil-, 2,3-dihidroxi-1-metil-propil-, 2,3-dihidroxi-1,1-dimetil-propil-, 1-(hidroxi-metil)-2-hidroxi-propil- vagy 1-(hidroxi-metil)-propil-csoport.

A találmány másik előnyös kiviteli alakja szerint R^1 jelentése a nitrogénatomhoz kapcsolódó tetrahedrális szénatomot tartalmazó csoport, még előnyösebben ehhez a szénatomhoz csatlakozó kis szénatomszámú alkil-csoportot tartalmazó szénatom. A találmány még előnyösebb kiviteli alakja szerint az R^1 helyén levő hidroxi-alkil-csoport jelentése 1-hidroxi-2-metil-2-propil- vagy 1-hidroxi-2-propil-csoport.

Az R^1 helyén levő "heterohelyettesített cikloalkil-csoport" kifejezés olyan cikloalkil-csoportokra vonatkozik, amelyek előnyösen adott esetben egy, két vagy három, előnyösen egy alábbi helyettesítővel lehetnek helyettesítve: hidroxil-, hidroxi-imino- (=NOH), alkoxi-, amino-, monoalkil-amino-, dialkil-amino-, oxo- (=O), $-OC(O)R^a$ (ahol R^a jelentése hidrogénatom, alkil-, amino-, monoalkil-amino- vagy dialkil-amino-csoport), $-OR^b$ (ahol R^b jelentése hidroxi-alkil-, alkenil- vagy alkoxi-alkil-csoport), $-S(O)_nR^c$ (ahol n értéke 0-2, előnyösen 2 és R^c jelentése hidrogénatom - amennyiben n értéke 0 - vagy alkilcsoport) vagy $-NS(O)_2R^d$ (ahol R^d jelentése alkil-, amino-, monoalkil-amino- vagy dialkil-amino-csoport). A "heterohelyettesített cikloalkil-csoport" még előnyösebben 4-hidroxi-ciklohexil-, 2-amino-ciklohexil-, (2-metoxi-etoxi)-ciklohexil-, 4-oxo-ciklohexil-, 4-metánszulfonilamino-ciklohexil-, alliloxi-ciklohexil-, 2-hidroxi-ciklohexil-, 4-metoxi-cikloalkil-, 4-(metilkarboniloxi)-ciklohexil-, 2,3-dihidroxi-propoxi-ciklohexil-, 4-(hidroxi-imino)-ciklohexil-, 4-metilszulfonilamino-ciklohexil-, 4-(dimetilamino-szulfonilamino)-ciklohexil-, 4-formiloxi-ciklohexil-, 4-(metoxikarboniloxi)-ciklohexil-, 4-(aminokarbonil-oxi)-ciklohexil- vagy 4-(N-metil-karboniloxi)-ciklohexil-csoport, vagy legelőnyösebben 4-hidroxi-ciklohexil-csoport (ideértve a cisz- vagy transz-4-hidroxi-ciklohexil-csoportot).

Az R^1 helyén levő "adott esetben helyettesített heterociklikus-csoport"-ban levő heterociklikus gyűrű adott esetben egy, két vagy három, előnyösen egy, azonos vagy különböző alábbi helyettesítőt hordozhat: alkil-, halogén-alkil-, heteroalkil-, előnyösen hidroxialkil-, ciano-alkil-, aralkil-, előnyösen fenil-alkil-, $-(CR'R'')_n-COR$ (ahol n értéke 0-5 és R jelentése alkilcsoport), $-(CR'R'')_n-COOR$ (ahol n értéke 0-5, R' és R'' jelentése hidrogénatom és R jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport) vagy $-(CR'R'')_n-CONR^aR^b$ (ahol n értéke 0-5, R' és R'' jelentése hidrogénatom és R^a és R^b jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport) vagy $-S(O)_nR^d$ (ahol n értéke 0-2, előnyösen 2, és R^d jelentése hidrogénatom - amennyiben n értéke 0 - vagy alkilcsoport). A "heterociklikus-csoport" különösen előnyösen tetrahidropiranyl-, piperidino-, piperazino-, N-metil-pirrolidin-3-il-, 3-pirrolidino-, 2-oxo-pirrolidin-1-il-, morfolino-, tiomorfolino-, tiomorfolino-1-oxid-, tiomorfolino-1,1-dioxid-, 1,1-dioxo-tetrahidrotiofén-3-il-, pirrolinil-, imidazolinol- vagy 2-oxo-imidazolidinil-csoport, amely csoportok adott esetben a korábbiakban leírt módon helyettesítve lehetnek; továbbá piperidino-származékok, mint pl. N-metil-piperidin-3-il-, 1-(fenil-metil)-piperidin-4-il-, 1-(amino-karbonil-metil)-piperidin-4-il-, 1-metilszulfonil-piperidin-4-il-, 1-(hidroxietil)-piperidin-4-il-, 1-(2,3-dihidroxi-propil)-piperidin-4-il-, 1-(2-ciano-etil)-piperidin-4-il-, 1-(1-ciano-metil)-piperidin-4-il-, 1-(amino-karbonil-metil)-piperidin-4-il-, 1-(etoxi-karbonil)-piperidin-4-il-, 1-(2-trifluor-etil)-piperidin-4-il-, 1-(dimetil-amino-karbonil-metil)-piperidin-4-il-, 1-(2-metoxi-karbonil-etil)-piperidin-4-il- vagy 1-(hidroxikarbonil-metil)-piperidin-4-il-csoport.

Az R^1 helyén levő "adott esetben helyettesített heterociklikus-alkil-csoportban" levő heterociklikus-csoport jelentése előnyösen az R^1 jelentésénél a "heterociklikus-csoport" kapcsán megadott. A heterociklikus-alkil-csoport előnyösen 1-(dimetil-amino-karbonil-metil)-piperidin-4-il-metil-, 1-(2-metoxi-karbonil-etil)-piperidin-4-il-metil-, 1-(2-trifluor-etil)-piperidinil-4-il-metil-, 1-(ciano-metil)-piperidinil-4-il-metil-, 1-(amino-karbonil-metil)-piperidinil-4-il-metil-, 1-(hidroxikarbonil-metil)-piperidinil-4-il-metil-, 2-(piperidin-1-il)-etil-, 3-(piperidin-1-il)-propil-, 2-(morfolin-1-il)-etil-, 3-(morfolin-1-il)-propil-, 2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-etil- vagy 2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-etil-csoport.

Az R^1 helyén levő "heteroalkil-helyettesített cikloalkil-csoport"-ban levő cikloalkil-csoport adott esetben egy, két vagy három, előnyösen egy heteroalkil-csoporttal, előnyösen hidroxil-alkil-csoporttal lehet helyettesítve. A heteroalkil-helyettesített cikloalkil-csoport előnyösen 1-(hidroxil-metil)-ciklopent-1-il- vagy 2-(hidroxil-metil)-ciklohex-2-il-csoport.

Az R^1 helyén levő "adott esetben helyettesített heterociklikus-spiro-cikloalkil-csoport" előnyösen 1,4-dioxo-spiro[4.5]dekán-8-il-, 1,3-diaza-spiro[4.5]dekán-8-il-, 2,4-dioxo-1,3-diaza-spiro[4.5]dekán-8-il-, 1,5-dioxo-spiro[5.5]undekán-9-il- vagy 3-(hidroxil-metil)-3-metil-1,5-dioxo-spiro[5.5]undekán-9-il-csoport.

Az R^2 helyén levő alkilcsoport, halogénatom, heteroalkil- vagy vinilcsoport a fenil-gyűrű hidrogénatomok által elfoglalt bármelyik öt helyzetéhez kapcsolódhat. Az "n" szimbólum jelentése 0-3, ami azt jelenti, hogy a fenil-gyűrű 0-3 R^2 csoporttal van helyettesítve. Ha a fenil-gyűrű két vagy három R^2 helyettesítőt hordoz, ezek azonosak vagy különbözőek lehetnek. A találmány előnyös kiviteli alakja szerint az (I) általános képletű vegyületekben R^1 jelentése a fent megadott, n értéke 1 vagy 2 és R^2 jelentése egymástól függetlenül halogénatom vagy alkilcsoport, előnyösen metilcsoport, még előnyösebben halogénatom. A találmány még előnyösebb kiviteli alakja szerint $-(R^2)_n$ jelentése 2-halogén- vagy 2,6-dihalogén-, még előnyösebben 2-klór- vagy 2,6-diklór- vagy 2-metil-helyettesítő.

Az (I) általános képletű vegyületekben R^3 jelentése hidrogénatom, alkil-, heteroalkil-, adott esetben helyettesített aril-, adott esetben helyettesített aralkil-, adott esetben helyettesített heteroaril-, adott esetben helyettesített heteroaralkil-, adott esetben helyettesített cikloalkil-, cikloalkenil-, adott esetben helyettesített cikloalkil-alkil-, halogén-alkil-, ciano-alkil-, heterohelyettesített cikloalkil-, heterohelyettesített cikloalkil-alkil-, heteroalkil-helyettesített cikloalkil-, adott esetben helyettesített heterociklikus-, adott esetben helyettesített heterociklikus-alkil-, $-(alkilén)-C(O)R^{31}$ - vagy $-(heteroalkilén)-C(O)R^{31}$ -csoport; ahol R^{31} jelentése alkil-, halogén-alkil-, hidroxil-, alkoxil-, amino-, egyszeresen vagy kétszeresen helyettesített amino-, adott esetben helyettesített ciklo-



alkil-, adott esetben helyettesített cikloalkil-alkil-, adott esetben helyettesített aril-, adott esetben helyettesített aralkil-, adott esetben helyettesített heteroaril- vagy adott esetben helyettesített heteroaralkil-csoport.

R^3 jelentése előnyösen hidrogénatom, alkil-, heteroalkil-, arilcsoport, különösen előnyösen fenilcsoport, aralkil-csoport, különösen előnyösen fenil-metil-csoport, cikloalkil-, halogén-alkil-, ciano-alkil-, heterohelyettesített cikloalkil-, heterociklikus- vagy -(alkilén)-C(O) R^{31} -csoport; ahol R^{31} jelentése alkil-, hidroxil-, alkoxi-, amino- vagy monoalkil-amino- vagy dialkil-amino-csoport.

A találmány még előnyösebb kiviteli alakja szerint R^3 jelentése hidrogénatom, alkil-, cikloalkil-, halogén-alkil-, heteroalkil-, heterociklikus- vagy heterohelyettesített cikloalkil-csoport. R^3 jelentése még előnyösebben hidrogénatom, alkil-, halogén-alkil- vagy heteroalkil-csoport. A találmány különösen előnyös kiviteli alakja szerint R^3 hidrogénatomot képvisel. A találmány másik különösen előnyös kiviteli alakja szerint R^3 metilcsoportot képvisel. A találmány másik különösen előnyös kiviteli alakja szerint R^3 jelentése halogén-alkil-csoport, különösen 2,2,2-trifluor-etil-csoport vagy R^3 jelentése heteroalkil-csoport, különösen előnyösen 2-etoxi-1-(etoxi-metil)-etil-, 2-(diethyl-amino)-etil-, 2-(metil-tio)-etil-, 3-(dimetil-amino)-etil-, 3-(dimetil-amino)-2,2-dimetil-propil- vagy 2-(hidroxil-etil)-csoport.

Az (I) általános képletű vegyületekben R^4 jelentése hidrogénatom, alkil- vagy -alkilén-COR³¹-csoport. A találmány különösen előnyös kiviteli alakját képezik azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R^1 a korábbi előnyös jelentéseknek felel meg és R^4 jelentése hidrogénatom. Az R^4 helyén levő -alkilén-COR³¹-csoportok közül a karbamoil-metil-csoport az előnyös.

Találmányunk az (I) általános képletű vegyületek valamennyi gyógyászati alkalmas sójára, előgyógyszerére (prodrug) és valamennyi izomerjére - tiszta királis formára vagy racém keverékekre vagy egyéb keverékekre - is kiterjed.

A fent ismertetett előnyös kiviteli alakok kombinációjával további előnyös kiviteli alakok képezhetők. A találmány különösen kiviteli alakját képezik azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R^1 jelentése heteroalkil-csoport, R^2 jelentése halogénatom vagy metilcsoport, R^3 jelentése metilcsoport és n értéke 1 vagy 2.

A találmány másik előnyös kiviteli alakját képezik azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R^1 jelentése heterohelyettesített cikloalkil-csoport, R^2 jelentése halogénatom vagy metilcsoport, R^3 jelentése metilcsoport és n értéke 1 vagy 2; különösen amelyekben R^1 jelentése hidroxil-cikloalkil-csoport, beleértve a cisz- vagy transz-hidroxil-cikloalkil-csoportokat, különösen cisz- vagy transz-4-hidroxil-ciklohexil-csoport.

A találmány további különösen előnyös kiviteli alakját képezik azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R^1 jelentése heterociklikus- vagy heterociklikus-alkil-csoport, R^2 jelentése halogénatom vagy metilcsoport, R^3 metilcsoport vagy hidrogénatom és n értéke 1 vagy 2; vagy amelyekben R^2 jelentése halogénatom vagy metilcsoport, R^3 jelentése heteroalkil-csoport és n értéke 1 vagy 2.

A találmány szerinti vegyületek különösen előnyös képviselői az alábbiak:

7-(transz-4-hidroxil-ciklohexil-amino)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on;
3-(2-klór-fenil)-7-(tetrahidropirán-4-il-amino)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on;

7-[1-(2-hidroxil-etil)-piperidin-4-il-amino]-1-metil-3-orto-tolil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on;

3-(2-klór-fenil)-7-[(transz-4-metoxil-ciklohexil)-metil-amino]-1-metil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on; és

3-(2-klór-fenil)-7-(4-oxo-ciklohexil-amino)-1-metil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on és

gyógyászatiilag alkalmas sóik.



Találmányunk tárgya továbbá eljárás az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászati­lag alkalmas sóik előállítására.

Az egyik módszer az (I) általános képletű vegyületeket oly módon állíthatjuk elő, hogy

- a) valamely (II) általános képletű vegyületet (mely képletben n , R^2 és R^3 jelentése az (I) általános képletnél megadott, azzal a feltétellel, hogy a jelenlevő reakcióképes csoportok adott esetben védett formában vannak jelen, és L jelentése kilépő csoport) valamely (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk (mely képletben R^1 és R^4 jelentése az (I) általános képletnél megadott, azzal a feltétellel, hogy a jelenlevő reakció­képes csoportok adott esetben védett formában vannak jelen, majd kívánt esetben a je­lenlevő védőcsoportokat lehasítjuk;
- és kívánt esetben a kapott vegyületet gyógyászati­lag alkalmas sóvá alakítjuk.

Egy másik eljárás szerint az (I) általános képletű vegyületeket oly módon állítjuk elő, hogy

- a) valamely (IV) általános képletű vegyületet (mely képletben X jelentése halogén-atom; R jelentése alkilcsoport és R^2 és R^3 jelentése az (I) általános képletnél megadott) bázis jelenlétében reagáltatunk; majd
- b) a kapott (V) általános képletű vegyületet valamely oxidálószerrel, majd valamely $R^1 R^4 NH$ általános képletű aminnal (mely képletben R^1 és R^4 jelentése az (I) általános képletnél megadott) reagáltatjuk;
- és kívánt esetben a kapott (I) általános képletű vegyületet gyógyászati­lag alkalmas sóvá alakítjuk.

A találmány szerinti vegyületeket sokfajta módszerrel előállíthatjuk az irodalomból is­mert eljárások segítségével. Ezeket az eljárásokat az 1. reakciósémán vagy a 4. reakció­sémán tüntetjük fel.

Az (Ia) általános képletű vegyületek (ahol R jelentése alkil-, aril- vagy aralkil-csoport) és R^3-NH_2 általános képletű primer aminok reakciójával (Ib) általános képletű vegyüle-



teket állítunk elő. A reakciót előnyösen az alkalmazott reakciókörülmények között inert oldószerben végezzük el. Reakcióközegként előnyösen nyíltlancú vagy gyűrűs étereket (pl. tetrahidrofurán), halogénezett alifás szénhidrogéneket (előnyösen diklór-metán), adott esetben halogénezett aromás szénhidrogéneket, formamidot, kis szénatomszámú alkanolokat vagy vizet alkalmazhatunk. A reakciót kb. $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ és kb. $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

Az (Ib) általános képletű vegyületeket (Ic) általános képletű alkoholokká redukáljuk. A redukciót előnyösen lítium-alumínium-hidriddel önmagában ismert módon végezhetjük el. Így az alkalmazott redukciós körülmények között inert oldószerben dolgozhatunk, előnyösen nyíltlancú vagy gyűrűs éterekben, különösen tetrahidrofuránban. A reakciót kb. $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ és kb. $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten, előnyösen kb. $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ és kb. szobahőmérséklet között hajtjuk végre.

A következő lépésben az (Ic) általános képletű alkoholt (Id) általános képletű karboxaldehiddé oxidáljuk. Az oxidációt előnyösen mangán-dioxiddal végezhetjük el, azonban más módszereket is alkalmazhatunk [lásd: *Advanced Organic Chemistry*, 4. kiadás, March, John Wiley & Sons, New York (1992)]. A reakcióközeget az alkalmazott oxidálószerrel függően választjuk meg. Az alkalmazott oxidációs körülmények között inert oldószerben dolgozhatunk, előnyösen valamely halogénezett alifás szénhidrogénben, különösen diklór-metánban vagy adott esetben halogénezett aromás szénhidrogénben. Az oxidációt előnyösen kb. $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ és kb. $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten hajthatjuk végre.

A következő lépésben az (Id) általános képletű karboxaldehidet valamely $(\text{R}^2)_n\text{-C}_6\text{H}_{5-n}\text{NH}_2$ általános képletű helyettesített anilinnel történő reagáltatással (Ie) általános képletű vegyületté alakítjuk. A reakciót valamely sav (pl. aromás szulfonsav, előnyösen 4-toluol-szulfonsav) jelenlétében, a reakcióban képződő víz azeotrop eltávolítása közben végezhetjük el. Előnyösen az alkalmazott reakciókörülmények között inert oldószerben dolgozhatunk. Reakcióközegként előnyösen aromás szénhidrogéneket (kü-

lönösen toluol vagy xilol) vagy adott esetben halogénezett aromás szénhidrogéneket alkalmazhatunk. A reakciót kb. 70°C és kb. 150°C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre. Előnyösen visszafolyatás hőmérsékletén dolgozhatunk, miközben a vizet azeotrop úton eltávolítjuk.

A következő lépésben az (Ie) általános képletű vegyületet (If) általános képletű vegyületté redukáljuk. Redukálószerként hidrid-típusú szereket alkalmazhatunk (pl. nátrium-borohidrid, lítium-alumínium-hidrid vagy nátrium-triacetoxi-borohidrid). A redukciót az irodalomból ismert körülmények között hajtjuk végre. Előnyösen járhatunk el oly módon, hogy az (Ie) általános képletű vegyületet nem tisztítjuk, hanem az előállítás során kapott reakcióelegyet bepároljuk, a koncentrátumot az alkalmazott redukciós körülmények között inert oldószerben (pl. nyíltlancú vagy gyűrűs éterek, különösen tetrahidrofurán; vagy adott esetben halogénezett aromás szénhidrogének, vagy kis szénatomszámú alkanolok) felvesszük, majd egy fent említett redukálószerrel kezeljük. A redukciót előnyösen kb. -10°C és kb. 100°C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre, előnyösen 0°C körüli hőmérsékleten dolgozhatunk.

A következő lépésben az (If) általános képletű vegyületek gyűrűzárásával (Ig) általános képletű biciklikus nitrogén heterociklusokat állítunk elő. A gyűrűzárást oly módon végezhetjük el, hogy az (If) általános képletű vegyületet előnyösen terciér szerves bázis (különösen tri-(kis szénatomszámú alkil)-aminok, különösen előnyösen trietil-amin) jelenlétében valamely karbonilezőszerrel reagáltatjuk. Karbonilezőszerként előnyösen foszgént vagy triklór-metil-klór-formiátot vagy valamely más foszgén-ekvivalenst alkalmazhatunk. A gyűrűzárást előnyösen az alkalmazott reakciókörülmények között inert szerves oldószerben hajtjuk végre. Reakcióközegként előnyösen nyíltlancú vagy gyűrűs étereket (különösen tetrahidrofurán), adott esetben halogénezett aromás szénhidrogéneket vagy halogénezett alifás szénhidrogéneket alkalmazhatunk. A reakciót kb. -20°C és kb. 50°C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre, előnyösen kb. -20°C és 0°C közötti hőmérsékleten dolgozhatunk.

A következő lépésben az (Ig) általános képletű vegyületet valamely (Ih) általános képletű szulfonná oxidáljuk. Az oxidációt valamely peroxisavval végezhetjük el. Így pl. 3-klór-perbenzoesavat alkalmazhatók. Oxidálószerként továbbá Oxone® (kálium-monoperszulfát hármassó) is alkalmazhatunk. A reakciót vizes aprotikus oldószerben (pl. tetrahydrofuran) hajtjuk végre. Az oxidáció során (Ih) általános képletű szulfont (vagy kívánt esetben az oxidációs körülmények szabályozott alkalmazása mellett a megfelelő szulfoxidot) kapjuk, amelyet sok célvegyületté alakíthatunk. Az (Ig) általános képletű vegyületek oxidációját az alkalmazott oxidációs körülmények között inert oldószerben végezzük el. Reakcióközegként előnyösen halogénezett alifás szénhidrogéneket (előnyösen kloroform vagy diklór-metán) alkalmazhatunk. A reakciót kb. $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ és kb. $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten hajtjuk végre; előnyösen kb. $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ és szobahőmérséklet között dolgozhatunk.

A reakciósorozat utolsó lépésében az (Ih) általános képletű vegyületet valamely $\text{R}^1\text{R}^4\text{-NH}$ általános képletű aminnal történő reagáltatással a kívánt (I) általános képletű vegyületté alakítjuk. A reakciót oldószer jelenlétében vagy anélkül végezhetjük el. Oldószerként poláros aprotikus oldószerek, pl. éterek (mint pl. dimetoxi-etán, dimetoxi-etil-éter vagy tetrahydrofuran) vagy dipoláros aprotikus oldószerek (pl. dimetil-formamid vagy N,N-dimetil-pirrolidinon) alkalmazhatók. A reakciót kb. $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ és kb. $200\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten végezzük el, előnyösen szobahőmérséklet és kb. $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ között dolgozhatunk.

Találmányunk tárgya továbbá eljárás (I) általános képletű vegyületek előállítására, oly módon, hogy valamely (Ii) általános képletű vegyületet valamely $\text{R}^1\text{R}^4\text{-NH}$ általános képletű aminnal reagáltatunk. A reakciót az 1a. reakciósémán tüntetjük fel.

Az (Ii) általános képletű vegyületekben R^2 , R^3 , R^4 és n jelentése az (I) általános képletnél megadott. L jelentése kilépő csoport, pl. halogénatom, kis szénatomszámú alkán-szulfonil- vagy alkán-szulfonil-csoport (pl. metán-szulfonil-, metán-szulfonil- vagy trifluor-

-metánszulfonil-csoport) vagy aromás szulfonil- vagy szulfonil-csoport (pl. benzolszulfonil-, benzolszulfonil- vagy 4-toluolszulfonil-csoport). Más kilépő csoportok a szakember által jól ismertek és pl. az alábbi irodalmi helyen kerültek ismertetésre: *Advanced Organic Chemistry*, 4. kiadás, March, John Wiley & Sons, New York (1992).

R^1NH_2 általános képletű aminként olyan vegyületeket alkalmazhatunk, amelyekben R^1 jelentése az (I) általános képlet kapcsán megadott.

A találmányunk tárgyát képező eljárás másik változata szerint előbb a biciklikus nitrogén heterociklikus vázat alakítjuk ki, majd az R^3 csoportot a szintézis későbbi szakaszában visszük be. Az eljárást a 2. reakciósémán tüntetjük fel.

A 2. reakcióséma szerint kiindulási anyagként felhasznált (IIa) általános képletű vegyületeket oly módon állítjuk elő, hogy a kereskedelmi forgalomban levő (Ia) általános képletű vegyületeket kicserélési reakcióban az 1. reakciósémánál ismertetett módon (Ib) általános képletű vegyületté alakítjuk. A merkaptó-vegyületet a megfelelő aminnal reagáltatva R^3 helyén hidrogénatomot tartalmazó (Ib) általános képletű vegyülethez jutunk. Az R^3 helyén hidrogénatomot tartalmazó (Ib) általános képletű vegyületet az 1. reakciósémán feltüntetett lépésekkel alakítjuk (IIa) általános képletű vegyületté.

A (IIa) általános képletű vegyület gyűrűzárásával (IIb) általános képletű biciklikus nitrogén heterociklust kapunk. A gyűrűzárást előnyösen tercier szerves bázis (különösen tri-(kis szénatomszámú alkil)-aminok, különösen előnyösen trietil-amin) jelenlétében foszgénnel vagy triklór-metil-klór-formiáttal vagy más foszgén-ekvivalenssel történő reagáltatással végezzük el. A gyűrűzárást előnyösen az alkalmazott reakciókörülmények között inert oldószerben hajtjuk végre. Reakcióközegként előnyösen nyíltláncú vagy gyűrűs éterek (előnyösen tetrahidrofurán), adott esetben halogénezett aromás szénhidrogéneket vagy halogénezett alifás szénhidrogéneket alkalmazhatunk. A reakciót kb. $-20\text{ }^\circ\text{C}$ és kb. $50\text{ }^\circ\text{C}$ közötti hőmérsékleten, előnyösen kb. $0\text{ }^\circ\text{C}$ és szobahőmérséklet között hajtjuk végre.

A (IIb) általános képletű vegyületekbe különböző körülmények között vihetjük be az R^3 csoportot. Így pl. eljárhatunk oly módon, hogy a (IIb) általános képletű vegyületet

előbb alkálifém-hidriddel (előnyösen nátrium-hidrid) kezeljük, majd valamely R^3-L általános képletű vegyülettel reagáltatjuk (ahol R^3 jelentése a korábbiakban megadott, kivéve a hidrogénatomot, aril- vagy heteroaril-csoportot és L jelentése kilépő csoport, pl. halogénatom, metánszulfonát, trifluor-metánszulfonát-csoport stb.). Az N-helyettesítést előnyösen az alkalmazott reakciókörülmények között inert oldószerben végezzük el. Reakcióközegként előnyösen valamely formamidot (különösen N-metil-pirrolidinon vagy dimetil-formamid), nyíltlancú vagy gyűrűs étert vagy adott esetben halogénezett aromás szénhidrogént alkalmazhatunk. A reakciót kb. $50\text{ }^\circ\text{C}$ és kb. $200\text{ }^\circ\text{C}$ közötti hőmérsékleten, előnyösen kb. $50\text{ }^\circ\text{C}$ és kb. $150\text{ }^\circ\text{C}$ között hajtjuk végre. Az alkilezést alternatív módon szervesetlen bázissal (pl. kálium-karbonát) valamely formamid-típusú oldószerben (pl. N-metil-pirrolidinon) kb. $0\text{ }^\circ\text{C}$ és kb. $25\text{ }^\circ\text{C}$ közötti hőmérsékleten is elvégezhetjük.

Alternatív és előnyös módszer szerint az R^3 csoportot a pirimidinon-nitrogén Mitsunobu-reakcióban történő alkilezésével visszük be. Ennél a módszernél a (IIb) általános képletű vegyületet az R^3-OH általános képletű alkohollal, pl. trifenil-foszfín és dietil-azodikarboxilát vagy difenil-piridil-foszfín és tercier butil-azodikarboxilát jelenlétében reagáltatjuk [lásd: *Tetrahedron Lett.*, **40**, 4497-4500 (1999)]. Az alkilezést előnyösen az alkalmazott reakciókörülmények között inert oldószerben végezzük el. Reakcióközegként előnyösen nyíltlancú vagy gyűrűs étereket alkalmazhatunk. A reakciót kb. $-20\text{ }^\circ\text{C}$ és kb. $100\text{ }^\circ\text{C}$ közötti hőmérsékleten hajtjuk végre; előnyösen kb. $0\text{ }^\circ\text{C}$ és kb. $30\text{ }^\circ\text{C}$ között (vagy szobahőmérsékleten) dolgozhatunk. A többi alkilezési módszerhez hasonlóan előnyösen primer- vagy szekunder alkoholokat alkalmazhatunk.

Az R^3 csoport bevitele után az oxidációs és lecserélési lépést (az R^1R^4N - csoport bevételéhez) az 1. reakciósémán leírt módon végezzük el és ily módon a kívánt (I) általános képletű vegyületeket kapjuk.

A találmányunk tárgyát képező eljárás másik változata szerint az alkilezési és lecserélési lépés sorrendjét megcseréljük - azaz az R^3 -csoportot és a $-NR^1R^4$ - csoportot más sorrendben visszük be. Az eljárást a 3. reakciósémán tüntetjük fel.

A 3. reakcióséma első lépése szerint a (IIa) általános képletű vegyületet (IIb) általános képletű vegyületté ciklizáljuk. A gyűrűzárást a 2. reakcióséma kapcsán leírtak szerint végezzük el. A (IIb) általános képletű vegyületnek a (IIIa) általános képletű vegyületté történő oxidációja után a soronkövetkező lecserélési és alkilezési lépések kiindulási anyagaként szolgáló templátot kapunk. A (IIIa) általános képletű vegyületet a korábbiakban leírt körülmények között valamely R^1-NH_2 általános képletű aminnal reagáltatjuk, majd a kapott (IIIb) általános képletű vegyületet valamely R^3-L általános képletű vegyülettel (ahol L jelentése a korábbiakban megadott) vagy R^3-OH általános képletű alkohollal Mitsunobu-reakcióban reagáltatunk. Ekkor a kívánt (I) általános képletű vegyületet kapjuk.

A 4. reakciósémán az (I) általános képletű vegyületek alternatív előállítását tüntetjük fel.

Az 1. és 4. reakcióséma szerint kiindulási anyagként felhasznált (Ia) általános képletű vegyületek a kereskedelmi forgalomban beszerezhetők. Az (Ia) általános képletű vegyületet megfelelő aminálószerrel vagy nukleofillel, az 1. reakciósémán feltüntetett módon reagáltatva (Ib) általános képletű vegyületet kapunk.

Az (Ib) általános képletű vegyületet valamely helyettesített vagy helyettesítetlen fenil-izocianáttal reagáltatjuk és így módon (IVa) általános képletű amid-vegyületet kapunk. A reakciót inert szerves oldószerben (előnyösen aromás szénhidrogének, mint pl. toluol vagy xilolok) kb. $0^\circ C$ és kb. $150^\circ C$ közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

A következő lépésben a (IVa) általános képletű vegyületet (IVb) általános képletű alkohollá redukáljuk. A redukciót lítium-alumínium-hidrid felhasználásával, az irodalomból ismert módon hajtjuk végre. Így pl. inert szerves oldószerben (pl. nyíltláncú vagy gyűrűs éterek, különösen tetrahidrofurán) kb. $-60^\circ C$ és kb. $90^\circ C$ közötti hőmérsékleten, előnyösen kb. $-20^\circ C$ és szobahőmérséklet között dolgozhatunk.



A (IVb) általános képletű képletű alkoholt valamely halogénezőszerezrel hozzuk reakcióba. Ennek során (IVc) általános képletű vegyületet kapunk (ahol X jelentése bróm-, klór- vagy jódatom, előnyösen brómatom). Bár számos halogénező módszert alkalmazhatunk [lásd: *Advanced Organic Chemistry*, 4. kiadás, March, John Wiley & Sons, New York (1992)]. A reakciót előnyösen foszfor-tribromid vagy foszfor-pentaklorid felhasználásával végezhetjük el és a megfelelő bróm- illetve klór-vegyületet kapjuk. A reakciót előnyösen az alkalmazott reakciókörülmények között inert szerves oldószerben végezzük el. Reakcióközegként előnyösen nyíltlancú vagy gyűrűs étereket (előnyösen tetrahidrofurán) vagy halogénezett alifás szénhidrogéneket alkalmazhatunk. A reakciót kb. 0°C és kb. 60°C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

A (IVc) általános képletű vegyületek gyűrűzárásával (IVd) általános képletű biciklikus nitrogén heterociklusokat kapunk. A gyűrűzárást bázis (előnyösen hexametil-diszilazán) jelenlétében végezhetjük el. Általában az alkalmazott reakciókörülmények között inert oldószer jelenlétében dolgozhatunk. Reakcióközegként előnyösen dipoláros szerves oldószereket (pl. 1-metil-2-pirrolidinon, N,N-dimetil-formamid vagy N,N-dimetil-acetamid vagy dimetil-szulfoxid) alkalmazhatunk. A reakciót kb. 10°C és kb. 200°C közötti hőmérsékleten kb. 1-50 órán át végezzük. A reakcióelegyet előnyösen kb. 1-10 órán át kb. 60°C és kb. 150°C közötti hőmérsékleten hevítjük.

A kapott (Id) általános képletű vegyületet valamely oxidálószerrel (pl. N-klór-szukcinimid vagy klór és víz) és $\text{R}^1\text{R}^4\text{-NH}$ általános képletű aminnal reagáltatva az (A) általános képletű szulfoxid közbenső termékeken keresztül a kívánt (I) általános képletű vegyületeket kapjuk. Az in situ oxidációs/lecserélési reakciót az alkalmazott reakciókörülmények között inert oldószer jelenlétében végezzük el. Reakcióközegként előnyösen dipoláros aprotikus oldószereket (pl. 1-metil-2-pirrolidinon, N,N-dimetil-formamid vagy tetrahidrofurán) alkalmazhatunk. A reakciót kb. 0°C és kb. 120°C közötti hőmérsékleten, előnyösen szobahőmérséklet körül hajthatjuk végre.

A szakember számára nyilvánvaló, hogy a fenti reakciósémákon feltüntetett eljárásokon bizonyos módosítások is elvégezhetők, amelyek szintén találmányunk oltalmi körébe tartoznak. Így pl. bizonyos reakciókörülmények között reakcióba lépő funkcionális csoportokat megvédünk, majd a védőcsoportot eltávolítjuk.

Találmányunk tárgya továbbá valamely (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag alkalmas sóját tartalmazó gyógyászati készítmények.

Az (I) általános képletű vegyületeket és a bázikus (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag alkalmas sóit a gyógyászatban megfelelő gyógyászati készítmények alakjában alkalmazhatjuk. A gyógyászati készítményeket enterálisan (pl. orálisan, előnyösen tabletták, bevonatos tabletták, drazsék, kemény- és lágyzselatinkapszulák, oldatok, emulziók vagy szuszpenziók alakjában), nazálisan (pl. orrspray formájában), rektálisan (pl. kúpok for-májában) vagy parenterálisan (pl. injekciós oldatok alakjában) adagolhatjuk.

A találmány szerinti gyógyászati készítményeket az (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászatilag alkalmas sója és inert, szervetlen vagy szerves hordozóanyagok összekeverésével állíthatjuk elő. A tabletták, bevonatos tabletták, drazsék és keményzselatinkapszulák készítésénél hordozóanyagként pl. laktózt, kukoricakeményítőt vagy származékait, talkumot, sztearinsavat vagy sóit stb. alkalmazhatunk. A lágyzselatinkapszulák hordozóanyagként pl. növényi olajokat, viaszokat, zsírokat, félszilárd és folyékony polioloikat stb. tartalmazhatnak; a lágyzselatinkapszulák azonban - a hatóanyag tulajdonságaitól függően - általában hordozóanyag nélkül előállíthatók. Az oldatok és szirupok hordozóanyagként pl. vizet, polioloikat, szacharózt, invert cukrot, glükózt stb. tartalmazhatnak. A kúpok készítésénél hordozóanyagként pl. természetes vagy keményítetett olajokat, viaszokat, zsírokat, féligfolyékony vagy folyékony polioloikat stb. alkalmazhatunk.

A gyógyászati készítmények továbbá tartósító-, szolubilizáló-, stabilizáló-, nedvesítő-, emulgeáló-, édesítőszeret, ízesítőanyagokat, színezőanyagokat, az ozmózis nyomás

megváltoztatására szolgáló sókat, puffereket, maszkírozóanyagokat vagy antioxidánsokat tartalmazhatnak. A találmány szerinti gyógyászati készítmények az (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászati alkalmas sója mellett további gyógyászati hatóanyagokat is tartalmazhatnak.

Találmányunk tárgya továbbá ennek megfelelően valamely (I) általános képletű vegyületet, vagy valamely bázikus (I) általános képletű vegyület savval képezett sóját és megfelelő gyógyászati hordozóanyagot tartalmazó gyógyászati készítmény.

Találmányunk tárgya továbbá eljárás gyógyászati készítmények előállítására, oly módon, hogy egy vagy több (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászati alkalmas sóját megfelelő inert gyógyászati hordozóanyaggal és kívánt esetben egy vagy több további gyógyászati hatóanyaggal összekeverünk és galenikus formára hozunk.

Az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászati alkalmas sóik különösen gyulladásgátló hatóanyagként vagy transzplantációs műtétek után a kilökődési reakciót megelőzésére alkalmazhatók. A hatóanyag dózis tág határokon belül változhat és természetesen mindenkor az adott eset körülményeitől függ. A napi dózis általában kb. 0,1 mg/kg és kb. 100 mg/kg közötti érték, előnyösen kb. 0,5 mg/kg és kb. 5 mg/kg közötti érték. A napi dózist egyszerre vagy több részletben adhatjuk be. A dózis adott esetben a megadott tartomány felső értékét túllépheti.

Találmányunk tárgya továbbá az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászati alkalmas sóik felhasználása gyógyászati készítmények előállítására, különösen gyulladásgátló, immunológiai, onkológiai, bronchopulmonáris, dermatológiai és kardiovaszkuláris rendellenességek kezelésére vagy megelőzésére, valamint asztma, központi idegrendszeri rendellenességek vagy diabetikus komplikációk kezelésére, továbbá transzplantációs sebészi beavatkozás után a kilökődési reakciók megelőzésére felhasználható gyógyászati készítmények előállítására.

Az (I) általános képletű vegyületeket nem-korlátozó jelleggel emberen vagy más emlősön minden olyan rendellenesség vagy betegségállapot kezelésére felhasználhatjuk, amelyet a TNF és/vagy IL-1 vagy p38 kináz túlzott mértékű vagy szabályozatlan termelése súlyosbít vagy okoz. Találmányunk tárgya ennek megfelelően, eljárás citokinok által közvetített betegségek kezelésére oly módon, hogy a kezelésre rászoruló betegnek hatékony mennyiségben valamely (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag alkalmas sóját vagy tautomerjét adunk be.

Az (I) általános képletű vegyületek közelebbről az alábbi betegségek kezelésére alkalmazhatók: Crohn-féle betegség, ingerléses bélszindróma, felnőtt légzésdepressziós szindróma, krónikus elzáródásos tüdőbetegség, oszteoporosis vagy Alzheimer-betegség. Az (I) általános képletű vegyületek nem-korlátozó jelleggel gyulladások kezelésére és lázcsillapító szerként alkalmazhatók. A találmány szerinti vegyületek továbbá arthritis - beleértve, de nem korlátozva - a reumatoid arthritis, spondyloartropaties, köszvényes arthritis, osteoarthritis, szisztémás lupus erythematosus és fiatalkori arthritis, arthritis és más arthritikus állapotok kezelésére alkalmazhatók. A találmány szerinti vegyületek továbbá tüdőrendellenességek vagy tüdőgyulladás - beleértve a felnőtt légzési depresszió szindrómát, a tüdősarcooidosist, asztmát, szilikózist és krónikus tüdőgyulladást - kezelésére alkalmazhatók. A találmány szerinti vegyületek további vírusos és baktériumos fertőzések, beleértve a szepszist, széptikus sokkot, gram-negatív szepszist, maláriát, meningitist, gyulladás vagy rosszindulatú fertőzés után bekövetkező cachexiát, AIDS után bekövetkező szekunder cachexiát, AIDS, ARC (AIDS-el összefüggő komplex), tüdőgyulladás és herpes vírus kezelésére alkalmazhatók. A találmány szerinti vegyületek továbbá csontfelszívódásos betegségek, pl. osteoporosis, endotoxikus sokk, sokk-szindróma okozta toxikus sokk, reperfüziós sérülés, autoimmun betegségek, pl. "graft vs. gazdaszervezet reakció" és allograft reakciók, kardiovaszkuláris betegségek, pl. atheroszklerózis, trombózis, szívelégtelenség és kardiális reperfüziós sérülések, renális reperfüziós sérülés, májbetegség és nephritis és fertőzés okozta myalgia kezelésére alkalmazhatók.

A találmány szerinti vegyületek továbbá influenza, szklerózis multiplex, rák, diabétesz, szisztémás lupus erthrematosus (SLE), bőrrel összefüggő állapotok, pl. psoriasis, ekcéma, égések, dermatitis, keloidképződés és hegszövetképződés kezelésére alkalmazhatók. A találmány szerinti vegyületek továbbá gasztrointesztinális állapotok, pl. gyulladáshoz vezető bélbetegség, Crohn-féle betegség, gastritis, ingerléses bélszindróma és fekélyes colitis kezelésére alkalmazhatók. A találmány szerinti vegyületek továbbá szembetegségek, pl. retinitis, retionopátia, uveitis, okuláris fotofóbia és a szemszövet akut sérülései kezelésére alkalmazhatók. A találmány szerinti vegyületek továbbá angiogenesis, pl. neoplázia; metastasis; oftalmológiai állapotok, pl. korneális graft kilökődés, okuláris neovaszularizáció, retinális neovaszularizáció, pl. sérülést vagy fertőzést követő neovaszularizáció, diabéteszes retinopátia, retrolentális fibroplázia és neovaszularis glaukoma; fekélyes betegségek, pl. gyomorfekély; patológiai, azonban nem rosszindulatú állapotok, pl. hemaginomas, mint pl. ifjúkori hemaginomas, az orrgarat angiofibromája és a csontok avaszkularis nekrozisa; diabéteszes nefropátia és kardiomiopátia; és a női reprodukciós rendszer rendellenességei, pl. endometriosis kezelésére alkalmazhatók. A találmány szerinti vegyületek továbbá a ciklooxygenáz-2 képzését megakadályozhatják és ezért várhatóan rák - különösen vastagbélrák - megelőzésére és kezelésére alkalmazhatók. A találmány szerinti vegyületek várhatóan az Alzheimer-betegség kezelésére és megelőzésére alkalmazhatók.

A találmány szerinti vegyületek a humán gyógyászaton kívül az állatgyógyászatban is alkalmazhatók, pl. háziállatok, exotikus állatok és a farmon élő állatok, pl. emlősök, rágcsálók kezelésénél. A találmány szerinti vegyületek különösen lovak, kutyák és macskák kezelésénél nyerhetnek felhasználást.

A találmány szerinti vegyületeket továbbá több gyógyászati hatóanyaggal együtt végzett közös terápiában is alkalmazhatjuk, szokásos gyulladásgátló szerek részleges vagy teljes helyettesítésére. Így az (I) általános képletű vegyületeket szteroidokkal, ciklooxygenáz-2-gátlókkal, nem-szteroid gyulladásgátlókkal, DMARDS-szerekkel, immunosuppresszív hatóanyagokkal, 5-lipoxigenáz-gátlókkal, LTB₄-antagonistákkal és

LTA₄-hidroláz-inhibitorokkal együtt alkalmazhatjuk.

A "TNF által közvetített rendellenesség" kifejezésen minden olyan rendellenesség és betegségállapot értendő, amelyben TNF szerepet játszik, és pedig vagy a TNF vagy pedig a TNF által felszabadított más monokinek (pl. de nem korlátozva IL-1, IL-6 vagy IL-8) ellenőrzése útján. Így pl. "TNF által közvetített rendellenességnek" tekintünk egy olyan betegségállapotot, amelynek az IL-1 a fő komponense, amelynek a termelését vagy működését a TNF-re adott válasz súlyosbítja vagy választja ki.

A "p38 által közvetített rendellenesség" kifejezésen minden olyan rendellenességet és betegségállapotot értünk, amelyben p38 szerepet játszik, akár a p38, akár a p38 által felszabadított más faktor (pl. de nem korlátozva IL-1, IL-6 vagy IL-8) ellenőrzése révén. Így pl. a "p38 által közvetített rendellenességnek" tekintünk egy olyan betegségállapotot, amelyben az IL-1 a fő komponense, amelynek a termelését vagy hatását a p38-ra adott válasz súlyosbítja vagy választja ki.

Mint hogy a TNF- β és a TNF- α (más néven cachectin) között szoros szerkezeti homológia áll fenn, és mindkét anyag hasonló biológiai válaszokat vált ki, valamint mindkettő ugyan-ahhoz a celluláris receptorhoz kötődik, a találmány szerinti vegyületek mind a TNF- α mind a TNF- β szintézisét gátolják. Ezért a fenti két anyagot a jelen szabadalmi leírásban közösen "TNF"-nek jelöljük, feltéve, hogy mást kifejezetten nem közlünk.

Találmányunk további részleteit az alábbi példákban ismertetjük anélkül, hogy a találmányt a példákra korlátoznánk.



Példák

A példákban megadott valamennyi hőmérséklet °C-ban értendő, feltéve, hogy mást nem közlünk. A műveleteket szobahőmérsékleten hajtjuk végre (általában 18-25 °C-on). Az oldószereket forgóbepárlóban, vákuumban (általában 4,5-30 Hgmm), 60 °C-ig terjedő fürdőhőmérsékleten távolítjuk el. A reakciókat általában vékonyrétegkromatográfiás úton követjük nyomon. A megadott reakcióértékek csupán példálódzó jellegűek. Az olvadáspontok korrigálatlan értékek. A termékek ¹H-NMR és/vagy mikroanalitikai eredményeknek megfelelnek. A kitermelések csupán példálódzó jellegűek.

A példákban az alábbi rövidítéseket alkalmazzuk:

DEAD = dietil-azodikarboxilát

DIAD = diizopropil-azodikarboxilát

DMPU = 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinon.

1. példa

A (VI) képletű 3-(2,6-diklór-fenil)-7-metánszulfonil-1-metil-3,4-dihidro-pirimido-[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítása etil-4-klór-2-(metil-tio)-pirimidin-5-karboxilátból

1.1. Az etil-4-(metil-amino)-2-(metil-tio)-pirimidin-5-karboxilát előállítását az 5. reakciósémán tüntetjük fel.

20 g (86 millimól) etil-4-klór-2-(metil-tio)-pirimidin-5-karboxilát (Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wisconsin, USA) 250 ml diklór-metánnal képezett oldatát 0 °C-ra hűtjük és lassan 35 ml (281 millimól) 33 %-os etanolos metil-amin-oldatot adunk hozzá. A reakcióelegyet 30 percen át keverjük, 150 ml vizet adunk hozzá és a fázisokat szétválasztjuk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. Fehér szilárd anyag alakjában 19 g etil-4-(metil-amino)-2-(metil-tio)-pirimidin-5-karboxilátot kapunk. Kitermelés 97 %.

1.2. A 4-(metil-amino)-2-(metil-tio)-pirimidin-5-metanol előállítását a 6. reakciósémán tüntetjük fel.

9 g (237 millimól) lítium-alumínium-hidridet 300 ml vízmentes tetrahidrofuránban keverünk, 34 g (143 millimól) etil-4-(metil-amino)-2-(metil-tio)-pirimidin-5-karboxilát 300 ml vízmentes tetrahidrofuránnal képezett oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegyet 15 percen át állni hagyjuk, jéggel lehűtjük, óvatosan 18 ml vizet, majd 36 ml 2 mólos nátrium-hidroxid oldatot, végül 48 ml vizet csepegtetünk hozzá. A kapott szuszpenziót szobahőmérsékleten 17 órán át keverjük és szűrjük. A szűrőn levő maradékot 2x100 ml etil-acetáttal mossuk. A mosófolyadékokkal egyesített szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot 200 ml 2:1 arányú diklór-metán/hexán elegyben szuszpendáljuk, a szilárd anyagot leszűrjük és szárítjuk. Sárga szilárd anyag alakjában 23,5 g 4-(metil-amino)-2-(metil-tio)-pirimidin-5-metanol-t kapunk. Kitermelés 86 %.

1.3. A 4-(metil-amino)-2-(metil-tio)-pirimidin-5-karboxaldehid előállítását a 7. reakciósémán tüntetjük fel.

20 g (108 millimól) 4-(metil-amino)-2-(metil-tio)-pirimidin-5-metanol és 1 liter diklór-metán oldatához keverés közben 87 g (1 mól) mangán-dioxidot adunk. A képződő szuszpenziót 24 órán át keverjük, majd szűrési segédanyaggal szűrjük. A szűrőn levő maradékot 100 ml diklór-metánnal mossuk. A mosófolyadékokkal egyesített szűrletet vákuumban bepároljuk. Fehér szilárd anyag alakjában 15,8 g 4-(metil-amino)-2-(metil-tio)-pirimidin-5-karboxaldehidet kapunk. Kitermelés 80 %.

1.4. Az 5-(2,6-diklór-fenil)-aminometil-4-(metil-amino)-2-(metil-tio)-pirimidin előállítását a 8. reakciósémán tüntetjük fel.

6 g (32,8 millimól) 4-(metil-amino)-2-(metil-tio)-pirimidin-5-karboxaldehid, 5,5 g (33,9 millimól) 2,6-diklór-anilin és 1 g (5,3 millimól) 4-toluol-szulfonsav 70 ml toluóllal ké-

pezett elegyét a víz azeotrop eltávolítása közben 17 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegyet vákuumban kb. 10 ml-re bepároljuk és 120 ml etanolt adunk hozzá. A képződő szuszpenziót 6,2 g (160 millimól) nátrium-borohidrid pellett hozzáadása után 15 percen át 75 °C-on melegítjük. A reakcióelegyet további 15 percen át keverjük és szobahőmérsékletre hűtjük. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot 200 ml 2 mólos nátrium-hidroxid oldat és 200 ml etil-acetát elegyében egy órán át keverjük. A fázisokat szétválasztjuk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. Flash-kromatográfálás és 3:7 arányú dietil-éter/hexán eleggyel végzett eluálás után fehér szilárd anyag alakjában 5,2 g 5-(2,6-diklór-fenil)-aminometil-4-(metil-amino)-2-(metil-tio)-pirimidint kapunk. Kitermelés 48 %.

1.5. A 3-(2,6-diklór-fenil)-7-(metil-tio)-1-metil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását a 9. reakciósémán tüntetjük fel.

12 ml (23 millimól) 20 %-os toluolos foszgén-oldat 100 ml tetrahydrofuránnal képezett oldatához keverés és jéghűtés közben 5 g (15,2 millimól) 5-(2,6-diklór-fenil)-aminometil-4-(metil-amino)-2-(metil-tio)-pirimidin és 4 ml (29 millimól) trietil-amin 80 ml tetrahydrofuránnal képezett oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet egy órán át keverjük, majd 100 ml telített vizes ammónium-klorid oldatot adunk hozzá és a fázisokat szétválasztjuk. A vizes fázist 100 ml tetrahydrofuránnal extraháljuk. Az egyesített szerves oldatokat magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. Fehér szilárd anyag alakjában 4,8 g 3-(2,6-diklór-fenil)-7-(metil-tio)-1-metil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont (1.1. szulfid) kapunk. Kitermelés 89 %.

1.6. A 3-(2,6-diklór-fenil)-7-metánszulfonil-1-metil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását a 10. reakciósémán tüntetjük fel.

5 g (14,1 millimól) 3-(2,6-diklór-fenil)-7-(metil-tio)-1-metil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on 200 ml diklór-metánnal képezett oldatát jéggel lehűtjük és

10 g (28,9 millimól) 3-klór-perbenzoesavat adunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 17 órán át keverjük, majd 2 ml dimetil-szulfoxidot adunk hozzá és 10 percen át állni hagyjuk. Az elegyhez 100 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldatot adunk és a fázisokat szétválasztjuk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. Fehér szilárd anyag alakjában 5 g 3-(2,6-diklór-fenil)-7-metánszulfonil-1-metil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont kapunk (1.2. szulfon). Kitermelés 92 %.

A (VII) képletű hasonló szerkezetű 3-(2-klór-fenil)-7-metánszulfonil-1-metil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont (1.3. szulfon) oly módon állítjuk elő, hogy a fenti 1.4. lépésnél 2,6-diklór-anilin helyett 2-klór-anilint alkalmazunk.

Hasonlóképpen, a (VIII) képletű 7-metánszulfonil-3-orto-tolil-1-metil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont (1.4. szulfon) oly módon állítjuk elő, hogy az 1.4. lépésnél 2,6-diklór-anilin helyett o-toluidint alkalmazunk.

2. példa

1-7. vegyület

Ebben a példában a 3-(2-klór-fenil)-7-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil-amino)-1-metil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be. A lecserélési reakciót oldószer nélkül végezzük el. Az eljárást a 11. reakciósémán tüntetjük fel.

0,200 g (0,57 millimól) 1.3 szulfont 0,11 ml (1,2 millimól) 2-amino-2-metil-1-propanollal elegyítünk. A reakcióelegyet egy órán át 100-110 °C-on hevítjük, majd szobahőmérsékletre hűtjük. A maradékot szilikagél-oszlopon végzett kromatografálással és 25:15 arányú hexán/acetone eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. Az oszlopról nyert, a terméket tartalmazó frakciókat összegyűjtjük és vákuumban bepároljuk. A visszamaradó olajat etil-acetátban újra oldjuk. Ezután 1,0 ekvivalens 1,0 mólos dietil-éteres hidrogén-kloridot adunk hozzá, a kiváló sót szűrjük és szárítjuk. 0,150 g 3-(2-klór-fenil)-7-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil-amino)-1-metil-3,4-dihidro-pirimido-

[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on-hidroklorid-sót kapunk.

A 2-amino-2-metil-1-propanol helyett a megfelelő R^1R^4NH általános képletű amint alkalmazva az 1-3. Táblázatban felsorolt további vegyületeket állítjuk elő.

3. példa

1-13 vegyület

Ebben a példában a 3-(2-klór-fenil)-7-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(hidroxi-metil)-propil-amino]-1-metil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be. Az eljárást a 12. reakciósémán tüntetjük fel.

0,800 g (2,27 millimól) 1.3 szulfonát 3 ml 2-(metoxi-etil)-éterrel és 0,480 g (4,56 millimól) D-allotreoninollal [(2R,3S)-2-amino-3-hidroxi-butanol] elegyítünk. A reakcióelegyet $100\text{ }^\circ\text{C}$ -on egy órán át hevítjük, majd a hőmérsékletet a reakció teljessé tétele céljából $130\text{ }^\circ\text{C}$ -ra emeljük. A reakció 30 perc elteltével teljessé válik. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagél-oszlopon végzett kromatografálással és 70:5:1 arányú diklór-metán/metanol/izopropil-amin-eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. Az oszlopról nyert, a terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük és bepároljuk. Az olajszerű maradékot etil-acetátban oldjuk, majd 1,0 ekvivalens 1,0 mólos dietil-éteres hidrogén-kloridot adunk hozzá. A kiváló sót szűrjük és szárítjuk. 0,448 g 3-(2-klór-fenil)-7-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(hidroxi-metil)-propil-amino]-1-metil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on-hidroklorid-sót kapunk.

A fenti eljárásnál D-allotreoninol helyett a megfelelő R^1R^4NH általános képletű amint alkalmazva az 1-3. Táblázatban felsorolt további vegyületeket állítunk elő.

4. példa

1-2 vegyület

Ebben a példában a 3-(2-klór-fenil)-7-(2-hidroxi-1-metil-etil-amino)-1-metil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be. Az eljárást a 13. reakciósémán tüntetjük fel.

0,200 g (0,57 millimól) 1.3 szulfont 0,09 ml (1,13 millimól) D,L-2-amino-1-propanollal elegyítünk. A reakcióelegyet 30 percen át 100-110 °C-on keverjük, majd szobahőmérsékletre hűtjük. Az elegyet szilikagél-oszlopon végzett kromatografálással és 9:1 arányú diklór-metán/metanol eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. Az oszlopról nyert terméktartalmú frakciókat összegyűjtjük és vákuumban bepároljuk. A visszamaradó olajat etil-acetátban újra oldjuk. Ezután 1,0 ekvivalens 1,0 mólos dietil-éteres hidrogén-kloridot adunk hozzá, a kiváló sót szűrjük és szárítjuk. 0,142 g 3-(2-klór-fenil)-7-(2-hidroxi-1-metil-etil-amino)-1-metil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on-hidroklorid-sót kapunk.

5. példa

1-3 vegyület

Ebben a példában a 3-(2-klór-fenil)-7-(2-hidroxi-propil-amino)-1-metil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be. Az eljárás a 14. reakciósémán tüntetjük fel.

0,200 g (0,57 millimól) 1.3 szulfont 0,09 ml (1,17 millimól) 1-amino-2-propanollal elegyítünk. A reakcióelegyet 100-110 °C-on 30 percen át hevítjük, majd szobahőmérsékletre hűtjük. Az elegyet szilikagél-oszlopon végzett kromatografálással és 9:1 arányú diklór-metán/metanol eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. Az oszlopról nyert terméktartalmú frakciókat egyesítjük és vákuumban bepároljuk. A visszamaradó olajat etil-acetátban újra oldjuk, majd 1,0 ekvivalens 1,0 mólos dietil-éteres hidrogén-kloridot adunk hozzá. A kiváló sót szűrjük és szárítjuk. 0,165 g 3-(2-klór-fenil)-7-(2-hidroxi-propil-amino)-1-metil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on-

-hidroklorid-sót kapunk.

6. példa

3-28 vegyület

Ebben a példában a 3-(2-klór-fenil)-7-(2,3-dihidroxi-1,1-dimetil-propil-amino)-1-metil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be. Az eljárást a 15. reakciósémán tüntetjük fel.

3-Amino-3-metil-bután-1,2-diol előállítása

20 ml (0,2 mól) 3-metil-2-butén-1-ol és 800 ml víz oldatához 42,5 g (0,5 mól) nátrium-hidrogén-karbonátot adunk. Az oldatot 5 °C-ra hűtjük, majd egy óra alatt részletekben 54 g (0,22 mól) 3-klór-perbenzoesavat adunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 12 órán át keverjük, majd nátrium-kloriddal telítjük és diklór-metánnal extraháljuk. A fázisokat szétválasztjuk, a szerves réteget kálium-karbonát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot flash-kromatográfiával és 2:1 arányú hexán/etil-acetát eleggyel végzett eluálással tisztítjuk. Olaj alakjában (3,3-dimetil-oxiranyl)-metanolt kapunk.

10 g (98 millimól) (3,3-dimetil-oxiranyl)-metanol 735 ml diklór-metánnal képezett oldatát 50 ml (169,4 millimól) titánium-izopropilát és 100 ml diklór-metán oldatával, valamint 40,6 ml (235 millimól) amino-difenil-metán 100 ml diklór-metánnal képezett oldatával elegyítjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 48 órán át keverjük, 10 %-os konyhasó-oldatban képezett nátrium-hidroxid oldatot adunk hozzá, a szuszpenziót további 12 órán át keverjük, szűrjük és 0,2 mólos sósavval mossuk. A fázisokat szétválasztjuk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiás úton 4:1 arányú hexán/etil-acetát eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. 5,1 g 3-(benzhidril-amino)-3-metil-bután-1,2-diólt kapunk.

5,1 g (17,9 millimól) 3-(benzhidril-amino)-3-metil-bután-1,2-diol és 1,2 g palládium-

-hidroxid 25 ml metanollal képezett elegyét hidrogén-atmoszférában Par berendezésben 49 psi nyomáson 18 órán át rázatjuk. A szuszpenziót szűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot hexánban szuszpendáljuk, két órán át keverjük, majd a hexános réteget dekantáljuk. A maradékot bepároljuk. 1,74 g 3-amino-3-metil-1,2-bután-diolt kapunk.

3-(2-Klór-fenil)-7-(2,3-dihidroxi-1,1-dimetil-propil-amino)-1-metil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítása

700 mg (1,7 millimól) 1.3 szulfont 500 mg (2,1 millimól) 3-amino-3-metil-1,2-bután-diollal és 2 ml 2-metoxi-etil-éterrel elegyítünk. A reakcióelegyet 100 °C-on 6 órán át keverjük, majd szobahőmérsékletre hűtjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk és 99:1 arányú diklór-metán/metanol eleggyel eluáljuk. Az oszlopról nyert terméktartalmú frakciókat egyesítjük és vákuumban bepároljuk. Az olajos maradékot etil-acetátban újra oldjuk, majd 1,0 ekvivalens 2,0 mólos dietil-éteres hidrogén-kloridot adunk hozzá. A kiváló sót szűrjük és szárítjuk. 256 mg 3-(2-klór-fenil)-7-(2,3-dihidroxi-1,1-dimetil-propil-amino)-1-metil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on-hidroklorid-sót kapunk.

7. példa

3-43 vegyület

Ebben a példában a 3-(2-klór-fenil)-7-[(1-hidroxi-metil-ciklohexil)-amino]-1-metil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be. Az eljárást a 16. reakciósémán tüntetjük fel.

500 mg (1,2 millimól) 1.3 szulfont 602 mg (4,6 millimól) 1-amino-1-ciklohexán-metanollal [előállítás: *J. Med. Chem.*, **9**(6), 911-921 (1966)] és 1 ml 1-metil-2-pirrolidinonnal elegyítünk. A reakcióelegyet 120 °C-on 3 órán át keverjük, majd szobahőmérsékletre hűtjük. A maradékot szilikagél-oszlopon kromatografáljuk és 98:2 arányú diklór-metán/metanol eleggyel eluáljuk. Az oszlopról nyert terméktartalmú frakciókat egyesítjük és vákuumban bepároljuk. Az olajos maradékot etil-acetátban újra oldjuk, majd 2,0



ekvivalens 2,0 mólos dietil-éteres hidrogén-kloridot adunk hozzá. A kiváló sót szűrjük és szárítjuk. 328 mg 3-(2-klór-fenil)-7-[(1-hidroxi-metil-ciklohexil)-amino]-1-metil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on-hidroklorid-sót kapunk.

8. példa

3-45 vegyület

Ebben a példában a 3-(2-klór-fenil)-7-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il-amino)-1-metil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be. Az eljárást a 17. reakciósémán tüntetjük fel.

1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-8-il-amin előállítása

50,3 g (322,1 millimól) 1,4-dioxaspiro[4.5]dekán-8-on és 89,5 g (100,3 millimól) hidroxil-amin-hidroklorid 405 ml vízzel képezett elegyéhez részletekben 102,4 g (966,2 millimól) nátrium-karbonátot adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 40 percen át keverjük, majd etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist konyhasó-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. 68,2 g nyers 1,4-dioxaspiro[4.5]dekán-8-on-oximot kapunk.

68 g (400 millimól) 1,4-dioxaspiro[4.5]dekán-8-on-oxim 200 ml etanollal képezett oldatához Raney-nikkel adunk 52 ml etanollal képezett szuszpenzió formájában. Az elegyet 50 psi hidrogén-nyomáson 18 órán át rázatjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. 57,5 g 1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il-amint kapunk.

3-(2-klór-fenil)-7-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il-amino)-1-metil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on

3,6 g (10 millimól) 1.3 szulfont 20 ml 1-metil-2-pirrolidinonban 6,4 g (41 millimól) 1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il-aminnal reagáltatunk. A reakcióelegyet 100 °C-on 5 órán át hevítjük, szobahőmérsékletre hűtjük, majd etil-acetáttal és vízzel hígítjuk. A fázisokat szétválasztjuk, a szerves rétegeket vízzel és konyhasó-oldattal mossuk, nátrium-

-szulfát felett szárítjuk, vákuumban bepároljuk és szilikagél-oszlopon végzett kromatografálással, 0,5 % ammónium-hidroxid-tartalmú etil-acetáttal végrehajtott eluálással tisztítjuk. Az oszlopról nyert terméktartalmú frakciókat egyesítjük és vákuumban bepároljuk. Csaknem fehér szilárd anyag alakjában 1,3 g 3-(2-klór-fenil)-7-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il-amino)-1-metil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont kapunk.

9. példa

3-47 vegyület

Ebben a példában a 3-(2-klór-fenil)-7-[3-(hidroxi-metil)-3-metil-1,5-dioxaspiro[5.5]undec-9-il-amino]-1-metil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be. Az eljárást a 18. reakciósémán tüntetjük fel.

0,30 g (0,70 millimól) 3-(2-klór-fenil)-7-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il-amino)-1-metil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on (a 8. példában leírt módon állítjuk elő), 0,17 g (0,91 millimól) p-toluolszulfonsav-monohidrát és 0,84 g (7,0 millimól) 1,1,1-trisz-(hidroxi-metil)-etán 40 ml toluollal képezett elegyét visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegyet keverés közben egy éjjelen át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk, szobahőmérsékletre hűtjük, majd etil-acetáttal és telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal hígítjuk. A fázisokat szétválasztjuk, a vizes réteget etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist konyhasó-oldattal mossuk, szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen végzett flash-kromatografálással és 50-60 % acetontartalmú hexánnal végrehajtott eluálással tisztítjuk. Az oszlopról nyert terméktartalmú frakciókat egyesítjük és bepároljuk. Fehér hab alakjában 0,32 g cím szerinti vegyületet kapunk. Dietil-éteres 1 mólos sósav hozzáadásával a sót kicsapjuk, majd szűrjük. 160 mg 3-(2-klór-fenil)-7-[3-(hidroxi-metil)-3-metil-1,5-dioxaspiro[5.5]undec-9-il-amino]-1-metil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on-hidroklorid-sót kapunk.

10. példa

3-46 vegyület

Ebben a példában a 3-(2-klór-fenil)-7-(4-oxo-ciklohexil-amino)-1-metil-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be. Az eljárást a 19. reakció-sémán tüntetjük fel.

6,0 g (14 millimól) 3-(2-klór-fenil)-7-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il-amino)-1-metil-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on (a 8. példa szerint állítjuk elő) 60 ml 80%-os ecetsavval képezett oldatát egy éjjelen át 65 °C-on melegítjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, majd vízzel, etil-acetáttal és konyhasó-oldattal hígítjuk. A fázisokat szétválasztjuk és a vizes réteget etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és konyhasó-oldattal mossuk, szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot kloroformban felvesszük, majd szilikagélen végzett flash-kromatografálással és 4 % metanolt tartalmazó diklór-metánnal végrehajtott eluálással tisztítjuk. Fehér hab alakjában 2,2 g cím szerinti vegyületet kapunk. Ebből 0,3 g-ot (0,78 millimól) etil-acetátban oldunk, majd 1 mólos dietil-éteres sósavat adunk hozzá. Fehér csapadék alakjában 150 mg 3-(2-klór-fenil)-7-(4-oxo-ciklohexil-amino)-1-metil-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on-hidroklorid-sót kapunk, amelyet szűrünk, etil-acetáttal mosunk és vákuumban bepárolunk.

11. példa

3-50 vegyület

Ebben a példában 3-(2-klór-fenil)-7-(4-hidroxi-imino-ciklohexil-amino)-1-metil-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be. Az eljárást a 20. reakció-sémán tüntetjük fel.

0,31 g (0,80 millimól), a 10. példa szerint előállított 3-(2-klór-fenil)-7-(4-oxo-ciklohexil-amino)-1-metil-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on és 0,22 g (3,2 millimól) hidroxil-amin-hidroklorid 5 ml piridinnel képezett elegyét 65 °C-on 90 percen át melegítjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, vízzel és etil-acetáttal hígítjuk és a fázisokat szétválasztjuk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük



és vákuumban bepároljuk. Ezután 1 mólos dietil-éteres hidrogén-kloridot adunk hozzá. Sárga hab alakjában 3-(2-klór-fenil)-7-(4-hidroxi-imino-ciklohexil-amino)-1-metil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on-hidroklorid-sót kapunk.

12. példa

3-54 vegyület

Ebben a példában a 8-[6-(2-klór-fenil)-8-metil-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-pirimido-[4,5-d]pirimidin-2-il-amino]-1,3-diazaspiro[4.5]dekán-2,4-dion előállítását mutatjuk be. Az eljárást a 21. reakciósémán tüntetjük fel.

0,33 g (0,86 millimól), a 10. példa szerint előállított 3-(2-klór-fenil)-7-(4-oxo-ciklohexil-amino)-1-metil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on, 0,084 g (1,3 millimól) kálium-cianid és 0,25 g (2,6 millimól) nátrium-karbonát 25 ml 1:1 arányú víz/etanol eleggyel képezett elegyét egy éjjelen át 65 °C-on keverjük. A reakcióelegyet 40 ml vízzel hígítjuk, 15 percen át forrásponton melegítjük, majd szobahőmérsékletre hűtjük és 100 ml jéghideg vízbe öntjük. Az elegyet szűrjük és a maradékot metanolban szuszpendáljuk. Ezután 1 mólos dietil-éteres hidrogén-kloridot adunk hozzá, majd az elegyet nitrogén-áramban bepároljuk. Sárga por alakjában 39 mg 8-[6-(2-klór-fenil)-8-metil-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-pirimido-[4,5-d]pirimidin-2-il-amino]-1,3-diazaspiro[4.5]dekán-2,4-diont kapunk.

13. példa

3-42 vegyület

Ebben a példában a 7-(transz-4-alliloxi-ciklohexil-amino)-3-(2-klór-fenil)-1-metil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be. Az eljárást a 22. reakciósémán tüntetjük fel.

2,6 g (7,48 millimól) 1.3 szulfont 10 ml 1-metil-2-pirrolidinonban 1,63 g (14,2 millimól) transz-4-amino-ciklohexanollal elegyítünk. A reakcióelegyet 120 °C-on 4 órán át keverjük, vízbe öntjük, etil-acetáttal extraháljuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és

vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagél-oszlopon végzett flash-kromatografálással és 2-4 % metanolt tartalmazó diklór-metánnal végrehajtott eluálással tisztítjuk. Sárga 1-metil-2-pirrolidinon-alapú olajat kapunk, amelyet etil-acetátban oldunk, vízzel mosunk, magnézium-szulfát felett szárítunk és vákuumban bepárolunk. Csaknem fehér hab alakjában 2,80 g (7,21 millimól) 3-(2-klór-fenil)-7-(transz-4-hidroxi-ciklohexil-amino)-1-metil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont kapunk.

0,274 g (0,706 millimól) 3-(2-klór-fenil)-7-(transz-4-hidroxi-ciklohexil-amino)-1-metil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont és 0,119 g (1,06 millimól) kálium-tercier butilátot 5 ml tetrahydrofuranban felvesszünk. Az oldathoz 0,061 ml (0,706 millimól) allil-bromidot adunk, a reakcióelegyet egy éjjelen át 50 °C-on keverjük, szobahőmérsékletre hűtjük és szilikagél-oszlopon végzett flash-kromatografálással és 10-25 % acetont tartalmazó hexánnal végrehajtott eluálással tisztítjuk. Az oszlopról nyert terméktartalmú frakciókat összegyűjtjük és vákuumban bepároljuk. Az olajos maradékot metanolban felvesszük, 1,0 ekvivalens 1,0 mólos dietil-éteres hidrogén-kloridot adunk hozzá, ismét szárazrapároljuk, a maradékot etil-éterrel mossuk, szűrjük és szárítjuk. 0,102 g 7-(transz-4-hidroxi-alliloxi-amino)-3-(2-klór-fenil)-1-metil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on-hidroklorid-sót kapunk.

14. példa

3-38 és 3-39 vegyület

Ebben a példában a 3-(2-klór-fenil)-7-(transz-4-metoxi-ciklohexil-amino)-1-metil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on és a 3-(2-klór-fenil)-7-[(transz-4-metoxi-ciklohexil)-metil-amino]-1-metil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be. Az eljárást a 23. reakciósémán tüntetjük fel.

0,300 g (0,773 millimól), a 13. példa szerint előállított 3-(2-klór-fenil)-7-(transz-4-hidroxi-ciklohexil-amino)-1-metil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont



5 ml tetrahydrofuranban 0,174 g (1,55 millimól) kálium-tercier butiláttal elegyítünk. Az oldathoz 0,053 ml (0,851 millimól) metil-jodidot adunk és három napon át keverjük. További 0,053 ml (0,851 millimól) metil-jodidot és 0,174 g (0,55 millimól) kálium-tercier butilátot, majd további négy nap múlva 0,350 g (3,12 millimól) kálium-tercier butilátot adunk hozzá. A reakcióelegyet 60 °C-on egy éjjelen át keverjük, szobahőmérsékletre hűtjük és szilikagélen végzett flash-kromatográfiával és 25-35 % acetont tartalmazó hexánnal végrehajtott eluálással tisztítjuk. Két termék keverékét kapjuk. A különálló oszlop-frakciókat elválasztjuk és vákuumban bepároljuk. A koncentrátumokat külön-külön metanolban felvesszük, 1,0 ekvivalens 1,0 mólos dietil-éteres hidrogén-kloridot adunk hozzá és ismét szárazpároljuk. A maradékot etil-éterrel mossuk, szűrjük és szárítjuk. 0,049 g 3-(2-klór-fenil)-7-(transz-4-metoxi-ciklohexil-amino)-1-metil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont és 0,217 g 3-(2-klór-fenil)-7-[(transz-4-metoxi-ciklohexil)-metil-amino]-1-metil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont kapunk.

15. példa

3-40 vegyület

Ebben a példában a 3-(2-klór-fenil)-7-[(transz-4-(2-metoxi-etoxi)-ciklohexil-amino)]-1-metil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be. Az eljárást a 24. reakciósémán tüntetjük fel.

0,300 g (0,773 millimól), a 13. példában leírt módon előállított 3-(2-klór-fenil)-7-(transz-4-hidroxi-ciklohexil-amino)-1-metil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont 12 ml tetrahydrofuranban 0,174 g (1,55 millimól) kálium-tercier butiláttal elegyítünk. Az oldathoz 0,15 ml (1,55 millimól) 2-(bróm-etil)-metil-étert adunk és három napon át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután további 0,174 g (1,55 millimól) kálium-tercier butilátot adunk hozzá és a hőmérsékletet fokozatosan 80 °C-ra emeljük. A reakcióelegyet 2 ml N,N-dimetil-formamidban újra oldjuk, 80 °C-on egy éjjelen át keverjük, 0,031 g (0,773 millimól) 60 %-os olajos nátrium-hidridet adunk hozzá, a reakcióelegyet egy napon 100 °C-on, majd a következő napon 140 °C-on keverjük, vé-

gül szobahőmérsékletre hűtjük. A reakcióelegyet vízbe öntjük, etil-acetáttal extraháljuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen végzett flash-kromatográfálással és 25-50 % acetont tartalmazó hexánnal végrehajtott eluálással tisztítjuk. Az oszlopról nyert terméktartalmú frakciókat egyesítjük, vákuumban bepároljuk, a koncentrátumot metanolban felvesszük, 1,0 ekvivalens 1,0 mólos dietil-éteres hidrogén-kloridot adunk hozzá és ismét szárazrapároljuk. A maradékot etil-éterrel mossuk, szűrjük és szárítjuk. 0,040 g 3-(2-klór-fenil)-7-[transz-4-(2-metoxi-etoxi)-ciklohexil-amino]-1-metil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on-hidroklorid-sót kapunk.

16. példa

3-41 vegyület

Ebben a példában a 3-(2-klór-fenil)-7-[(transz-4-metil-karbonil-oxi)-ciklohexil-amino]-1-metil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be.

Az eljárást a 25. reakciósémán tüntetjük fel.

0,200 g (0,516 millimól), a 13. példa szerint előállított 3-(2-klór-fenil)-7-(transz-4-hidroxi-ciklohexil-amino)-1-metil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont 2 ml diklór-metánban felveszünk és 0,074 ml (1,03 millimól) acetyl-kloriddal elegyítünk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjjelen át keverjük, majd szilikagélen végzett flash-kromatográfálással és 1-5 % metanolt tartalmazó diklór-metán/metanol elegyekkel végrehajtott eluálással tisztítjuk. Az oszlopról nyert terméktartalmú frakciókat egyesítjük és vákuumban bepároljuk. A koncentrátumot metanolban felvesszük, 1,0 ekvivalens 1,0 mólos dietil-éteres hidrogén-kloridot adunk hozzá és ismét bepároljuk. A maradékot etil-éterrel mossuk, szűrjük és szárítjuk. 0,200 g 3-(2-klór-fenil)-7-[(transz-4-metil-karbonil-oxi)-ciklohexil-amino]-1-metil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on-hidroklorid-sót kapunk.

17. példa

3-44 vegyület

Ebben a példában a 3-(2-klór-fenil)-7-[transz-4-(2,3-dihidroxi-propoxi)-ciklohexil-amino]-1-metil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be. Az eljárást a 26. reakciósémán tüntetjük fel.

0,40 g (0,935 millimól) 7-(transz-4-alliloxi-ciklohexil-amino)-3-(2-klór-fenil)-1-metil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on szabad bázist (a 13. példában leírt módon állítjuk elő) 4,9 ml tercier butanolban felveszünk, 2,91 g AD-keverék β (Aldrich Chemicals) vizes oldatot (4,9 ml) adunk hozzá, majd két napon át 100 °C-on és utána három napon keresztül 80 °C-on melegítjük. A reakcióelegyet telített konyhasó-oldatba öntjük, etil-acetáttal extraháljuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A nyers maradékot szilikagélen végzett flash-kromatografálással és 3-5 % metanolt tartalmazó diklór-metán/metanol elegyekkel végrehajtott eluálással tisztítjuk. Az oszlopról nyert terméktartalmú frakciókat egyesítjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot metanolban felvesszük, 1,0 ekvivalens 1,0 mólos dietil-éteres hidrogén-kloridot adunk hozzá és ismét szárazpároljuk. A maradékot etil-éterrel mossuk, szűrjük és szárítjuk. 0,019 g 3-(2-klór-fenil)-7-[transz-4-(2,3-dihidroxi-propoxi)-ciklohexil-amino]-1-metil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on-hidroklorid-sót kapunk.

18. példa

3-59 vegyület

Ebben a példában a 7-(transz-4-amino-ciklohexil-amino)-3-(2-klór-fenil)-1-metil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be. Az eljárást a 27. reakciósémán tüntetjük fel.

605 mg (1,71 millimól) 1.3 szulfont 5 ml 1-metil-2-pirrolidinonban 1,61 g (14,1 millimól) transz-1,4-diamino-ciklohexánnal elegyítünk. A reakcióelegyet 85 °C-on négy órán át keverjük, lehűtjük, majd 50 ml etil-acetáttal hígítjuk. A szerves fázist egymás-

után vízzel és konyhasó-oldattal mossuk, szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Halvány-sárga hab alakjában 654 mg cím szerinti szabad bázist kapunk. Kitermelés 99 %. A szabad bázist etil-acetátban felvesszük és 1,0 mólos dietil-éteres hidrogén-kloriddal elegyítjük. Fehér por alakjában 7-(transz-4-amino-ciklohexil-amino)-3-(2-klór-fenil)-1-metil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on-hidroklorid-sót kapunk.

19. példa

3-57 vegyület

Ebben a példában a 7-(transz-4-metilszulfonilamido-ciklohexil-amino)-3-(2-klór-fenil)-1-metil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be. Az eljárás a 28. reakciósémán tüntetjük fel.

88 mg (0,227 millimól), a 18. példa szerint előállított 7-(transz-4-amino-ciklohexil-amino)-3-(2-klór-fenil)-1-metil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on 8 ml diklór-metánnal képezett oldatához 0,40 ml (0,29 millimól) trietil-amint és 60 mg (0,34 millimól) metánszulfonsavanhidridet adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten három órán át keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot kromatográfiás úton és 5 % metanoltartalmú diklór-metánnal végzett eluálással tisztítjuk. Fehér por alakjában 86 mg cím szerinti szabad bázist kapunk. Kitermelés 81 %. A szabad bázist etil-acetátban felvesszük és 1 mólos dietil-éteres hidrogén-klorid oldatot adunk hozzá. Fehér por alakjában 7-(transz-4-metilszulfonilamido-ciklohexil-amino)-3-(2-klór-fenil)-1-metil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on-hidroklorid-sót kapunk.

20. példa

3-58 vegyület

Ebben a példában a 7-[transz-4-(N,N-dimetil-szulfamoilamido)-ciklohexil-amino]-3-(2-klór-fenil)-1-metil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be. Az eljárás a 29. reakciósémán tüntetjük fel.

171 mg (0,442 millimól) 7-(transz-4-amino-ciklohexil-amino)-3-(2-klór-fenil)-1-metil-

-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on (a 18. példa szerint állítjuk elő), 15 ml diklór-metánnal képezett oldatához 0,11 ml (0,79 millimól) trietil-amint, majd 0,31 g (0,21 millimól) dimetil-szulfamoil-klorid 5 ml diklór-metánnal képezett oldatát adjuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 19 órán át keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot kromatográfiás úton, 5 % metanoltartalmú diklór-metánnal végzett eluálással tisztítjuk. Fehér por alakjában 143 mg cím szerinti bázist kapunk. Kitermelés 65 %.

A szabad bázist etil-acetátban felvesszük és dietil-éteres hidrogén-kloridot adunk hozzá. Fehér por alakjában 7-[transz-4-(N,N-dimetil-szulfamoilamido)-ciklohexil-amino]-3-(2-klór-fenil)-1-metil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on-hidroklorid-sót kapunk.

21. példa

3-9 vegyület

Ebben a példában a 7-(transz-4-hidroxi-ciklohexil-amino)-1-metil-3-o-tolil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be. Az eljárást a 30. reakciósémán tüntetjük fel.

300 mg (0,903 millimól) 1.4 szulfont 312 mg (2,71 millimól) transz-4-amino-ciklohexanollal elegyítünk, a reakcióelegyet 120 °C-on keverjük és a reakció előrehaladását vékonyrétegekromatográfiás úton követjük nyomon (5 % metanoltartalmú diklór-metán). A reakció teljesséválása után a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk és a maradékot kromatográfiás úton, 5-10 % metanoltartalmú metanol/diklór-metán elegyekkel végrehajtott eluálással tisztítjuk. 263 mg (0,716 millimól) cím szerinti vegyületet kapunk, kitermelés 79 %. A szabad bázist etil-acetátban felvesszük és a sósavas sót 1 ekvivalens dietil-éteres hidrogén-klorid hozzáadásával kicsapjuk. A 7-(transz-4-hidroxi-ciklohexil-amino)-1-metil-3-o-tolil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on sósavas sóját kapjuk.

22. példa

3-23 vegyület

Ebben a példában a 7-[(R,R)-2,3-dihidroxi-1-metil-propil-amino]-3-o-tolil-1-metil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be. Az eljárást a 31. reakciósémán tüntetjük fel.

455 mg (1,37 millimól) 1.4 szulfon és 180 mg (1,71 millimól) (R,R)-3-amino-1,2-butándiol 1 ml 1,2-dimetoxi-etánnal képezett elegyét argon-atmoszférában 100 °C-on két órán át hevítjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük és 9:1 arányú diklór-metán/metanol eleggyel hígítjuk. A terméket szilikagélen végzett kromatografálással és 96:4, valamint 9:1 arányú diklór-metán/metanol elegyekkel végrehajtott eluálással tisztítjuk. Színtelen olaj alakjában 175 mg cím szerinti vegyületet kapunk, amelyet etil-acetátban oldunk és 1 ekvivalens 1,0 mólos éteres hidrogén-kloridot adunk hozzá. A kiváló csapadékot vákuumban szűrjük, etil-acetáttal mossuk és vákuumban szárítjuk. Fehér szilárd anyag alakjában 190 mg 7-[(R,R)-2,3-dihidroxi-1-metil-propil-amino]-3-o-tolil-1-metil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on-hidroklorid sót kapunk.

23. példa

3-33 vegyület

Ebben a példában a 7-(2,3-dihidroxi-1,1-dimetil-propilamino)-3-o-tolil-1-metil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be. Az eljárást a 32. reakciósémán tüntetjük fel.

400 mg (1,2 millimól) 1.4 szulfont 1 ml 1-metil-2-pirrolidinonban 305 mg (2,1 millimól) 3-amino-3-metil-1,2-butándiolal elegyítünk. A reakcióelegyet 100 °C-on 4 órán át hevítjük, majd szobahőmérsékletre hűtjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen végzett kromatografálással és 99:1 arányú diklór-metán/metanol eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. Az oszlopról nyert terméktartalmú frakciókat egyesítjük és vákuumban bepároljuk. Az olaj alakjában kapott cím szerinti vegyületet etil-acetátban

újra oldjuk és 2,0 ekvivalens 1,0 mólos dietil-éteres hidrogén-kloridot adunk hozzá. A kiváló sót szűrjük és szárítjuk. 71 mg 7-(2,3-dihidroxi-1,1-dimetil-propil-amino)-3-otolil-1-metil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on-hidroklorid-sót kapunk.

24. példa

2-9 vegyület

Ebben a példában a 7-(1-benzil-piperidin-4-il-amino)-1-metil-3-otolil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be. Az eljárást a 33. reakció-sémán tüntetjük fel.

1 g (3 millimól) 1.4 szulfont 1 ml 2-metoxi-etil-éterben 687 mg (3,6 millimól) 4-amino-1-benzil-piperidinnel elegyítünk. A reakcióelegyet 120 °C-on 4 órán át hevítjük, majd szobahőmérsékletre hűtjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen végzett oszlopkromatografálással és 97:3 arányú diklór-metán/metanol eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. Az oszlopról nyert terméktartalmú frakciókat egyesítjük és vákuumban bepároljuk. A visszamaradó olajat etil-acetátban újra oldjuk, majd 2,0 ekvivalens 0,1 mólos dietil-éteres hidrogén-kloridot adunk hozzá. A kiváló sót szűrjük és szárítjuk. 198 mg 7-(1-benzil-piperidin-4-il-amino)-1-metil-3-otolil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on-hidroklorid-sót kapunk.

25. példa

2-8 vegyület

Ebben a példában a 7-(piperidin-4-il-amino)-1-metil-3-otolil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be. Az eljárást a 34. reakció-sémán tüntetjük fel.

Háromnyakú lombikba 3,0 g 10 %-os palládium-aktív szén katalizátort mérünk be, majd nitrogén-atmoszférában fecskendővel 3,0 g (6,78 millimól), a 24. példa szerint előállított 7-(1-benzil-piperidin-4-il-amino)-1-metil-3-otolil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on 60 ml metanollal képezett oldatát adagoljuk be. Az elegyhez egy-

szerre 2,1 g (34 millimól) ammónium-formiátot adunk. A reakcióelegyet 30 percen át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakció teljesséválása után a katalizátort Celiten leszűrjük és metanollal mossuk. A szűrletet vákuumban bepároljuk. Fehér szilárd anyag alakjában 1,937 g 7-(piperidin-4-il-amino)-1-metil-3-o-tolil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont kapunk. Kitermelés 81 %.

26. példa

2-14 vegyület

Ebben a példában az (R)-7-[1-(2,3-dihidroxi-propil)-piperidin-4-il-amino]-1-metil-3-o-tolil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be. Az eljárást a 35. reakciósémán tüntetjük fel.

0,2 g (0,568 millimól), a 25. példa szerint előállított 7-(piperidin-4-il-amino)-1-metil-3-o-tolil-3,4-dihidro-pirimido-[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on, 0,264 g (0,92 millimól) piperidin-L-izopropilidén-glicerín- γ -tozilát és 0,12 g (1,1 millimól) kálium-karbonát 5 ml N,N-dimetil-formamiddal képezett elegyét 100 °C-on 17 órán át hevítjük. A reakcióelegyet 75 ml vízzel hígítjuk, 1:1 arányú toluol/etil-acetát eleggyel extraháljuk és a fázisokat szétválasztjuk. A szerves fázist vízzel és konyhasó-oldattal mossuk, szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagél-oszlopon kromatografáljuk és 95:5:0,2 arányú etil-acetát/metanol/izopropil-amin eleggyel eluáljuk. Az oszlopról nyert terméktartalmú frakciókat (0,157 g, 0,34 millimól) 10 ml izopropanol, 1 ml víz és 0,2 ml tömény sósav elegyében oldjuk és egy órán át a hidrolízis teljesséválásáig visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. Az elegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot metanolban felvesszük és ismét bepároljuk. A maradékot szilikagélen végzett kromatografálással és 18:2:0,5 arányú diklór-metán/metanol/izopropil-amin eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. 90 mg cím szerinti vegyületet kapunk, amelyet 1,5 ml etil-acetátban és 1,5 ml metanolban oldunk, majd az oldathoz 1 mólos éteres hidrogén-kloridot adunk. 113 mg (R)-7-[1-(2,3-dihidroxi-propil)-piperidin-4-il-amino]-1-metil-3-o-tolil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on-hidroklorid-sót kapunk.

27. példa

2-13 vegyület

Ebben a példában a 7-[1-(2-hidroxi-etil)-piperidin-4-il-amino]-1-metil-3-o-tolil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be. Az eljárást a 36. reakciósémán tüntetjük fel.

0,1 g (0,284 millimól), a 25. példa szerint előállított 7-(piperidin-4-il-amino)-1-metil-3-o-tolil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on, 0,024 ml (0,34 millimól) 2-bróm-etanol és 0,047 ml (0,34 millimól) trietil-amin 10 ml toluóllal és 1,5 ml DMPU-val képezett elegyét 100 °C-on 17 órán át hevítjük. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, a maradékot szilikagélen végzett kromatografálással és 40:10:2 arányú etil-acetát/metanol/izopropil-amin eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. 70 mg 7-[1-(2-hidroxi-etil)-piperidin-4-il-amino]-1-metil-3-o-tolil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont kapunk. Kitermelés 52 %.

28. példa

2-15 vegyület

Ebben a példában a 7-[1-(2-ciano-etil)-piperidin-4-il-amino]-1-metil-3-o-tolil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be. Az eljárást a 37. reakciósémán tüntetjük fel.

0,184 g (0,52 millimól), a 25. példa szerint előállított 7-(piperidin-4-il-amino)-1-metil-3-o-tolil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on, 1,5 ml akril-nitril, 0,5 ml trietil-amin, 0,5 ml 1-metil-2-pirrolidinon és 5 ml tetrahydrofurán elegyét 75 °C-on másfél órán át a reakció teljessé válásáig hevítjük. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen végzett kromatografálással és 10 % metanolt tartalmazó etil-acetáttal végrehajtott eluálással tisztítjuk. 0,157 g cím szerinti vegyületet kapunk. Kitermelés 75 %. 75 mg fenti szabad bázist etil-acetátban oldunk, 1 mólos sósavat adunk hozzá és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy órán át keverjük. A kiváló sót nitrogén-atmoszférában szűrjük. Ily módon 7-[1-(2-ciano-etil)-piperidin-4-il-amino]-1-

-metil-3-o-tolil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on-hidroklorid-sót kapunk.

29. példa

2-16 vegyület

Ebben a példában a 7-[1-(2-ciano-etil)-piperidin-4-il-amino]-1-metil-3-o-tolil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be. Az eljárást a 38. reakciósémán tüntetjük fel.

52 mg (1,28 millimól) 7-[(1-etoxi-karbonil-piperidin-4-il)-amino]-1-metil-3-o-tolil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont 5 ml diklór-metánban felveszünk, 0,88 ml (6,18 millimól) jód-trimetil-szilánt adunk hozzá és a reakcióelegyet egy éjjelen át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakciót 1 ml metanol hozzáadásával leállítjuk és az elegyet vákuumban bepároljuk. A száraz maradékot metanolban újra oldjuk, 1,28 ml 0,5 mólos metanos nátrium-metilátot adunk hozzá és vákuumban ismét bepároljuk. A maradékot szilikagélen végzett flash-kromatográfiával és 1 % ammónium-hidroxidot tartalmazó 10-40 % metanol/diklór-metán eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. Az oszlopról nyert terméktartalmú frakciókat vákuumban bepároljuk. Így módon 7-(piperidin-4-il-amino)-1-metil-3-o-tolil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont kapunk.

0,035 g (0,099 millimól) 7-(piperidin-4-il-amino)-1-metil-3-o-tolil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont 1 ml N,N-dimetil-formamidban 0,014 ml (0,199 millimól) bróm-acetonitrillel elegyítünk. A reakcióelegyet 40 °C-on egy éjjelen át keverjük, majd szilikagélen végzett flash-kromatográfiával és 3-10 % (1:9 arányú ammónium-hidroxid/metanol)/diklór-metán eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. A terméket metanolban felvesszük, 1,0 ekvivalens 1,0 mólos dietil-éteres hidrogén-kloridot adunk hozzá, vákuumban ismét szárazpároljuk, etil-éterrel mossuk, szűrjük és szárítjuk. 0,007 g 7-[1-(2-ciano-metil)-piperidin-4-il-amino]-1-metil-3-o-tolil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on-hidroklorid-sót kapunk.

30. példa

2-20 vegyület

Ebben a példában a 7-[1-(2-metoxi-karbonil-etil)-piperidin-4-il-amino]-1-metil-3-o-tolil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be. Az eljárást a 39. reakciósémán tüntetjük fel.

0,19 g (0,54 millimól), a 25. példában leírt módon előállított 7-(piperidin-4-il-amino)-1-metil-3-o-tolil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on, 1,0 ml metil-akrilát, 0,5 ml trietil-amin, 0,5 ml 1-metil-2-pirrolidinon és 5 ml tetrahidrofurán elegyét 75 °C-on 17 órán át keverjük. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen végzett kromatográfálással és 5 % metanoltartalmú diklór-metánnal végrehajtott eluálással tisztítjuk. 132 mg cím szerinti vegyületet kapunk. Kitermelés 56 %. A cím szerinti szabad bázis etil-acetátos oldatához éteres hidrogén-kloridot adunk és a szuszpenziót szobahőmérsékleten egy órán át keverjük. Az elegyet vákuumban bepároljuk. Így módon 7-[1-(2-metoxi-karbonil-etil)-piperidin-4-il-amino]-1-metil-3-o-tolil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on-hidroklorid-sót kapunk.

31. példa

2-18 vegyület

Ebben a példában a 7-[(1-karbamoil-metil-piperidin-4-il)-karbamoil-metil-amino]-1-metil-3-o-tolil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be. Az eljárást a 40. reakciósémán tüntetjük fel.

0,030 g (0,080 millimól), a 25. példa szerint előállított 7-(piperidin-4-il-amino)-1-metil-3-o-tolil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont 1 ml N,N-dimetil-formamidban 0,022 g (0,151 millimól) bróm-acetamiddal elegyítünk. A reakcióelegyet egy éjjelen át 50 °C-on keverjük, majd további 0,022 g bróm-acetamidot adunk hozzá és egy éjjelen át 50 °C-on keverjük. A reakcióelegyet szilikagélen végzett flash-kromatográfálással és 6-20 % (1:9 arányú ammónium-hidroxid/metanol)/diklór-metán eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. Az oszlopról nyert termék tartalmú frakciókat

egyesítjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot metanolban felvesszük, 1,0 ekvivalens 1,0 mólos dietil-éteres hidrogén-kloridot adunk hozzá, ismét szárazrapároljuk, a maradékot etil-éterrel mossuk, szűrjük és szárítjuk. 0,001 g 7-[(1-karbamoil-metil-piperidin-4-il)-karbamoil-metil-amino]-1-metil-3-o-tolil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on-hidroklorid-sót kapunk.

32. példa

2-12 vegyület

Ebben a példában a 7-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il)-1-metil-3-o-tolil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be. Az eljárást a 41. reakciósémán tüntetjük fel.

0,200 g (0,567 millimól), a 25. példa szerint előállított 7-(piperidin-4-il-amino)-1-metil-3-o-tolil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont 5 ml piridinben felvesszünk, az oldatot 0 °C-ra hűtjük és 0,046 ml (0,596 millimól) metánszulfonil-kloridot adunk hozzá. A reakcióelegyet két órán át 0 °C-on keverjük, a reakciót jégviz hozzáadásával leállítjuk és az elegyet etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumokat vízzel és telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk, vízzel újra mossuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagél-oszlopon végzett kromatografálással és 1:15 arányú metanol/diklór-metán eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. Az oszlopról nyert terméktartalmú frakciókat egyesítjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot kistérfogatú etil-acetátban és metanolban oldjuk, 1,0 ekvivalens 1,0 mólos dietil-éteres hidrogén-kloridot adunk hozzá. A kiváló sót szűrjük és szárítjuk. 0,124 g 7-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il)-1-metil-3-o-tolil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on-hidroklorid-sót kapunk.

33. példa

2-17 vegyület

Ebben a példában a 3-(2-klór-fenil)-7-(1-ciano-metil-piperidin-4-il-amino)-1-metil-



-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be. Az eljárást a 42. reakciósémán tüntetjük fel.

0,030 g (0,080 millimól) 3-(2-klór-fenil)-7-(piperidin-4-il-amino)-1-metil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont (a 29. példában leírtakhoz hasonlóan állítjuk elő) 1 ml N,N-dimetil-formidban felvesszünk, 0,011 ml (0,161 millimól) bróm-acetonitrilt adunk hozzá és egy éjjelen át 50 °C-on keverjük. A reakcióelegyhez további 0,011 ml bróm-acetonitrilt adunk és újabb éjszakán át 50 °C-on keverjük. A reakcióelegyet szilikagélén végzett kromatografálással és 1-20 % (1:9 arányú ammónium-hidroxid/metanol)/diklór-metán eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. Az oszlopról nyert termék tartalmú frakciókat összegyűjtjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot metanolban felvesszük, 1,0 ekvivalens 1,0 mólos dietil-éteres hidrogén-kloridot adunk hozzá, ismét szárazrapároljuk, etil-éterrel mossuk, szűrjük és szárítjuk. 0,002 g 3-(2-klór-fenil)-7-(1-ciano-metil-piperidin-4-il-amino)-1-metil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on-hidroklorid-sót kapunk.

34. példa

A (IX) képletű 4-amino-2-(benzil-tio)-pirimidin-5-karboxaldehid előállítása

34.1. 4-Amino-5-karboxi-pirimidin-2-tiol előállítása

272 g (4,0 mól) nátrium-etilátot (Lancaster) 1 liter etanolban keverünk és 304 g (4,0 mól) tiokarbamidot (Avocado) adunk hozzá. Ezután 676 g (4,0 mól) etil-etoxi-metilén-ciano-acetátot (Avocado) adagolunk be és az elegyet 8 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegyet egy éjjelen szobahőmérsékletre hűtjük, majd egymásután 2 liter vizet és 400 ml ecetsavat adunk hozzá. A reakcióelegyet 30 percen át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk., szobahőmérsékletre hűtjük és a szuszpenziót szűrjük. A szilárd anyagot 3x500 ml vízzel, 2x500 ml acetonnal és 500 ml dietil-éterrel mossuk. A terméket szárítjuk. Krémalakú szilárd anyag alakjában 473,3 g 4-amino-5-karboxi-pirimidin-2-tiolt kapunk. Op.: >250 °C. Kitermelés 60 %.

34.2. *Etil-4-amino-2-(benzil-tio)-pirimidin-5-karboxilát előállítása*

473 g (2,377 mól) 4-amino-5-karboxi-pirimidin-2-tiol 3,1 liter etanollal képezett szuszpenziójához keverés közben 180,4 g (1,307 mól) kálium-karbonátot és 447,1 g (2,615 mól) benzil-bromidot adunk. A reakcióelegyet két órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk, majd egy éjszaka alatt szobahőmérsékletre hagyjuk lehűlni. A szuszpenziót szűrjük, a szilárd anyagot 2x500 ml etanollal, 2 liter vízzel és 2x500 ml vízzel mossuk. A terméket vákuumban foszfor-pentoxid felett 50 °C-on szárítjuk. Krémszínű szilárd anyag alakjában 416 g etil-4-amino-2-(benzil-tio)-pirimidin-5-karboxilátot kapunk. Kitermelés 61 %. Op.: 117-118 °C.

34.3. *4-Amino-2-(benzil-tio)-pirimidin-5-metanol előállítása*

462,4 g (1,6 mól) etil-4-amino-2-(benzil-tio)-pirimidin-5-karboxilát és 2,3 liter szita fölött szárított tetrahydrofuran oldatát keverés közben lassan 1,6 liter (1,6 mól) tetrahydrofuranos 1 mólos lítium-alumínium-hidrid oldathoz adjuk jéghűtés közben, nitrogén-atmoszférában. Az oldatot olyan ütemben adagoljuk, hogy a hőmérséklet 18-20 °C legyen. Az adagolás befejezése után az elegyet 60 °C-ra melegítjük és másfél óra alatt óvatosan 60,8 ml vizet adunk hozzá. Ezután 30 perc alatt 60,8 ml 15 %-os vizes nátrium-hidroxid oldatot adagolunk be, majd 30 perc alatt 182,5 ml vizet adunk hozzá. A szuszpenziót 60 °C-on egy éjjelen át keverjük, Hyflo szűrősegédanyagon még forrón szűrjük és a szilárd maradékot kétszer 1 liter tetrahydrofuránnal mossuk. A szűrletet szárazrapároljuk. 392,5 g csaknem fehér 4-amino-2-(benzil-tio)-pirimidin-5-metanol kapunk, amelyet a következő lépésnél további tisztítás nélkül használunk fel. Kitermelés 99 %.

34.4. *4-Amino-2-(benzil-tio)-pirimidin-5-karboxaldehid előállítása*

392,5 g (1,59 mól) 4-amino-2-(benzil-tio)-pirimidin-5-metanol és 7,75 liter diklórmetán szuszpenziójához nitrogén-atmoszférában 1,382 kg (15,9 mól) aktivált mangándioxidot (Acros) adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjjelen át keverjük és Hyflo szűrési segédanyagon átszűrjük. A szilárd maradékot háromszor 1 liter diklór-

-metánnal mossuk és az egyesített szűrleteket szárazrapároljuk. Halványsárga szilárd anyag alakjában 340,5 g 4-amino-2-(benzil-tio)-pirimidin-5-karboxaldehydet kapunk. Kitermelés 88 %. Op.: 136-139 °C.

35. példa

Ebben a példában a (X) képletű 3-(2-klór-fenil)-7-(benzil-tio)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be.

35.1. 5-(2-Klór-fenil)-amino-metil-4-amino-2-(benzil-tio)-pirimidin előállítása

Az eljárást a 43. reakciósémán tüntetjük fel.

5 g (20,4 millimól) 4-amino-2-(benzil-tio)-pirimidin-5-karboxaldehyd, 2,25 ml (21,4 millimól) 2-klór-anilin és 0,1 g (0,5 millimól) 4-toluol-szulfonsav-monohidrát 60 ml toluollal képezett elegyét a víz azeotrop eltávolítása közben 3 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. Az elegyet 0 °C-ra hűtjük, a kiváló csapadékot vákuumban szűrjük, hexánnal mossuk és levegőn szárítjuk. A szilárd anyagot 100 ml tetrahidrofuránban oldjuk és az oldatot 0 °C-ra hűtjük. Kis részletekben 45 perc alatt 0,735 g (18,8 millimól) lítium-alumínium-hidridet adunk hozzá. Az adagolás befejezése után az elegyet további 15 percen át keverjük, egymásután óvatosan 0,8 ml vizet, 0,8 ml 15 %-os vizes nátrium-hidroxid oldatot, majd 2,4 ml vizet adunk hozzá. Az elegyet 30 percen át keverjük, Celiten átszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A szilárd maradékot etil-éterrel keverjük, szűrjük és levegőn szárítjuk. Fehér szilárd anyag alakjában 6,1 g 5-(2-klór-fenil)-amino-metil-4-amino-2-(benzil-tio)-pirimidint kapunk.

35.2. 3-(2-Klór-fenil)-7-(benzil-tio)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítása

Az eljárást a 44. reakciósémán tüntetjük fel.

4,3 g (12,1 millimól) 5-(2-klór-fenil)-amino-metil-4-amino-2-(benzil-tio)-pirimidin 100 ml tetrahidrofuránnal képezett oldatához keverés közben -10 °C-on 3,1 ml (22,2 millimól) tritetil-amint adunk. Az oldathoz 6,15 ml (11,8 millimól) 20 %-os toluolos foszgén-oldatot csepegtetünk. Az elegyet 30 percen át keverjük, majd előbb 1,0 ml (7,1 millimól) trietil-amint és utána 2,0 ml (3,8 millimól) 20 %-os toluolos foszgén-oldatot

adunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni, 0,5 ml vizet adunk hozzá és 30 percen át keverjük. Az elegyet szűrjük, az anyalúgot bepároljuk és diklór-metánnal keverjük. A terméket vákuumban szűrjük és vákuumban szárítjuk. Fehér szilárd anyag alakjában 3,83 g 3-(2-klór-fenil)-7-(benzil-tio)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]-pirimidin-2(1H)-ont kapunk (8.1 szulfid).

36. példa

3-(2-Klór-fenil)-7-benzilszulfonil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítása

Az eljárást a 45. reakciósémán mutatjuk be.

1 g (2,61 millimól) 8.1 szulfid 10 ml diklór-metánnal képezett oldatát jéggel lehütjük és 1,29 g (5,23 millimól) 70 %-os 3-klór-perbenzoesavat adunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük, 25 ml 10 %-os vizes nátrium-tioszulfát oldatot adunk hozzá és 30 percen át keverjük. A kapott elegyet 100 ml diklór-metánnal hígítjuk és a fázisokat szétválasztjuk. A szerves fázist 10 %-os vizes kálium-karbonát oldattal, majd konyhasó-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és szűrjük. A szűrletet vákuumban bepároljuk. Fehér szilárd anyag alakjában 0,73 g 3-(2-klór-fenil)-7-benzilszulfonil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont kapunk (9.1 szulfon).

A hasonló szerkezetű (XI) képletű 7-benzilszulfonil-3-o-tolil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on (9.2 szulfon) előállítását a 35. példában ismertetett eljárással analóg módon végezzük el, azzal a változtatással, hogy 2-klór-anilin helyett o-toluidint alkalmazunk.

37. példa

3-26 vegyület

Ebben a példában a 3-(2-klór-fenil)-7-(transz-4-hidroxi-ciklohexil-amino)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be.



37.1. 7-(Benzil-tio)-3-(2-klór-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítása

Az eljárást a 46. reakciósémán tüntetjük fel.

500 mg (1,31 millimól) 8.1 szulfidot 2 ml tetrahidrofuránban felvesszünk, majd 0,23 ml (1,96 millimól) 1-(2-hidroxi-etil)-pirrolidinnel, 514 mg (1,96 millimól) trifenil-foszfinnal és 0,31 ml (1,96 millimól) DEAD-el elegyítünk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük, majd további 1,96-1,96 millimól 1-(2-hidroxi-etil)-pirrolidint, trifenil-foszfint és DEAD-t adunk hozzá. Az elegyet szobahőmérsékleten egy órán át keverjük, majd szilikagélen végzett kromatografálással és 2,5-10 % metanolt tartalmazó metanol/diklór-metán elegyekkel végrehajtott eluálással részlegesen tisztítjuk. >1 g mennyiségben a 7-(benzil-tio)-3-(2-klór-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on és maradék kiindulási anyag keverékét kapjuk.

37.2. 7-Benzilszulfonil-3-(2-klór-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítása

Az eljárás a 47. reakciósémán tüntetjük fel.

7-(Benzil-tio)-3-(2-klór-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont 0,94 g (3,92 millimól) 3-klór-peroxi-benzoészav diklór-metános oldatával oxidálunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy órán át keverjük. A reakciót 1 ml telített vizes nátrium-szulfit oldat hozzáadásával leállítjuk és az elegyet diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A kapott 7-benzilszulfonil-3-(2-klór-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont további tisztítás nélkül használjuk fel.

37.3. 3-(2-Klór-fenil)-7-(transz-4-hidroxi-ciklohexil-amino)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítása

Az eljárást a 48. reakciósémán tüntetjük fel.

A nyers 7-benzilszulfonil-3-(2-klór-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont és 165 mg (1,44 millimól) transz-4-amino-ciklohexanolt

6 ml diglimben felveszünk és a reakcióelegyet 120 °C-on 3 órán át keverjük. Az elegyet szilikagélen végzett kromatografálással és 3-30 % metanolt tartalmazó diklór-metán/metanol elegyekkel végrehajtott eluálással tisztítjuk. 45 mg (0,096 millimól) cím szerinti vegyületet kapunk. A tisztított terméket etil-acetátban felvesszük és 1,0 ekvivalens dietil-éteres hidrogén-kloridot adunk hozzá. A 7-(transz-4-hidroxi-ciklohexil-amino)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on sósavas sója kiválik.

38. példa

3-27 vegyület

Ebben a példában a 3-(2-klór-fenil)-7-(transz-4-hidroxi-ciklohexil-amino)-1-(2-dietil-amino-etil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be.

38.1. 7-(Benzil-tio)-3-(2-klór-fenil)-1-(2-dietil-amino-etil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on

Az eljárást a 49. reakciósémán tüntetjük fel.

500 mg (1,31 millimól) 8.1 szulfidot, 0,26 ml (1,96 millimól) N,N-dietil-etanol-amint, 514 mg (1,96 millimól) trifenil-foszfint és 0,31 ml (1,96 millimól) DEAD-t 2 ml tetrahidrofuránban felveszünk. A reakcióelegyet 3 órán át keverjük, majd további 1,96-1,96 millimól dietil-etanol-amint, trifenil-foszfint és DEAD-t adunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy órán át keverjük, majd szilikagélen végzett kromatografálással és 1-3,5 % metnolt tartalmazó diklór-metán/metanol elegyekkel végrehajtott eluálással tisztítjuk. A 7-(benzil-tio)-3-(2-klór-fenil)-1-(2-dietil-amino-etil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on és maradék kiindulási keverékét (>1 g) kapjuk.

38.2. 7-Benzilszulfínil-3-(2-klór-fenil)-1-(2-dietil-amino-etil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítása

Az eljárást az 50. reakciósémán tüntetjük fel.

A 7-(benzil-tio)-3-(2-klór-fenil)-1-(2-dietil-amino-etil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont 0,339 g (1,96 millimól) 3-klór-peroxi-benzoessavval diklór-metánban keverés közben szobahőmérsékleten egy órán át oxidáljuk. A reakciót 5 ml vizes 10 %-

-os nátrium-szulfít oldat hozzáadásával leállítjuk, az elegyet telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldatba öntjük és diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A kapott 7-benzilszulfínil-3-(2-klór-fenil)-1-(2-dietil-amino-etil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont további tisztítás nélkül használjuk fel.

38.3. 3-(2-Klór-fenil)-1-(2-dietil-amino-etil)-7-(transz-4-hidroxi-ciklohexil-amino-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítás

Az eljárást az 51. reakciósémán tüntetjük fel.

A nyers 7-benzilszulfínil-3-(2-klór-fenil)-1-(2-dietil-amino-etil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont és 150 mg (1,31 millimól) transz-4-amino-ciklohexanolt 2 ml diglimben felveszünk és a reakcióelegyet 120 °C-on 4 órán át keverjük. Az elegyet szilikagélen végzett kromatográfálással és 5-35 % metanolt tartalmazó diklór-metán/metanol elegyekkel végrehajtott eluálással tisztítjuk. 52 mg (0,110 millimól) cím szerinti vegyületet kapunk. A tisztított terméket etil-acetátban felvesszük és 1,0 ekvivalens di-etil-éteres hidrogén-kloridot adunk hozzá. A 3-(2-klór-fenil)-7-(transz-4-hidroxi-ciklohexil-amino)-1-(2-di-etil-amino-etil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on-hidroklorid sóját kapjuk.

39. példa

3-30 vegyület

Ebben a példában a 3-(2-klór-fenil)-1-(2-dimetil-amino-etil)-7-(transz-4-hidroxi-ciklohexil-amino)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be.

39.1. 7-(Benzil-tio)-3-(2-klór-fenil)-1-(2-dimetil-amino-etil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítás

Az eljárást az 52. reakciósémán tüntetjük fel.

A 8.1 szulfidot 0,39 ml (3,92 millimól) N,N-dimetil-etanol-aminnal, 1,04 g (3,92 millimól) trifenil-foszfinnal és 0,62 ml (3,92 millimól) DEAD-al elegyítjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy órán át keverjük. Az elegyet szilikagélen végzett kromatográfálással és 1-3 % metanoltartalmú diklór-metán/metanol elegyekkel végrehajtott

eluálással tisztítjuk. A 7-(benzil-tio)-3-(2-klór-fenil)-1-(2-dimetil-amino-etil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on és maradék trifenil-foszfín-oxid keverékét (>1 g) kapjuk.

39.2. 7-Benzilszulfonil-3-(2-klór-fenil)-1-(2-dimetil-amino-etil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on

Az eljárást az 53. reakciósémán tüntetjük fel.

A 39. 1. példa szerint előállított szulfidot 1,35 g (7,84 millimól) 3-klór-peroxi-benzoesavval diklór-metánban keverés közben szobahőmérsékleten egy órán át oxidáljuk. A reakciót 1 ml telített vizes nátrium-szulfit oldat hozzáadásával leállítjuk. Az elegyet diklór-metánnal extraháljuk. A szerves extraktumokat telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A kapott 7-benzilszulfonil-3-(2-klór-fenil)-1-(2-dimetil-amino-etil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont tisztítás nélkül használjuk fel.

39.3. 3-(2-Klór-fenil)-1-(2-dimetil-amino-etil)-7-(transz-4-hidroxi-ciklohexil-amino)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on

Az eljárást az 54. reakciósémán tüntetjük fel.

A nyers 7-benzilszulfonil-3-(2-klór-fenil)-1-(2-dimetil-amino-etil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont és 331 mg (2,87 millimól) transz-4-amino-ciklohexanolt 2 ml diglimben felveszünk. A reakcióelegyet 120 °C-on 4 órán át keverjük, majd szilikagélen végzett kromatografálással és 10-30 % metanoltartalmú diklór-metán/metanol elegyekkel végrehajtott eluálással tisztítjuk. 180 mg (0,405 millimól) cím szerinti vegyületet kapunk. A tisztított terméket etil-acetátban felvesszük és 1,0 ekvivalens dietil-éteres hidrogén-kloridot adunk hozzá. A 3-(2-klór-fenil)-1-(2-dimetil-amino-etil)-7-(transz-4-hidroxi-ciklohexil-amino)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on sósavas sója kiválik.

**40. példa**

3-22 vegyület

Ebben a példában a (S)-3-(2-klór-fenil)-7-(2-hidroxi-1-metil-etil-amino)-1-(piperidin-4-il)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be.

40.1. 7-(Benzil-tio)-3-(2-klór-fenil)-1-(piperidin-4-il)-3,4-dihidro-pirimido-[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítása

Az eljárás az 55. reakciósémán tüntetjük fel.

850 mg (2,22 millimól) 8.1 szulfid 10 ml tetrahydrofuránnal képezett szuszpenziójához 411 mg (2,22 millimól) tercier butil-4-hidroxi-1-piperidin-karboxilátot és 878 mg (3,3 millimól) difenil-2-piridil-foszfint adunk. Öt perc múlva 768 mg (3,33 millimól) di-tercier butil-azodikarboxilátot adunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy hétvégén át keverjük, majd közvetlenül szilikagél-oszlopon végzett flash-kromatografálásnak és 3:1-2:1, majd 1:1 arányú hexán/etil-acetát elegyekkel végrehajtott eluálásnak vetjük alá. 930 mg 7-(benzil-tio)-3-(2-klór-fenil)-1-(piperidin-4-il)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont kapunk.

40.2. 7-Benzilszulfínil-3-(2-klór-fenil)-1-(piperidin-4-il)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on

Az eljárás az 56. reakciósémán tüntetjük fel.

920 mg (1,62 millimól) 7-(benzil-tio)-3-(2-klór-fenil)-1-(piperidin-4-il)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on 16 ml diklór-metánnal képezett oldatához 0 °C-ra való hűtés közben 403 mg (1,64 millimól) 3-klór-perbenzoesavat adunk. A reakcióelegyhez egy óra múlva szobahőmérsékleten 5 ml 10 %-os nárium-tioszulfát oldatot adunk. A diklór-metános réteget 10 perc múlva elválasztjuk, 10 %-os kálium-karbonát oldattal és konyhasó-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Fehér hab alakjában 650 mg 3-(2-klór-fenil)-7-benzilszulfínil-1-(piperidin-4-il)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont kapunk.

40.3. (S)-3-(2-Klór-fenil)-7-(2-hidroxi-1-metil-etil-amino)-1-(piperidin-4-il)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on

Az eljárást az 57. reakciósémán tüntetjük fel.

650 mg (1,136 millimól) 7-benzilszulfonil-3-(2-klór-fenil)-1-(piperidin-4-il)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on 0,5 ml 1,2-dimetoxi-etánnal képezett szuszpenziójához 250 mg (3,33 millimól) (S)-(+)-2-amino-1-propanolt adunk. A reakcióelegyet argon-atmoszférában 100 °C-on 2 órán át melegítjük, majd közvetlenül szilikagél-oszlopon végzett flash-kromatografálásnak és 92:8 - 90:10 diklór-metán/metanol eleggyel végrehajtott eluálásnak vetjük alá. 300 mg (S)-3-(2-klór-fenil)-7-(2-hidroxi-1-metil-etil-amino)-1-(piperidin-4-il)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont kapunk, amelyet 5 ml diklór-metánban és 5 ml trifluor-ecetsavban újra oldunk. Az oldószereket 5 óra múlva vákuumban eltávolítjuk és a maradékhoz 5 ml etil-acetátot és 5 ml 10 %-os nátrium-hidrogén-karbonát oldatot adunk. A szerves fázist elválasztjuk, konyhasó-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Fehér hab alakjában 130 mg cím szerinti vegyületet kapunk, amelyet 1,0 ekvivalens 1,0 mólos dietil-éteres hidrogén-kloriddal kezelünk. A kiváló csapadékot szűrjük, étterrel mossuk és vákuumban szárítjuk. 115 mg (S)-3-(2-klór-fenil)-7-(2-hidroxi-1-metil-etil-amino)-1-(piperidin-4-il)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on-hidroklorid-sót kapunk.

41. példa

3-21 vegyület

Ebben a példában a (R)-3-(2-klór-fenil)-7-[(2-hidroxi-1-metil-etil)-amino]-1-(2-etoxi-1-etoxi-metil-etil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be.

41.1. A 7-(benzil-tio)-3-(2-klór-fenil)-1-(2-etoxi-1-etoxi-metil-etil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítása

Az eljárást az 58. reakciósémán tüntetjük fel.

600 mg (2,4 millimól) 8.1 szulfid, 619 mg (2,4 millimól) difenil-2-piridil-foszfín és 232 mg (0,6 millimól) 1,3-dietoxi-2-propanol elegyét nitrogén-atmoszférában tetrahidrofuránban oldjuk. Az oldathoz egyszerre 542 mg (2,4 millimól) di-tercier butil-

-azodikarboxilátot adunk és az elegyet szobahőmérsékleten egy napon át keverjük. Ezután 1 mólos éteres hidrogén-kloridot adunk hozzá, az elegyet egy órán át keverjük, majd az oldószer fölöslegét eltávolítjuk. A maradékot éterben oldjuk és vizes sósavval mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot szilikagél-oszlopon végzett kromatográfálással és 30 % etil-acetátot tartalmazó hexánal végrehajtott eluálással tisztítjuk. Az oszlopról vett terméktartalmú frakciókat egyesítjük és vákuumban bepároljuk. 566 mg 7-(benzil-tio)-3-(2-klór-fenil)-1-(2-etoxi-1-etoxi-metil-etil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont kapunk.

41.2. 7-Benzilszulfínil-3-(2-klór-fenil)-1-(2-etoxi-1-etoxi-metil-etil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on

Az eljárást az 59. reakciósémán tüntetjük fel.

566 mg (1,1 millimól) 7-(benzil-tio)-3-(2-klór-fenil)-1-(2-etoxi-1-etoxi-metil-etil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on 5 ml diklór-metánnal képezett szuszpenzióját jégfürdőn lehütjük és 3-klór-perbenzoesavat adunk hozzá. A reakcióelegyet egy órán át keverjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagél-oszlopon végzett kromatográfálással és 98:2 arányú diklór-metán/metanol eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. Az oszlopról nyert terméktartalmú frakciókat egyesítjük és vákuumban bepároljuk. 425 mg 7-benzilszulfínil-3-(2-klór-fenil)-1-(2-etoxi-1-etoxi-metil-etil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont kapunk.

41.3. (R)-3-(2-Klór-fenil)-7-[(2-hidroxi-1-metil-etil)-amino]-1-(2-etoxi-1-etoxi-metil-etil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítása

Az eljárást a 60. reakciósémán tüntetjük fel.

425 mg (0,8 millimól) 7-benzilszulfínil-3-(2-klór-fenil)-1-(2-etoxi-1-etoxi-metil-etil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on és 1 ml (R)-2-amino-1-propanol elegyét 140 °C-on 18 órán át hevítjük, majd szobahőmérsékletre hűtjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagél-oszlopon végzett kromatográfálással és 98:2 arányú diklór-metán/metanol eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. Az oszlopról nyert terméktartalmú frakciókat egyesítjük és vákuumban bepároljuk. A visszamaradó olajat etil-

-acetátban újra oldjuk. Ezután 2,0 ekvivalens 1,0 mólos dietil-éteres hidrogén-kloridot adunk hozzá. A sót szűrjük és szárítjuk. 156 mg (R)-3-(2-klór-fenil)-7-(2-hidroxi-1-metil-etil-amino)-1-(2-etoxi-1-etoxi-metil-etil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on-hidroklorid-sót kapunk.

42. példa

3-60 vegyület

Ebben a példában a 3-(2-klór-fenil)-7-(transz-4-hidroxi-ciklohexil-amino)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be.

42.1. *7-(Benzil-tio)-3-(2-klór-fenil)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítása*

Az eljárást a 61. reakciósémán tüntetjük fel.

0,563 g (1,47 millimól) 8.1 szulfid 3 ml N,N-dimetil-formamiddal képezett oldatához 0 °C-on 0,1 g (2,5 millimól) 60 %-os nátrium-hidridet adunk. Az elegyet szobahőmérsékleten 30 percen át keverjük, 1 ml 2,2,2-trifluor-metánszulfonátot adunk hozzá és a reakcióelegyet egy éjjelen át keverjük. Az elegyhez etil-acetátot adunk, az oldatot vízzel mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Az olajos maradékot hexánnal eldörzsöljük. 0,65 g nyers 7-(benzil-tio)-3-(2-klór-fenil)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont kapunk, amelyet a következő lépésnél tisztítás nélkül közvetlenül felhasználunk.

42.2. *7-Benzilszulfonil-3-(2-klór-fenil)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítása*

Az eljárás a 62. reakciósémán tüntetjük fel.

0,67 mg 7-(benzil-tio)-3-(2-klór-fenil)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on 7 ml tetrahidrofuránnal képezett oldatához 0 °C-on 2,27 g Oxone® és 7 ml víz oldatát adjuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy órán át keverjük, 0,8 g Oxone® 2 ml vízzel képezett oldatát adjuk hozzá és a reakcióelegyet további egy órán át keverjük. Az elegyet etil-acetáttal hígítjuk, konyhasó-oldattal mos-

suk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Fehér szilárd anyag alakjában 0,65 g nyers 7-benzilszulfonil-3-(2-klór-fenil)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont kapunk, amelyet a következő lépésnél tisztítás nélkül használunk fel.

42.3. 3-(2-Klór-fenil)-7-(transz-4-hidroxi-ciklohexil-amino)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítása

Az eljárás a 63. reakciósémán tüntetjük fel.

300 mg (0,604 millimól) 7-benzilszulfonil-3-(2-klór-fenil)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on, 208 mg (3 ekvivalens) transz-4-amino-ciklohexanol és 0,3 ml 1-metil-2-pirrolidinon elegyét 110 °C-on 20 percen át hevítjük, majd szobahőmérsékletre hűtjük. A maradékot preparatív vékonyrétegkromatográfiás úton etil-acetátos eluálással tisztítjuk. Csaknem fehér por alakjában 155 mg 3-(2-klór-fenil)-7-(transz-4-hidroxi-ciklohexil-amino)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont kapunk.

43. példa

3-32 vegyület

Ebben a példában a 3-(2-klór-fenil)-7-(transz-4-hidroxi-ciklohexil-amino)-1-(dimetil-amino-karbonil-metil)-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be.

43.1. 7-(Benzil-tio)-3-(2-klór-fenil)-1-(etoxi-karbonil-metil)-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítása

Az eljárást a 64. reakciósémán tüntetjük fel.

2,0 g (5,22 millimól) 8.1 szulfidot 10 ml N,N-dimetil-formamidban 230 mg (5,75 millimól) nátrium-hidriddel elegyítünk. Az elegyet 20 percen át keverjük, majd 1,16 ml (10,45 millimól) etil-bróm-acetátot adunk hozzá. A reakciót 3 óra múlva víz hozzáadásával leállítjuk és elegyet etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat vízzel mossuk, szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagél-oszlopon végzett kromatográfálással és 30 % acetont tartalmazó aceton-hexán



eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. Az oszlopról nyert terméktartalmú frakciókat egyesítjük és vákuumban bepároljuk. 1,438 g 7-(benzil-tio)-3-(2-klór-fenil)-1-(etoxi-karbonil-metil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont kapunk.

43.2. 7-(Benzil-tio)-3-(2-klór-fenil)-1-(hidroxi-karbonil-metil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on

Az eljárást a 65. reakciósémán tüntetjük fel.

1,435 g (3,36 millimól) 7-(benzil-tio)-3-(2-klór-fenil)-1-(etoxi-karbonil-metil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on és 481 mg (11,5 millimól) lítium-hidroxid-monohidrát 10 ml metanollal és 30 ml vízzel képezett elegyét 48 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük és etil-acetát/víz eleggyel hígítjuk. A vizes fázis pH-ját 4-re állítjuk be és etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. 1,2 g 7-(benzil-tio)-3-(2-klór-fenil)-1-(hidroxi-karbonil-metil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont kapunk.

43.3. 7-(Benzil-tio)-3-(2-klór-fenil)-1-(dimetil-amino-karbonil-metil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítás

Az eljárást a 66. reakciósémán tüntetjük fel.

500 mg (1,13 millimól) 7-(benzil-tio)-3-(2-klór-fenil)-1-(hidroxi-karbonil-metil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on és 885 mg (1,70 millimól) benzotriazol-1-il-oxi-trisz-(pirrolidino)-foszfónium-hexafluorofoszfát 15 ml N,N-dimetil-formamid-al képezett oldatába 2 percen át dimetil-amin gázt buborékoltatunk. A reakcióelegyet zárt csőben 2 órán át keverjük. A reakciót víz hozzáadásával leállítjuk és az elegyet etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat vízzel mossuk, szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagél-oszlopon végzett kromatografálással és 36:1 arányú diklór-metán/metanol eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. Az oszlopról nyert terméktartalmú frakciókat egyesítjük és vákuumban bepároljuk. 490 mg 7-(benzil-tio)-3-(2-klór-fenil)-1-(dimetil-amino-karbonil-metil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont kapunk.

43.4. 7-Benzilszulfonil-3-(2-klór-fenil)-1-(dimetil-amino-karbonil-metil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítása

Az eljárást a 67. reakciósémán tüntetjük fel.

490 mg (1,13 millimól) 7-(benzil-tio)-3-(2-klór-fenil)-1-(dimetil-amino-karbonil-metil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on kloroformos oldatához 780 mg (4,52 millimól) 3-klór-peroxi-benzoésavat adunk. A reakcióelegyet 2 órán át keverjük, 10 %-os vizes nátrium-szulfid oldattal és vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk, szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. 550 mg 7-benzilszulfonil-3-(2-klór-fenil)-1-(dimetil-amino-karbonil-metil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont kapunk.

43.5. 3-(2-Klór-fenil)-7-(transz-4-hidroxi-ciklohexil-amino)-1-(dimetil-amino-karbonil-metil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítása

Az eljárást a 68. reakciósémán tüntetjük fel.

550 mg (1,1 millimól) 7-benzilszulfonil-3-(2-klór-fenil)-1-(dimetil-amino-karbonil-metil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont 253 mg (2,2 millimól) transz-4-amino-ciklohexanollal elegyítünk. A reakcióelegyet 3 órán át 100-105 °C-on hevítjük, majd szobahőmérsékletre hűtjük. A maradékot szilikagél-oszlopon végzett kromatográfálással és 9:1 arányú diklór-metán/metanol eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. Az oszlopról nyert terméktartalmú frakciókat egyesítjük és vákuumban bepároljuk. A szilárd maradékot metanollal eldörzsöljük, szűrjük, szárítjuk és etil-acetátban szuszpendáljuk. A szuszpenzióhoz 2,0 ekvivalens 0,1 mólos dietil-éteres hidrogén-kloridot adunk. A kiváló sőt szűrjük és szárítjuk. 90 mg 3-(2-klór-fenil)-7-(transz-4-hidroxi-ciklohexil-amino)-1-(dimetil-amino-karbonil-metil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on-hidroklorid-sót kapunk.

44. példa

4-1 vegyület

Ebben a példában a 3-(2-klór-fenil)-7-(2-hidroxi-1-hidroximetil-1-metil-etil-amino)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be.

Az eljárást a 69. reakciósémán tüntetjük fel.

0,500 g (1,21 millimól) 9.1 szulfont 0,253 g (2,41 millimól) 2-amino-2-metil-1,3-propándiollal elegyítünk. A reakcióelegyet 120-130 °C-on 2 órán át keverjük, majd szobahőmérsékletre hűtjük. A maradékot diklór-metán/metanol eleggyel eldörzsöljük, a szuszpenziót szűrjük. A cím szerinti szabad amint kapjuk, amelyet metanolban szuszpendálunk és 1,0 ekvivalens 1,0 mólos dietil-éteres hidrogén-kloridot adunk hozzá. A kiváló sót metanolban oldjuk. Az oldatot szűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A higroszkópos szilárd maradékot éterral eldörzsöljük, szűrjük és szárítjuk. 0,195 g 3-(2-klór-fenil)-7-(2-hidroxi-1-hidroximetil-1-metil-etil-amino)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont kapunk.

45. példa

4-6 vegyület

Ebben a példában a 3-(2-klór-fenil)-7-[(R,R)-2-hidroxi-1-hidroximetil-propil-amino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be.

Az eljárást a 70. reakciósémán tüntetjük fel.

776 mg (1,9 millimól) 9.1 szulfont 238 mg (2,3 millimól) (R,R)-3-amino-1,2-butándiollal és 5 ml 2-metoxi-etil-éterrel elegyítünk. A reakcióelegyet 120 °C-on 3 órán át keverjük, majd szobahőmérsékletre hűtjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagél-oszlopon végzett kromatografálással és 97:3 arányú diklór-metán/metanol eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. Az oszlopról nyert terméktartalmú frakciókat egyesítjük és vákuumban bepároljuk. A visszamaradó olajat etil-acetátban újra oldjuk és 2,0 ekvivalens 1,0 mólos dietil-éteres hidrogén-kloridot adunk hozzá. A kiváló sót szűrjük és szárítjuk. 159 mg 3-(2-klór-fenil)-7-[(R,R)-2-hidroxi-1-hidroximetil-propil-amino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont kapunk.

46. példa

4-8 vegyület

Ebben a példában a 3-(2-klór-fenil)-7-(4-hidroxi-ciklohexil-amino)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be.

Az eljárást a 71. reakciósémán tüntetjük fel.

0,500 g (1,21 millimól) 9.1 szulfont 0,70 g (6,0 millimól) 4-amino-ciklohexanol racém keverékkel elegyítünk [2 ml N-metil-pirrolidinonban képezett 50 %-os vizes oldatból (ICN) liofilizáljuk]. A reakcióelegyet 120 °C-on másfél órán át keverjük, majd szobahőmérsékletre hűtjük. A maradékot szilikagél-oszlopon végzett kromatografálással és 1-5 % metanolt tartalmazó diklór-metán/metanol elegyekkel végrehajtott eluálással tisztítjuk. Az oszlopról nyert terméktartalmú frakciókat egyesítjük és vákuumban bepároljuk. Sárga granulák alakjában a cím szerinti vegyületet kapjuk, amelyet etil-acetátban újra oldunk és az oldathoz 1,0 ekvivalens 1,0 mólos dietil-éteres hidrogén-kloridot adunk. A kiváló sót szűrjük és szárítjuk. 0,258 g 3-(2-klór-fenil)-7-(4-hidroxi-ciklohexil-amino)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on-hidroklorid-sót kapunk.

47. példa

2-10 vegyület

Ebben a példában a 3-(2-klór-fenil)-7-(tetrahidropirán-4-il-amino)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be.

Az eljárást a 72. reakciósémán tüntetjük fel.

4-Amino-tetrahidropirán előállítása

4,19 g (59,9 millimól) hidroxil-amin-hidrokloridot szobahőmérsékleten 13 ml etanolban felveszünk és a képződő szuszpenziót további 15 ml etanollal 5 g (49,9 millimól) tetrahidropirán-4-on és 30 ml piridin oldatába mossuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjjelen át keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A sűrű piridin-alapú szirupot telített vizes réz-szulfát oldatba öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat nátrium-szulfát felett szárítjuk, vákuumban bepároljuk és a maradékot etil-acetáttal eluáljuk. A szűrletet vákuumban bepárolva zöldes szilárd anyag alakjában tetrahidropirán-4-on-oximot kapunk. Kitermelés 0,05 g (0,44 millimól).

2,8 g (24,3 millimól) tetrahidropirán-4-on-oximot 50 ml tetrahidrofuránban felveszünk, 0 °C-ra hűtünk, majd részletekben lassan 4,6 g (122 millimól) lítium-alumínium-hidri-

det adunk hozzá. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet a vízfürdőből kivesszük, egy éjjelen át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk, majd a reakciót víz és 10 %-os nátrium-hidroxid oldat óvatos hozzáadásával leállítjuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy órán át keverjük, majd az alumínium-sót leszűrjük és diklór-metánnal átöblítjük. A szűrletet vákuumban bepároljuk. Sötétbarna folyadék alakjában 1,74 g (0,27 millimól) 4-amino-tetrahidropiránt kapunk.

3-(2-Klór-fenil)-7-(tetrahidropirán-4-il-amino)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on

0,205 g (0,494 millimól) 9.1 szulfont 5 ml 1-metil-2-pirrolidinonban 0,100 g (0,988 millimól) 4-amino-tetrahidropiránnal elegyítünk. A reakcióelegyet 100 °C-on 24 órán át keverjük, majd szilikagél-oszlopon végzett kromatografálással és 3-7 % metanolt tartalmazó metanol/diklór-metán eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. Az oszlopról nyert termék tartalmú frakciókat egyesítjük és vákuumban bepároljuk. A barna gumi alakjában kapott cím szerinti vegyületet metanolban oldjuk. Ezután 1,0 ekvivalens 1,0 mólos dietil-éteres hidrogén-kloridot adunk hozzá. 0,026 g 3-(2-klór-fenil)-7-(tetrahidropirán-4-il-amino)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on-hidroklorid-sót kapunk.

48. példa

4-14 vegyület

Ebben a példában a 3-(2-klór-fenil)-7-[(1-hidroximetil-ciklopentil)-amino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be.

Az eljárást a 73. reakciósémán tüntetjük fel.

500 mg (1,2 millimól) 9.1 szulfont 1 ml 1-metil-2-pirrolidinonban 550 mg (4,8 millimól) 1-amino-1-ciklopentil-metanollal elegyítünk. A reakcióelegyet 120 °C-on 3 órán át hevítjük, majd szobahőmérsékletre hűtjük és 3 ml metanolt adunk hozzá. A kapott szuszpenziót 10 percen át keverjük, szűrjük, a maradékot metanollal mossuk, szárítjuk és etil-acetátban szuszpendáljuk. A szuszpenzióhoz 2,0 ekvivalens 1,0 mólos dietil-éteres hidrogén-kloridot adunk. A kiváló sót szűrjük és szárítjuk. 260 mg 3-(2-klór-fenil)-

-7-[(1-hidroximetil-ciklopentil)-amino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on-hidroklorid-sót kapunk.

49. példa

4-16 vegyület

Ebben a példában a 3-(2-klór-fenil)-7-[(1-hidroximetil-ciklohexil)-amino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be. Az eljárást a 74. reakciósémán tüntetjük fel.

500 mg (1,2 millimól) 9.1 szulfont 1 ml 1-metil-2-pirrolidinonban 623 mg (4,8 millimól) 1-amino-1-ciklohexán-metanollal [előállítását lásd: *J. Med. Chem.*, **9**(6), 911-920 (1966)] elegyítünk. A reakcióelegyet 120 °C-on 3 órán át hevítjük, majd szobahőmérsékletre hűtjük és 3 ml metanolt adunk hozzá. A szuszpenziót 10 percen át keverjük és szűrjük. A kiváló csapadékot metanollal alaposan mossuk, szárítjuk és etil-acetátban szuszpendáljuk. A szuszpenzióhoz 2,0 ekvivalens 1,0 mólos dietil-éteres hidrogén-kloridot adunk. A kiváló sót szűrjük és szárítjuk. 328 mg 3-(2-klór-fenil)-7-[(1-hidroximetil-ciklohexil)-amino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on-hidroklorid-sót kapunk.

50. példa

5-25 vegyület

Ebben a példában a 3-(2-klór-fenil)-7-[(1-metil-piperidin-4-il)-metil-amino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be. Az eljárást a 75. reakciósémán tüntetjük fel.

0,512 g (1,2 millimól) 9.1 szulfont 0,3 ml 1-metil-2-pirrolidinonban 2 ml 1-metil-4-(metil-amino)-piperidinnel (Aldrich Chemicals) elegyítünk. A reakcióelegyet 3 órán át 100 °C-on hevítjük, majd szobahőmérsékletre hűtjük, etil-acetáttal hígítjuk és konyhasó-oldattal mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A nyersteget szilikagél-oszlopon végzett kromatografálásal és előbb 2-10 % metanoltartalmú diklór-metán/metanol elegyekkel, majd 1 % trietil-amint és 10 % metanolt tartalmazó diklór-metánnal végrehajtott eluálással tisztít-

juk. A kapott szilárd anyagot 5 ml metanolban szuszpendáljuk, 30 másodpercen keresztül hidrogén-kloridot buborkékoltatunk át és az oldószereket eltávolítjuk. A szilárd anyagot etil-acetátban keverjük és szűrjük. 190 mg 3-(2-klór-fenil)-7-[(1-metil-piperidin-4-il)-metil-amino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on-dihidroklorid-sót kapunk.

51. példa

4-18 vegyület

Ebben a példában a 3-(2-klór-fenil)-7-(cisz-4-hidroxi-ciklohexil-amino)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be. Az eljárást a 76. reakció-sémán tüntetjük fel.

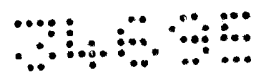
0,81 g (1,95 millimól) 9.1 szulfont 2,0 ml 1-metil-2-pirrolidinonban 0,45 g (3,9 millimól) cisz-4-amino-ciklohexanollal [előállítását lásd: *Aust. J. Chem.*, **14**, 610 (1961)] reagáltatunk. A reakcióelegyet 24 órán át 120 °C-on keverjük, szobahőmérsékletre hűtjük és szűrjük. A szűrletet vízmentes metanolban szuszpendáljuk, a kiváló csapadékot szűrjük és szárítjuk. Fehér szilárd anyag alakjában 0,400 g cím szerinti vegyületet kapunk. Op.: 263,7-264,6 °C. A fehér szilárd anyagot 10:1 arányú kloroform/metanol elegyben oldjuk és 1 mólos éteres hidrogén-kloridot adunk hozzá. A reakcióelegyet egy órán át keverjük, bepároljuk, a maradékot vákuumban szárítjuk és metanol-éter elegyből kristályosítjuk. Fehér szilárd anyag alakjában 0,285 g 3-(2-klór-fenil)-7-(cisz-4-hidroxi-ciklohexil-amino)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on-hidroklorid-sót kapunk.

52. példa

2-26 vegyület

Ebben a példában a 3-(2-klór-fenil)-7-[(1-karbamoil-metil-piperidin-4-il)-amino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be. Az eljárást a 77. reakció-sémán tüntetjük fel.

1,0 g (2,41 millimól) 9.1 szulfont 5 ml etil-4-amino-1-piperidin-karboxilátban (29 millimól) felvesszünk és 150 °C-on keverjük. A kapott szuszpenziót egy óra múlva szobahő-



mérsékletre hűtjük, 50 ml metanolba öntjük és szűrjük. A fehér szilárd anyagot 50 ml metanollal mossuk és vákuumban bepároljuk. 0,569 g 3-(2-klór-fenil)-7-(1-etoxi-karbonil-piperidin-4-il-amino)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont kapunk.

A 3-(2-klór-fenil)-7-(1-etoxi-karbonil-piperidin-4-il-amino)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont 2 ml diklór-metánban felvesszük, 0,94 ml (6,60 millimól) jó-d-trimetil-szilánt adunk hozzá és a reakcióelegyet 60 °C-on 2 két órán át melegítjük. A reakciót metanol hozzáadásával leállítjuk és az elegyet vákuumban bepároljuk. A száraz maradékot minimális mennyiségű metanolban ismét felvesszük, 0,5 ekvivalens 0,5 mólos kereskedelmi minőségű metanollal képezett nátrium-metilát oldatot adunk hozzá és az elegyet ismét bepároljuk. A száraz maradékot flash-kromatografálással és 5-10 % 1:9 arányú ammónium-hidroxid/metanol elegyet tartalmazó diklór-metánnal végzett eluálással tisztítjuk. Az oszlopról nyert terméktartalmú frakciókat összegyűjtjük és vákuumban bepároljuk. 0,280 g (7,80 millimól) hasított piperidin közbenső terméket - azaz 3-(2-klór-fenil)-7-(piperidin-4-il-amino)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont - kapunk.

0,050 g (0,139 millimól) 3-(2-klór-fenil)-7-(piperidin-4-il-amino)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont és 0,029 g (0,209 millimól) bróm-acetamidot 1 ml N,N-dimetil-formamidban felvesszünk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2,5 órán át keverjük, majd a hőmérsékletet egy órán át 40 °C-ra emeljük és utána a reakcióelegyet 80 °C-on egy éjjelen át melegítjük. A reakcióelegyet flash-kromatografálással és 1 % ammónium-hidroxidot tartalmazó 5-40 % metanoltartalmú diklór-metán/metanol elegyekkel végrehajtott eluálással tisztítjuk. Az oszlopról nyert terméktartalmú frakciókat egyesítjük és vákuumban bepároljuk. A végterméket minimális mennyiségű metanolban újra oldjuk, majd 1,0 ekvivalens 1,0 mólos dietil-éteres hidrogén-kloridot adunk hozzá. A kiváló sót szűrjük és szárítjuk. 0,007 g 3-(2-klór-fenil)-7-[(1-karbamoil-metil-piperidin-4-il)-amino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on-hidroklorid-sót kapunk.

53. példa

2-27 vegyület

Ebben a példában a 3-(2-klór-fenil)-7-[1-(2,2,2-trifluor-etil)-piperidin-4-il-amino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be. Az eljárást a 78. reakciósémán tüntetjük fel.

1-(2,2,2-Trifluor-etil)-piperidin-4-il-amin előállítása

5 g (24,96 millimól) piperidin-4-il-karbaminsav-tercier butil-észtert (kereskedelmi forgalmazó ASTATECH), 7,03 g (1 ekvivalens) 2,2,2-(trifluor-etil)-triklór-metánszulfonátot és 4,1 g (1,2 ekvivalens) kálium-karbonátot 80 ml acetonban felveszünk. A reakcióelegyet 17 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk, az oldószert 40 °C-on vákuumban eltávolítjuk és a maradékhoz etil-acetátot és vizet adunk. A rétegeket szétválasztjuk. A szerves fázist vízzel és konyhasó-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A kapott sötét színű szilárd maradékot szilikagélen végzett kromatografálással és 15 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal végrehajtott eluálással tisztítjuk. Csaknem fehér por alakjában 4,45 g [1-(2,2,2-(trifluor-etil)-piperidin-4-il]-karbaminsav-tercier butil-észtert kapunk. Op.: 99,2-99,8 °C. $(M+H)^+ = 283$.

Az [1-(2,2,2-trifluor-etil)-piperidin-4-il]-karbaminsav-tercier butil-észtert 80 ml dioxánban felvesszük és az oldaton 10 percen át hidrogén-klorid gázt buborékoltatunk át. A reakcióedényt légmentesen lezárjuk és a reakcióelegyet másfél órán át keverjük. Az oldószert 40 °C-on vákuumban eltávolítjuk. A maradékot 42 ml 0,5 mólos metanolos nátrium-metilátban felvesszük, szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük és szűrjük. A szűrletet bepároljuk, a maradékot etil-acetátban felvesszük, szűrjük és bepároljuk. Sötét színű olaj alakjában 1,0 g 1-(2,2,2-trifluor-etil)-piperidin-4-il-amint kapunk. $(M+H)^+ = 183$.

3-(2-Klór-fenil)-7-[1-(2,2,2-trifluor-etil)-piperidinil-4-il-amino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítása

200 mg (0,482 millimól) 9.1 szulfont és 263 mg (3 ekvivalens) 1-(2,2,2-trifluor-etil)-piperidin-4-il-amint 0,3 ml 1-metil-2-pirrolidinonban elegyítünk. A reakcióelegyet két órán át 120 °C-on keverjük, majd szobahőmérsékletre hűtjük. Preparatív vékonyrétegkromatográfiás és 60 % etil-acetátot tartalmazó etil-acetát/hexán eleggyel végrehajtott tisztítás után csaknem fehér por alakjában 12 mg 3-(2-klór-fenil)-7-[1-(2,2,2-trifluor-etil)-piperidinil-4-il-amino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont kapunk.

54. példa

4-17 vegyület

Ebben a példában a 3-(2-klór-fenil)-7-[(4-hidroxi-ciklohexil-metil)-amino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be. Az eljárást a 79. reakciósémán tüntetjük fel.

400 mg (0,96 millimól) 9.1 szulfont 0,4 ml 1-metil-2-pirrolidinonban 470 mg (3,6 millimól) 4-(amino-metil)-ciklohexollal elegyítünk. A reakcióelegyet 3 órán át 120 °C-on hevítjük, majd szobahőmérsékletre hűtjük, 3 ml metanolt adunk hozzá. A szuszpenziót 10 perces keverés után szűrjük. A szűrőn levő csapadékot metanollal mossuk, szárítjuk és etil-acetátban szuszpendáljuk. Ezután 2,0 ekvivalens 1,0 mólos dietil-éteres hidrogén-kloridot adunk hozzá. A kiváló sót szűrjük és szárítjuk. 198 mg 3-(2-klór-fenil)-7-[(4-hidroxi-ciklohexil-metil)-amino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on-hidroklorid-sót kapunk.

55. példa

2-21 vegyület

Ebben a példában a 3-(2-klór-fenil)-7-[1-(2,2,2-trifluor-etil)-piperidin-4-il-amino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be. Az eljárást a 80. reakciósémán tüntetjük fel.

4-(Amino-metil)-N-(2,2,2-trifluor-etil)-piperidin előállítása



4 g (16,1 millimól) (4-benziloxi-karbonil-amino-metil)-piperidin, 5,58 g (20 millimól) 2,2,2-(trifluor-etil)-triklór-metánszulfonát és 2,67 g (19 millimól) kálium-karbonát 40 ml acetonnal képezett elegyét 17 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegyet bepároljuk, a maradékot etil-acetáttal és konyhasó-oldattal kezeljük. A szerves fázist elválasztjuk, konyhasó-oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A nyers szilárd maradékot szilikagélen végzett kromatografálással és 10-20 % etil-acetátot hexán/etil-acetát elegyekkel végrehajtott eluálással tisztítjuk. 2,25 g 4-(benziloxi-amino-metil)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-piperidint kapunk. Op.: 93,8-95,1 °C.

A 4-(benziloxi-amino-metil)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-piperidint 50 ml etanolban oldjuk és 0,5 g 10 %-os palládium-szén katalizátor jelenlétében 10 órán át hidrogénezzük. Az elegyet Celite ágyon átszűrjük, metanollal mossuk és a szűrletet bepároljuk. Félszilárd anyag jelenlétében 1,17 g 4-(amino-metil)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-piperidint kapunk.

3-(2-Klór-fenil)-7-[1-(2,2,2-trifluor-etil)-piperidin-4-il-amino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítása

0,389 g (1 millimól) 9.1 szulfont 0,4 ml 1-metil-2-pirrolidinonban 0,50 g (2,5 millimól) 4-(amino-metil)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-piperidinnel elegyítünk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, metanollal, etil-acetáttal és éterrel kezeljük. A kiváló szilárd anyagot szűrjük, etil-acetáttal mossuk, majd a szilárd anyag (0,22 g) 5 ml metanolban oldjuk és az oldaton egy percen keresztül hidrogén-kloridot buborékoltatunk át. Az oldószereket eltávolítjuk, a maradékot 2 ml metanollal és 40 ml éterrel eldörzsöljük. 210 mg 3-(2-klór-fenil)-7-[1-(2,2,2-trifluor-etil)-piperidin-4-il-amino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on-dihidroklorid-sót kapunk.

56. példa

2-22 vegyület

Ebben a példában a 3-(2-klór-fenil)-7-[(1-ciano-metil-piperidin-4-il-metil)-amino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be. Az eljárást a



81. reakciósémán tüntetjük fel.

2,24 g (5,4 millimól) 9.1 szulfont 9 ml 1-metil-2-pirrolidinonban 5,6 g (16,2 millimól) N-tercier butoxikarbonil-4-(amino-metil)-piperidinnel elegyítünk. A reakcióelegyet 2 órán át 100-110 °C-ra hevítjük, majd szobahőmérsékletre hűtjük és etil-acetátot adunk hozzá. A kiváló fehér szilárd anyagot szűrjük és etil-acetáttal mossuk. 2,3 g 3-(2-klór-fenil)-7-[(1-tercier butoxikarbonil-piperidin-4-il-metil)-amino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont kapunk ($MH^+ = 473$). 2,1 g fenti védett amint 22 ml 1,4-dioxánban szuszpendálunk, a szuszpenzió hidrogén-klorid gázt buborékoltatunk át, az elegyet egy órán át keverjük, vákuumban bepároljuk és a maradékot szárítjuk. Fehér szilárd anyag alakjában közbenső terméként 3-(2-klór-fenil)-7-[(piperidin-4-il-metil)-amino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont kapunk.

0,23 g (0,52 millimól) 3-(2-klór-fenil)-7-[(piperidin-4-il-metil)-amino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont 8 ml N,N-dimetil-formamidban oldunk, majd 0,175 g (1,6 millimól) vízmentes nátrium-karbonátot és 0,036 ml (0,57 millimól) klór-acetonitrilt adunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 17 órán át állni hagyjuk, majd etil-acetát és víz között megosztjuk. A fázisokat szétválasztjuk és a vizes réteget etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen végzett kromatografálással és 10 % metanolt tartalmazó diklór-metán/metanol eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. A kívánt vegyületet tartalmazó frakciókat összegyűjtjük, vákuumban bepároljuk és a maradékot 40 ml 1,4-dioxánban oldjuk. Az oldaton hidrogén-klorid gázt buborékoltatunk át, majd az elegyet vákuumban bepároljuk. A maradékot éterrel eldörzsöljük, szűrjük és szárítjuk. 0,107 g 3-(2-klór-fenil)-7-[(1-ciano-metil-piperidin-4-il-metil)-amino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on-hidroklorid-sót kapunk.

57. példa

2-19 vegyület

Ebben a példában a 3-(2-klór-fenil)-7-[(1-dimetilamino-karbonil-metil-piperidin-4-il-



-metil)-amino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be. Az eljárást a 82. reakciósémán tüntetjük fel.

0,3 g (0,67 millimól), az 56. példa szerint előállított 3-(2-klór-fenil)-7-[(piperidin-4-il-metil)-amino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont 7 ml N,N-dimetil-formamidban oldunk. Az oldathoz 0,26 g (2,4 millimól) vízmentes nátrium-karbonátot és 0,098 g (0,81 millimól) 2-klór-N,N-dimetil-acetamidot adunk. A reakcióelegyet 17 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd etil-acetát és víz között megosztjuk. A rétegeket szétválasztjuk és a vizes fázist etil-acetáttal és 10 % izopropanolt tartalmazó kloroform/izopropanol eleggyel extraháljuk. A szerves fázisokat telített nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A fehér szilárd maradékot 50 % metanoltartalmú metanol/1,2-diklór-etán elegyben oldjuk. Az oldaton hidrogén-klorid gázt buborékoltatunk át és vákuumban bepároljuk. A maradékot éterrel eldörzsöljük, szűrjük és szárítjuk. 0,182 g 3-(2-klór-fenil)-7-[(1-dimetilamino-karbonil-metil-piperidin-4-il-metil)-amino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on-hidroklorid-sót kapunk.

58. példa

2-23 vegyület

Ebben a példában a 3-(2-klór-fenil)-7-[(1-amino-karbonil-metil-piperidin-4-il-metil)-amino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be. Az eljárást a 83. reakciósémán tüntetjük fel.

0,3 g (0,67 millimól), az 56. példa szerint előállított 3-(2-klór-fenil)-7-[(piperidin-4-il-metil)-amino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont 7 ml N,N-dimetil-formamidban oldunk. Az oldathoz 0,26 g (2,4 millimól) vízmentes nátrium-karbonátot és 0,111 g (0,81 millimól) 2-bróm-acetamidot adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 17 órán át keverjük, majd etil-acetát és víz között megosztjuk. A fázisokat szétválasztjuk és a vizes réteget etil-acetáttal és 10 % izopropanol-tartalmú kloroform/izopropanol eleggyel extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat telített nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A fehér szilárd maradékot 1,4-dioxánban szuszpendáljuk. A szuszpenzió hidrogén-klorid

gázt buborékolatunk át és vákuumban bepároljuk. A maradékot éterrel eldörzsöljük, szűrjük és szárítjuk. 0,185 g 3-(2-klór-fenil)-7-[(1-amino-karbonil-metil-piperidin-4-il-metil)-amino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on-hidroklorid-sót kapunk.

59. példa

2-24 vegyület

Ebben a példában a 3-(2-klór-fenil)-7-[(1-hidroxi-karbonil-metil-piperidin-4-il-metil)-amino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be. Az eljárást a 84. reakciósémán tüntetjük fel.

0,3 g (0,67 millimól), az 56. példa szerint előállított 3-(2-klór-fenil)-7-[(piperidin-4-il-metil)-amino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont 7 ml N,N-dimetil-formamidban oldunk. Az oldathoz 0,26 g (2,4 millimól) vízmentes nátrium-karbonátot és 0,12 ml (0,81 millimól) tercier butil-2-bróm-acetátot adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 17 órán át keverjük, majd etil-acetát és víz között megosztjuk. A fázisokat szétválasztjuk és a vizes réteget etil-acetáttal és 10 % izopropanol-tartalmú kloroform/izopropanol eleggyel extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat telített nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A fehér szilárd maradékot 1,4-dioxánban szuszpendáljuk. A szuszpenzió hidrogén-klorid gázt buborékolatunk át. Az oldatot szobahőmérsékleten 10 órán át keverjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot éterrel eldörzsöljük, szűrjük és szárítjuk. 0,195 g 3-(2-klór-fenil)-7-[(1-hidroxi-karbonil-metil-piperidin-4-il-metil)-amino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on-hidroklorid-sót kapunk.

60. példa

3-29 vegyület

Ebben a példában a 3-(2-klór-fenil)-7-(transz-4-hidroxi-ciklohexil-amino)-1-(2-metil-tio-etil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be. Az eljárást a 85. reakciósémán tüntetjük fel.

500 mg (1,21 millimól) 9.1 szulfont, 0,16 ml (1,81 millimól) 1-(2-metil-tio)-etanolt,



474 mg (1,81 millimól) trifenil-foszfint és 0,28 ml (1,81 millimól) DEAD-t 2 ml tetrahydrofuranban felvesszünk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 napon át keverjük. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk. A kapott nyers 3-(2-klór-fenil)-7-benzilszulfonil-1-(2-metil-tio-etil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont további tisztítás nélkül használjuk fel.

A nyers 3-(2-klór-fenil)-7-benzilszulfonil-1-(2-metil-tio-etil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont és 139 mg (1,21 millimól) transz-4-amino-ciklohexanolt 2 ml diglimben felvesszünk. A reakcióelegyet 120 °C-on 4 órán át keverjük, majd szilikagélen végzett kromatográfálással és 2,5-4,5 % metanolt tartalmazó diklór-metán/metanol elegyekkel végrehajtott eluálással tisztítjuk. 226 mg (0,511 millimól) cím szerinti vegyületet kapunk. A tisztított terméket etil-acetátban felvesszük és 1,0 ekvivalens di-etil-éteres hidrogén-kloridot adunk hozzá. A 3-(2-klór-fenil)-7-(transz-4-hidroxi-ciklohexil-amino)-1-(2-metil-tio-etil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on-hidroklorid-só kiválik.

61. példa

3-31 vegyület

Ebben a példában a 3-(2-klór-fenil)-7-(transz-4-hidroxi-ciklohexil-amino)-1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be. Az eljárást a 86. reakciósémán tüntetjük fel.

500 mg (1,21 millimól) 9.1 szulfont, 0,28 ml (1,81 millimól) 3-dimetilamino-2,2-dimetil-1-propanolt, 474 mg (1,81 millimól) trifenil-foszfint és 0,28 ml (1,81 millimól) DEAD-t 2 ml tetrahydrofuranban felvesszünk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjjelen át keverjük. Az elegyet szilikagélen végzett kromatográfálással és 3-15 % metanolt tartalmazó diklór-metán/metanol elegyekkel végrehajtott eluálással félig tisztítjuk. A 3-(2-klór-fenil)-7-benzilszulfonil-1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on és maradék trifenil-foszfín-oxid keverékét (>1 g) kapjuk.

A 3-(2-klór-fenil)-7-benzil-szulfonil-1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont és 139 mg (1,21 millimól) transz-4-amino-ciklohexanolt 3 ml diglimben felvesszünk. A reakcióelegyet 120 °C-on 4 órán át keverjük, majd szilikagélen végzett kromatografálással és 4-25 % metanol/diklór-metán eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. 52 mg (0,107 millimól) cím szerinti vegyületet kapunk. A tisztított terméket etil-acetátban felvesszük és 1 ekvivalens dietil-éteres hidrogén-kloridot adunk hozzá. A 3-(2-klór-fenil)-7-(transz-4-hidroxi-ciklohexil-amino)-1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on-hidroklorid-sója kiválik.

62. példa

3-36 vegyület

Ebben a példában a 3-(2-klór-fenil)-7-(transz-4-hidroxi-ciklohexil-amino)-1-(1-metil-piperidin-4-il)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be. Az eljárást a 87. reakciósémán tüntetjük fel.

1,0 g (2,4 millimól) 9.1. szulfont és 0,555 g (4,8 millimól) 4-hidroxi-1-metil-piperidint nitrogén-atmoszférában vízmentes tetrahidrofuránban oldunk. Az oldathoz 1,67 g (7,23 millimól) di-tercier butil-azodikarboxilátot adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen végzett kromatografálással és 9:1 arányú diklór-metán/metanol eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. Az oszlopról nyert terméktartalmú frakciókat egyesítjük és vákuumban bepároljuk. 354 mg 7-benzilszulfonil-3-(2-klór-fenil)-1-(1-metil-piperidin-4-il)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont kapunk.

354 mg (0,69 millimól) 7-benzilszulfonil-3-(2-klór-fenil)-1-(1-metil-piperidin-4-il)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont 1 ml 1-metil-2-pirrolidinonban 160 mg (1,38 millimól) transz-4-amino-ciklohexanollal elegyítünk. A reakcióelegyet 110 °C-on egy órán át hevítjük, majd szobahőmérsékletre hűtjük. A maradékot szilikagél-oszlopon végzett kromatografálással és 9:1:0,5 arányú diklór-metán/metanol/diizopropil-amin eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. Az oszlopról nyert termék-

tartalmú frakciókat egyesítjük, vákuumban bepároljuk, a maradékot etil-acetátban szuszpendáljuk és 1,0 ekvivalens dietil-éteres hidrogén-kloridot adunk hozzá. A kiváló sőt szűrjük és szárítjuk. 135 mg 3-(2-klór-fenil)-7-(transz-4-hidroxi-ciklohexil-amino)-1-(1-metil-piperidin-4-il)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on-hidroklorid-sót kapunk.

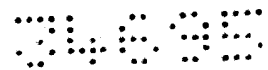
63. példa

4-4 vegyület

Ebben a példában az (R,R)-7-(2,3-dihidroxi-1-metil-propil-amino)-3-o-tolil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be. Az eljárást a 88. reakciósémán tüntetjük fel.

(R,R)-3-Amino-bután-1,2-diol előállítása

A 3-amino-bután-1,2-diolt az alábbi irodalmi helyen ismertetett eljárás szerint állítjuk elő: *Tetrahedron: Asymmetry*, 6(9), 2329-2342 (1995). Az eljárás rövid ismertetése: 10,0 g (42,2 millimól) (2S,3S)-transz-3-metil-oxirán-2-metil-4-nitro-benzoátot (Fluka) 25 ml (84,3 millimól) titán-izopropiláttal 150 ml diklór-metánban argon-atmoszférában elegyítünk és 10 percen át szobahőmérsékleten keverünk. Ezután 14,5 ml (84,4 millimól) amino-difenil-metánt adunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjjelen át keverjük, 10 %-os telített konyhasó-oldatban készített nátrium-hidroxid oldatot adunk hozzá és a szuszpenziót 2 órán át keverjük. Az elegyet szűrjük és 0,2 mólos sósavval extraháljuk. A savas fázisokat diklór-metánnal extraháljuk és elöntjük. A savas fázist nátrium-hidroxid pellettel pH 9 értékre lúgosítjuk, majd diklór-metánnal extraháljuk. A fázisokat szétválasztjuk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A visszamaradó olajat flash-kromatografálással, majd 2:1-1:1 arányú hexán/etil-acetát elegyekkel és 2:1 arányú etil-acetát/hexán eleggyel végzett eluálással tisztítjuk. 2,6 g (R,R)-3-(benzhidril-amino)-bután-1,2-diolt kapunk.



2,6 g (9,59 millimól) (R,R)-3-(benzhidril-amino)-bután-1,2-diol 20 ml metanollal képezett gázmentesített oldatához 260 mg szénre felvitt palládium-hidroxidot adunk. A reakcióelegyet vákuum alá helyezzük, hidrogénnel háromszor feltöltjük, majd 50 psi nyomáson hidrogén alá helyezzük és a hidrogénező berendezésben egy éjjelen át szobahőmérsékleten rázatjuk. Az elegyet szűrjük és bepároljuk. Olaj alakjában 922 mg (R,R)-3-amino-bután-1,2-diolt kapunk, amelyet hexánnal mosunk és vákuumban szárítunk.

(R,R)-7-(2,3-dihidroxi-1-metil-propil-amino)-3-o-tolil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]-pirimidin-2(1H)-on előállítása

622 mg (1,58 millimól) 9.2 szulfont 1 ml 1,2-dimetoxi-etánban 250 mg (1,9 millimól) (R,R)-3-amino-bután-1,2-diollal elegyítünk. A reakcióelegyet argon-atmoszférában 100 °C-on 2 órán át hevítjük, szobahőmérsékletre hűtjük és 9:1 arányú diklór-metán/metanol eleggyel hígítjuk. A reakcióelegyet közvetlenül szilikagélen végzett flash-kromatografálásnak és előbb 96:4 arányú, majd 9:1 arányú diklór-metán/metanol elegyekkel végrehajtott eluálásnak vetjük alá. A kapott színtelen olajat (120 mg) 10 ml etil-acetátban oldjuk és 1,0 ekvivalens 1,0 mólos dietil-éteres hidrogén-kloridot adunk hozzá. A kiváló csapadékot vákuumban szűrjük, etil-acetáttal mossuk és vákuumban szárítjuk. Fehér szilárd anyag alakjában (R,R)-7-(2,3-dihidroxi-1-metil-propil-amino)-3-o-tolil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont kapunk.

64. példa

A (XII) képletű 3-(2-klór-fenil)-7-(metil-tio)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítása

64.1. Az 5-(2-klór-fenil)-aminometil-4-amino-2-(metil-tio)-pirimidin előállítása

Az eljárást a 89. reakciósémán tüntetjük fel.

9,5 g (56,1 millimól) 4-amino-2-(metil-tio)-pirimidin-5-karboxaldehid, 6,7 ml (63,7 millimól) 2-klór-anilin és 0,85 g (4,5 millimól) 4-toluol-szulfonsav-monohidrát 350 ml xilollal képezett elegyét a víz azeotrop eltávolítása közben 6 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegyet 25 °C-ra hűtjük, a kiváló csapadékot

vákuumban szűrjük, hexánnal mossuk és levegőn szárítjuk. A szilárd terméket 300 ml tetrahydrofuranban oldjuk és 0 °C-ra hűtjük. Az oldathoz 45 perc alatt kis részletekben 2,3 g (60,6 millimól) lítium-alumínium-hidridet adunk. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet további 15 percen át keverjük és egymásután óvatosan 4,5 ml vizet, 4,5 ml 15 %-os vizes nátrium-hidroxid oldatot és 20 ml vizet adunk hozzá. Az elegyet 30 percen át keverjük, Celiten átszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A szilárd maradékot szilikagélen végzett kromatográfálással és 25 % acetont tartalmazó hexán/aceton eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. A terméktartalmú frakciókat vákuumban bepároljuk és a szilárd maradékot etil-acetátból kristályosítjuk. Fehér szilárd anyag alakjában 5-(2-klór-fenil)-aminometil-4-amino-2-(metil-tio)-pirimidint kapunk.

64.2. 3-(2-Klór-fenil)-7-(metil-tio)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítása

Az eljárást a 90. reakciósémán tüntetjük fel.

7,0 g (24,9 millimól) 5-(2-klór-fenil)-aminometil-4-amino-2-(metil-tio)-pirimidin 200 ml tetrahydrofuranal képezett 0 °C-ra hűtött oldatához keverés közben 10 ml (71,7 millimól) trietil-amint adunk. A kapott oldathoz 14,2 ml (27,2 millimól) 20 %-os toluolos foszgén-oldatot csepegtetünk. A reakcióelegyet 2 órán át keverjük, majd további 5,0 ml (35,9 millimól) trietil-amint és utána 6,5 ml (12,5 millimól) 20 %-os toluolos foszgén-oldatot adunk hozzá. A reakcióelegyet további 2 órán át keverjük, majd további 2 ml (14,3 millimól) trietil-amint és utána 3 ml (5,8 millimól) 20 %-os toluolos foszgén-oldatot adunk hozzá. A reakcióelegyet további egy órán át keverjük, majd szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni és 75 ml víz 150 ml etil-acetáttal képezett heterogén oldatába öntjük. Az elegyet szűrjük és a fázisokat szétválasztjuk. A vizes fázist 2x150 ml etil-acetáttal újra extraháljuk. Az egyesített etil-acetátos extraktumokat vákuumban bepároljuk. A maradékot etil-acetáttal keverjük. A termék vákuumban szűrjük és vákuumban szárítjuk. Fehér szilárd anyag alakjában 3,2 g 3-(2-klór-fenil)-7-(metil-tio)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont (10.1 szulfid) kapunk.

65. példa

Ebben a példában a 3-(2-klór-fenil)-7-(metil-tio)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimi-din-2(1H)-on alternatív előállítását mutatjuk be.

65.1. *Etil-4-amino-2-(metil-tio)-pirimidin-5-karboxilát előállítása*

Az eljárást a 91. reakciósémán tüntetjük fel.

1450 g (6,23 mól) etil-4-klór-2-(metil-tio)-pirimidin-5-karboxilát (Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wisconsin, USA) 2987 ml tetrahidrofuránnal képezett oldatát 5-10 °C-ra hűtjük, majd lassan 2407 ml 37 %-os ammónium-hidroxid 2978 ml trietil-aminnal képezett oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegyet 16 órán át keverjük, vákuumban kb. 5 literre bepároljuk és szűrjük. A szűrőlepenyt hexánnal mossuk és vákuumkemencében 60-65 °C-on szárítjuk. A szűrletet vákuumban bepároljuk. Fehér szilárd anyag alakjában etil-4-amino-2-(metil-tio)-pirimidin-5-karboxilátot kapunk. Kitermelés 94 %. Op.: 130,1-130,7 °C.

65.2. *Etil-4-[[2-(2-klór-fenil)-amino]-karbonil-amino]-2-(metil-tio)-pirimidin-5-karboxilát előállítása*

Az eljárást a 92. reakciósémán tüntetjük fel.

1215 g (5,7 mól) etil-4-amino-2-(metil-tio)-pirimidin-5-karboxilát 2600 ml xilollal képezett szuszpenzióját 100-105 °C-ra hevítjük és 956,5 g (6,23 mól) 2-klór-fenil-izocianátot adunk hozzá olyan ütemben, hogy a hőmérséklet 100 °C körül maradjon. A reakció-elegy hőmérsékletét 120 °C-ra emeljük és ezen a hőmérsékleten 14 órán át keverjük. A fűtést leállítjuk és lassan 110 °C-ra hűtjük. A kristályosodás megindulása után 5256 ml etil-acetát lassú hozzáadásával a kristályosítás teljessé válik. Az elegyet 20 °C-ra hűtjük és szűrjük. A szűrőlepenyt etil-acetáttal mossuk, majd vákuumkemencében 60-80 °C-on 10-12 órán át szárítjuk. 1895 g etil-4-[[2-(2-klór-fenil)-amino]-karbonil-amino]-2-(metil-tio)-pirimidin-5-karboxilátot kapunk. Kitermelés 90,7 %. Op.: 172,3-172,6 °C.

65.3. *[(2-Klór-fenil)-amino]-N-[5-(hidroxi-metil)-2-(metil-tio)-pirimidin-4-il]-karboxamid előállítása*

Az eljárást a 93. reakciósémán tüntetjük fel.

1,000 g (2,73 mól) etil-4-[[2-(klór-fenil)-amino]-karbonil-amino]-2-(metil-tio)-pirimidin-5-karboxilát 4,7 l vízmentes tetrahydrofuránnal képezett szuszpenziójához -25°C -on nitrogén-atmoszférában keverés közben 3 óra alatt 2,730 ml (3,19 mól) 1,0 mólos tetrahydrofurános lítium-alumínium-hidrid oldatot adunk. A keletkező sárga homogén oldatot -25°C -on további 45 percen át tartjuk, majd 90 perc alatt 0°C -ra hagyjuk felmelegedni. Kiindulási észter HPLC analízis szerint nincs jelen. A reakciót oly módon állítjuk le, hogy az elegyet keverés közben 8,0 liter 1,0 mólos Rochelle-féle só-oldatba öntjük és az elegyet etil-acetáttal extraháljuk. A szuszpendált oldhatatlan sárga terméket tartalmazó összegyűjtött extraktumokat bepároljuk és szűrjük. A sárga szilárd anyagot hexánnal mossuk és vákuumban 60°C -on szárítjuk. Sárga kristályok alakjában 617 g [(2-klór-fenil)-amino]-N-[5-(hidroxi-metil)-2-(metil-tio)-pirimidin-4-il]-karboxamidot kapunk. Kitermelés 69,3 %, op.: $182,5-182,9^{\circ}\text{C}$. A példák megismételve 1168 g szubsztrátumból 717,8 g cím szerinti vegyületet kapunk.

65.4. [(2-klór-fenil)-amino]-N-[5-(bróm-metil)-2-(metil-tio)-pirimidin-4-il]-karboxamid előállítása

Az eljárást a 94. reakciósémán tüntetjük fel.

1363 g [(2-klór-fenil)-amino]-N-[5-(hidroxi-metil)-2-(metil-tio)-pirimidin-4-il]-karboxamidot 8 ml tetrahydrofuránnal elegyítünk és nitrogén-atmoszférában mechanikai úton keverünk. Ezután 135 ml foszfor-tribromid 800 ml tetrahydrofuránnal képezett elegyét adjuk hozzá. A reakcióelegyet 15 percen át keverjük, a keverést 4 órán át folytatjuk, majd a reakciót leállítjuk és az elegyet szűrjük. A szűrőleplenyt tetrahydrofuránnal egyszer mossuk és vákuum-szárítókemencében egy éjjelen át 55°C -on szárítjuk. 1360 g [(2-klór-fenil)-amino]-N-[5-(bróm-etil)-2-(metil-tio)-pirimidin-4-il]-karboxamidot kapunk. Kitermelés 71 %. (M+1 377).

65.5. 3-(2-Klór-fenil)-7-(metil-tio)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítása

Az eljárást a 95. reakciósémán tüntetjük fel.

1360 g (3,62 mól) [(2-klór-fenil)-amino]-N-[5-(bróm-metil)-2-(metil-tio)-pirimidin-4-il]-karboxamid és 10 l 1-metil-2-pirrolidinon szuszpenziójához 136 ml hexametil-diszilazánt adunk. A reakcióelegyet 105-115 °C belső hőmérsékleten másfél órán át keverjük, majd 30 °C-ra hűtjük és 20 liter vízzel kezeljük. Az elegyet 5-8 °C-on 2 órán át keverjük és szűrjük. A szűrőn levő anyagokat összegyűjtjük és egymásután vízzel és hexánnal mossuk. A terméket vákuum-szárítószekrényben 16 órán át szárítjuk. Csaknem fehér szilárd anyag alakjában 780 g 3-(2-klór-fenil)-7-(metil-tio)-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont kapunk. Kitermelés 70,1 %. (M+1 308).

A rokon szerkezetű (XIII) képletű 7-(metil-tio)-3-o-tolil-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont (10.2 szulfid) (M+1 = 287) a fenti eljárással analóg módon állítjuk elő, azzal a változtatással, hogy a 65.2. példánál 2-klór-fenil-izocianát helyett o-tolil-izocianátot alkalmazunk.

66. példa

3-(2-Klór-fenil)-7-metilszulfonil-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítása

Az eljárást a 96. reakciósémán tüntetjük fel.

4,1 g (12,8 millimól) 3-(2-klór-fenil)-7-(metil-tio)-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on 50 ml kloroformmal képezett oldatát jéggel lehűtjük és 9,8 g (39,8 millimól) 3-klór-perbenzoesavat adunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük, 2x100 ml 10 %-os vizes nátrium-tioszulfát oldattal kezeljük és 30 percen át keverjük. A reakcióelegyet 400 ml diklór-metánnal hígítjuk és fázisokat elválasztjuk. A szerves fázist telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A szilárd maradékot etil-acetáttal keverjük, majd szűrjük. Fehér szilárd anyag alakjában 2,6 g 3-(2-klór-fenil)-7-metánszulfonil-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont (11.1 szulfon) kapunk. (MH⁺ = 364).

67. példa

4-19 vegyület

Ebben a példában a 3-(2-klór-fenil)-7-(4-hidroxi-metil-ciklohexil-amino)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be. Az eljárást a 97. reakció-sémán tüntetjük fel.

350 mg (1,04 millimól) 11.1 szulfont és 400 mg (3,3 millimól) 4-amino-ciklohexil-metanolt (1:1 arányú cisz/transz keverék) [előállítását lásd: *Chem. Ber.*, GE; **96**, 2377-2386 (1963)] 0,3 ml 1-metil-2-pirrolidinonban elegyítünk. A reakcióelegyet 2 órán át 100 °C-on hevítjük, szobahőmérsékletre hűtjük, vízhez adjuk, etil-acetáttal extraháljuk, vízzel mossuk, szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagél-oszlopon kromatografáljuk és 10:90 arányú metanol/diklór-metán eleggyel eluáljuk. Az oszlopról nyert terméktartalmú frakciókat bepároljuk, a visszamaradó habot metanolban újra szuszpendáljuk és 1,0 ekvivalens 1,0 mólos dietil-éteres hidrogén-kloridot adunk hozzá. A 3-(2-klór-fenil)-7-(4-hidroxi-metil-ciklohexil-amino)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on-hidroklorid-sóját kapjuk.

68. példa

2-28 vegyület

Ebben a példában a 3-(2-klór-fenil)-7-(1-etoxi-karbonil-piperidin-4-il-amino)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be. Az eljárás a 98. reakció-sémán tüntetjük fel.

1,3 g (3,75 millimól) 11.1 szulfont 3,7 ml (21 millimól) etil-4-amino-1-piperidin-karboxilátban felveszünk. A reakcióelegyet 120 °C-ra hevítjük, mikoris a kezdeti szuszpenzió teljesen feloldódik, majd 10 perc múlva ismét szuszpenzió képződik. A másodlagosan kapott szuszpenziót egy órán át 150 °C-on hevítjük, szobahőmérsékletre hűtjük és vízbe öntjük. A gumiszerű masszát 50 ml éterben elkeverjük; a gumiból ekkor kevés fehér szilárd anyag képződik, amelyet félreteszünk. A gumi maradék részét 10-15 ml metanollal kezelve fehér szilárd anyagot nyerünk. A fehér szilárd anyagokat egyesítve összesen 0,685 g (1,59 millimól) cím szerinti terméket kapunk (30 mg szabad bázis).

69. példa

4-25 vegyület

Ebben a példában a 7-(transz-4-amino-ciklohexil-amino)-3-(2-klór-fenil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be. Az eljárást a 99. reakció-sémán tüntetjük fel.

196 mg (0,579 millimól) 11.1 szulfont és 0,36 g (3,2 millimól) transz-1,4-diamino-ciklohexánt 5 ml 1-metil-2-pirrolidinonban oldunk. A reakcióelegyet 3 órán át 80 °C-on keverjük, lehűtjük, majd 30 ml etil-acetátot és 30 ml vizet adunk hozzá. A szerves fázist elválasztjuk és a vizes réteget 30 ml diklór-metánnal visszaextraháljuk. az egyesített szerves fázisokat vákuumban bepároljuk; a nyers folyadékból állás közben fehér csapadék válik ki. A szilárd anyagot szűrjük és etil-acetáttal mossuk. Fehér por alakjában 28 mg cím szerinti vegyületet kapunk. Kitermelés 13 %, Op.: >300 °C. A terméket etil-acetátban felvesszük és dietil-éteres hidrogén-kloriddal kezeljük. Fehér por alakjában 7-(transz-4-amino-ciklohexil-amino)-3-(2-klór-fenil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on-hidroklorid-sót kapunk.

70. példa

4-26 vegyület

Ebben a példában a 3-(2-klór-fenil)-7-[transz-4-(N,N-dimetil-szulfamoilamido)-ciklohexil-amino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be. Az eljárást a 100. reakció-sémán tüntetjük fel.

318 mg (0,632 millimól), a 87. példa szerint előállított 7-(transz-4-amino-ciklohexil-amino)-3-(2-klór-fenil)-1-[2-(trimetil-szilil)-etoxi-metil]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on 20 ml diklór-metánnal képezett oldatához 0,10 ml (0,72 millimól) trietil-amint és 0,12 g (0,84 millimól) dimetil-szulfamoil-klorid 5 ml diklór-metánnal képezett oldatát adjuk. A reakcióelegyet 18 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk, majd lehűtjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot kromatografálással és 5 % metanolt tartalmazó diklór-metán/metanol eleggyel végrehajtott elu-



álással tisztítjuk. Fehér hab alakjában 271 mg 3-(2-klór-fenil)-7-[transz-4-(N,N-dimetil-szulfamoilamido)-ciklohexil-amino]-1-[2-(trimetil-szilil)-etoxi-metil]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont kapunk. Kitermelés 73 %. $MH^+ = 610$,
op.: 106,5-110,0 °C.

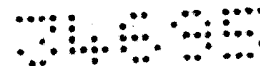
250 mg (0,410 millimól) 3-(2-klór-fenil)-7-[transz-4-(N,N-dimetil-szulfamoilamido)-ciklohexil-amino]-1-[2-(trimetil-szilil)-etoxi-metil]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont 10 ml metanolban oldunk és 10 ml 10 %-os vizes sósavat adunk hozzá. A reakcióelegyet 50 °C-on keverjük és a reakció előrehaladását vékonyréteggromatográfián (5 % metanolt tartalmazó diklór-metán/metanol elegy) követjük nyomon. A reakcióhőmérsékletet 3 órán át 85 °C-ra emeljük, majd a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk. A kapott szuszpenziót szűrjük. A fehér szilárd anyagot etil-acetáttal mossuk. Fehér por alakjában 125 mg 3-(2-klór-fenil)-7-[transz-4-(N,N-dimetil-szulfamoilamido)-ciklohexil-amino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on-hidroklorid-sót kapunk. Kitermelés 59 %.

71. példa

4-24 vegyület

Ebben a példában a 3-(2-klór-fenil)-7-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il-amino)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be. Az eljárást a 101. reakció-sémán tüntetjük fel.

4,6 g (13 millimól) 11.1 szulfont 40 ml 1-metil-2-pirrolidinonban 4,2 g (27 millimól), a 8. példa szerint előállított 1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il-aminnal elegyítünk. A reakcióelegyet egy éjjelen át 100 °C-on hevítjük, majd szobahőmérsékletre hűtjük, etil-acetáttal és vízzel hígítjuk és szűrjük. Csaknem fehér szilárd anyagot kapunk, amelyből 0,12 g-ot (0,29 millimól) metanolban szuszpendálunk, 1 mólos dietil-éteres hidrogén-kloridot adunk hozzá és a keletkező oldatot vákuumban bepároljuk. A maradékot metanol/diklór-metán elegyben felvesszük, majd szilikagélen végzett flash-kromatografálással és 2 % metanolt tartalmazó diklór-metán/metanol eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk.



títjuk. Tiszta cím szerinti szabad bázist kapunk, amelyet metanolban szuszpendálunk és 1 mólos dietil-éteres hidrogén-kloridot adunk hozzá. A kapott oldatot nitrogén-atmoszférában bepároljuk, majd vákuumban leszivatjuk. Sárga szilárd anyag alakjában 80 mg 3-(2-klór-fenil)-7-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il-amino)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on-hidroklorid-sót kapunk.

72. példa

4-23 vegyület

Ebben a példában a 3-(2-klór-fenil)-7-(4-oxo-ciklohexil-amino)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be. Az eljárást a 102. reakciósémán tüntetjük fel.

0,17 g (0,41 millimól), a 71. példa szerint előállított 3-(2-klór-fenil)-7-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il-amino)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on 1:1 arányú tetrahidrofurán/3 n vizes sósav eleggyel képezett elegyét szobahőmérsékleten egy éjjelen át keverjük. A reakcióelegyet etil-acetáttal hígítjuk és telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal kezeljük. A rétegeket szétválasztjuk és a vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist konyhasó-oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot metanolban oldjuk, majd szilikagélen végzett flash-kromatografálással és 2 % ammónium-hidroxidot tartalmazó 35 % acetontartalmú hexán/aceton eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. A terméktartalmú frakciókat egyesítjük és vákuumban bepároljuk. A fehér szilárd maradékot metanolban szuszpendáljuk és 1 mólos dietil-éteres hidrogén-kloridot adunk hozzá. A kiváló sót szűrjük és vákuumban leszivatjuk. Sárga hab alakjában 80 mg tiszta 3-(2-klór-fenil)-7-(4-oxo-ciklohexil-amino)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on-hidroklorid-sót kapunk.

73. példa

4-2 vegyület

Ebben a példában a 3-(2-klór-fenil)-7-(transz-4-hidroxi-ciklohexil-amino)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be. Az eljárást a 103. reakciósémán tüntetjük fel.

73.1. Előállítási eljárás

0,400 g (1,18 millimól) 11.1 szulfid 0,4 ml 2-metoxi-etil-éterben 0,272 g (2,36 millimól) transz-4-amino-ciklohexanollal elegyítünk. A reakcióelegyet egy órán át 100-105 °C-on hevítjük, majd szobahőmérsékletre hűtjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen végzett oszlopkromatográfálással és 9:1 arányú diklór-metán/metanol eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. Az oszlopról nyert terméktartalmú frakciókat egyesítjük és vákuumban bepároljuk. A visszamaradó olajat etil-acetátban és metanolban újra oldjuk, majd 1,0 ekvivalens 1,0 mólos dietil-éteres hidrogén-kloridot adunk hozzá. A kapott sót az oldószerekben oldjuk, majd az oldatot bepároljuk. A szilárd maradékot éterral eldörzsöljük, szűrjük és szárítjuk. 0,220 g 3-(2-klór-fenil)-7-(transz-4-hidroxi-ciklohexil-amino)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont kapunk.

73.2. Alternatív előállítás, amelyet a 104. reakciósémán tüntetünk fel.

700 g 10.1 szulfid 3000 ml 1-metil-2-pirrolidinonnal képezett oldatát 350 g N-klór-szukcinimid, 500 ml 1-metil-2-pirrolidinon és 40 g víz oldatával elegyítjük. Az elegyet 25 °C-on másfél órán át keverjük, majd a képződő oldathoz 865 mg transz-4-amino-ciklohexanolt adunk. A reakcióelegyet 12-26 órán át 60 °C-on melegítjük, majd 20-25 °C-ra hűtjük és 10500 ml vízzel kezeljük. A kapott elegyet 5-8 °C-ra hűtjük és 2 órán át keverjük. A szilárd anyagot szűrjük, vízzel és hexánnal mossuk és vákuum-szárítószekrényben 65 °C-on szárítjuk. Ily módon 3-(2-klór-fenil)-7-(transz-4-hidroxi-ciklohexil-amino)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont kapunk. A hidroklorid-sót a szabad bázisból vizes-etanolos hidrogén-kloriddal történő reagáltatással állítjuk elő.

74. példa

4-5 vegyület

Ebben a példában a 7-(transz-4-hidroxi-ciklohexil-amino)-3-o-tolil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on alternatív előállítását mutatjuk be. Az eljárást a 105. reakciósémán tüntetjük fel.

2 g 10.2 szulfid és 4 ml 1-metil-2-pirrolidinon oldatát 4 ml 1-metil-2-pirrolidinon és 0,125 g víz elegyében 1,03 g N-klór-szukcinimiddal elegyítjük. Az elegyet másfél órán

át 25 °C-on keverjük, majd a kapott oldathoz 2,65 g transz-4-amino-ciklohexanolt adunk. A reakcióelegyet 48 órán át 60 °C-on melegítjük, 20-25 °C-ra hűtjük és 10 ml vízzel kezeljük. A kapott elegyet 5 °C-ra hűtjük és 2 órán át keverjük. A szilárd anyagot szűrjük, vízzel és hexánokkal mossuk és vákuumban szárítjuk. A szilárd anyagot flash-oszlopkromatográfiával és 95:5-90:10 arányú diklór-metán/metanol elegyekkel végrehajtott eluálással tisztítjuk. 614 mg 7-(transz-4-hidroxi-ciklohexil-amino)-3-otolil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont kapunk. A szilárd bázist éteres-etil-acetátos hidrogén-kloriddal történő reagáltatással alakítjuk hidroklorid-sóvá.

75. példa

4-15 vegyület

Ebben a példában a 3-(2-klór-fenil)-7-(transz-4-formil-oxi-ciklohexil-amino)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be. Az eljárást a 106. reakciósémán tüntetjük fel.

300 mg (0,8 mól), a 73. példa szerint előállított 3-(2-klór-fenil)-7-(transz-4-hidroxi-ciklohexil-amino)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on és 2 ml 96 %-os hangyasav elegyét 3 órán át 60 °C-on keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot éterrel eldörzsöljük, szűrjük és szárítjuk. 250 mg 3-(2-klór-fenil)-7-(transz-4-formiloxi-ciklohexil-amino)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont kapunk.

76. példa

4-13 vegyület

Ebben a példában a 7-(transz-4-acetoxi-ciklohexil-amino)-3-(2-klór-fenil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be. Az eljárást a 107. reakciósémán tüntetjük fel.

400 mg (1,07 millimól), a 73. példa szerint előállított 3-(2-klór-fenil)-7-(transz-4-hidroxi-ciklohexil-amino)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on, 0,3 ml (3,2 millimól) ecetsavanhidrid és 0,34 ml (4,3 millimól) piridin 5 ml diklór-metánnal képezett szuszpenzióját 18 órán át 25 °C-on keverjük. A reakcióelegyet szűrjük, a kiváló csapadékot diklór-metánnal mossuk, szárítjuk és etil-acetátban szuszpendáljuk. A szuszpen-

zióhoz 2,0 ekvivalens 1,0 mólos dietil-éteres hidrogén-kloridot adunk. A kiváló sót szűrjük és szárítjuk. 200 mg 7-(transz-4-acetoxi-ciklohexil-amino)-3-(2-klór-fenil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on-hidroklorid-sót kapunk.

77. példa

4-20 vegyület

Ebben a példában a 3-(2-klór-fenil)-7-(transz-4-metoxi-karbonil-oxi-ciklohexil-amino)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be. Az eljárást a 108. reakciósémán tüntetjük fel.

200 mg (0,5 millimól), a 73. példa szerint előállított 3-(2-klór-fenil)-7-(transz-4-hidroxi-ciklohexil-amino)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on és 6,5 mg (0,05 millimól) 4-dimetil-amino-piridin tetrahidrofuránnal képezett szuszpenzióját jégfürdőn lehűtjük. Ezután 0,6 ml (5,35 millimól) dimetil-pirokarbonátot adunk hozzá és az elegyet 25 °C-on 18 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet szűrjük, a terméket szilikagélen végzett oszlopkromatografálással és 98:2 arányú diklór-metán/metanol eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. 30 mg cím szerinti vegyületet kapunk. Ezután a hidrogén-klorid sót 2,0 ekvivalens 1,0 mólos dietil-éteres hidrogén-klorid oldat hozzáadásával kicsapjuk, szűrjük és szárítjuk. 34 mg 3-(2-klór-fenil)-7-(transz-4-metoxi-karbonil-oxi-ciklohexil-amino)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on-hidroklorid-sót kapunk.

78. példa

4-21 vegyület

Ebben a példában a 7-(transz-4-karbamoil-oxi-ciklohexil-amino)-3-(2-klór-fenil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be. Az eljárást a 109. reakciósémán tüntetjük fel.

285 mg (0,77 millimól), a 73. példa szerint előállított 3-(2-klór-fenil)-7-(transz-4-hidroxi-ciklohexil-amino)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on 3 ml diklór-metánnal képezett szuszpenzióját jégfürdőn lehűtjük, majd 0,09 ml (1,01 millimól) klórszulfonil-izocianátot adunk hozzá. A reakcióelegyet 18 órán át 25 °C-on keverjük, majd



0,5 ml vizet adunk hozzá. A kétfázisú elegyet 8 órán át keverjük, szűrjük, a kiváló csapadékot szilikagél-oszlopon végzett kromatografálással és 97:3 arányú diklór-metán/metanol eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. 110 mg cím szerinti vegyületet kapunk. A szabad bázishoz 2,0 ekvivalens 1,0 mólos dietil-éteres hidrogén-kloridot adunk. A kiváló sót szűrjük és szárítjuk. 94 mg 7-(transz-4-karbamoil-oxi-ciklohexil-amino)-3-(2-klór-fenil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on-hidroklorid-sót kapunk.

79. példa

4-22 vegyület

Ebben a példában a 3-(2-klór-fenil)-7-(transz-4-metil-amino-karbonil-oxi-ciklohexil-amino)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be. Az eljárást a 110. reakciósémán tüntetjük fel.

350 mg (0,94 millimól), a 73. példában leírt módon előállított 3-(2-klór-fenil)-7-(transz-4-hidroxi-ciklohexil-amino)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on 3 ml diklór-metánnal képezett szuszpenziójához 1 ml (fölös mennyiségű) metil-izocianátot és 1 ml trietil-amint adunk. A reakcióelegyet nitrogén-atmoszférában egy héten át keverjük, majd szűrjük, a csapadékot diklór-metánnal mossuk, szárítjuk és etil-acetátban szuszpendáljuk. Ezután 2,0 ekvivalens 1,0 mólos dietil-éteres hidrogén-kloridot adunk hozzá. A kiváló sót szűrjük és szárítjuk. 250 mg 3-(2-klór-fenil)-7-(transz-4-metil-amino-karbonil-oxi-ciklohexil-amino)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on-hidroklorid-sót kapunk.

80. példa

4-3 vegyület

Ebben a példában a 7-(3-karboxi-izopropil-amino)-3-(2-klór-fenil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be. Az eljárást a 111. reakciósémán tüntetjük fel.

1,0 g (2,97 millimól) 11.1 szulfont 0,87 ml (5,94 millimól) etil-3-amino-butiráttal elegyítünk. A reakcióelegyet 110-115 °C-on egy órán át keverjük, majd szobahőmérséklet-



re hűtjük. A maradékot szilikagélen végzett oszlopkromatografálással és 10: 1 arányú diklór-metán/metanol eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. A 7-(3-karboxi-izopropil-amino)-3-(2-klór-fenil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on észtert tartalmazó frakciókat egyesítjük és vákuumban bepároljuk. 1,10 g szilárd anyagot kapunk. 0,500 g (1,24 millimól) észtert metanolban oldunk, majd 0,05 g (1,24 millimól) nátrium-hidroxid és 1 ml víz hozzáadása után a nátriumsót kapjuk. Az oldatot vákuumban bepároljuk. A szilárd anyagot etil-acetáttal egy órán át eldörzsöljük, szűrjük és szárítjuk. 0,41 g 7-(3-karboxi-izopropilamino)-3-(2-klór-fenil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont kapunk. Op.: 170,0-185,5 °C. (MH⁺ = 376).

81. példa

3-48 vegyület

Ebben a példában az 1-benzil-3-(2-klór-fenil)-7-(transz-4-hidroxi-ciklohexil-amino)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be.

81.1. 3-(2-Klór-fenil)-7-(transz-4-tercier butil-dimetil-szilil-oxi-ciklohexil-amino)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on

Az eljárást a 112. reakciósémán tüntetjük fel.

1,86 g (5 millimól), a 73. példa szerint előállított 3-(2-klór-fenil)-7-(transz-4-hidroxi-ciklohexil-amino)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on szuszpenzióját 1,05 g (7 millimól) terciér butil-dimetil-szilil-kloriddal és 0,75 g (11 millimól) imidazollal 35 ml dimetil-formamidban elegyítjük. A reakcióelegyet 50 °C-on 24 órán át keverjük, szobahőmérsékletre hűtjük, vizet adunk hozzá, 30 percen át keverjük, szűrjük és szárítjuk. 1,88 g 3-(2-klór-fenil)-7-(transz-4-tercier butil-dimetil-szilil-oxi-ciklohexil-amino)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont kapunk. Op.: 289-294 °C.

81.2. 1-Benzil-3-(2-klór-fenil)-7-(transz-4-tercier butil-dimetil-szilil-oxi-ciklohexil-amino)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on

Az eljárást a 113. reakciósémán tüntetjük fel.



44 mg (1,1 millimól) 60 %-os ásványolajos diszperzió formájában levő nátrium-hidridet 486 mg (1 millimól) 3-(2-klór-fenil)-7-(transz-4-tercier butil-dimetil-szilil-oxi-ciklohexil-amino)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on 1-metil-2-pirrolidinonnal képezett szuszpenziójához adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 25 percen át keverjük. Az oldathoz 0,12 ml (1 millimól) benzil-bromidot adunk és szobahőmérsékleten 4 órán át keverjük. A reakcióelegyet vízhez adjuk és etil-acetáttal extraháljuk. A fázisokat szétválasztjuk, a szerves réteget vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiával és 25:75 arányú aceton/hexán eleggyel végzett eluálással tisztítjuk. Olaj alakjában 1-benzil-3-(2-klór-fenil)-7-(transz-4-tercier butil-dimetil-szilil-oxi-ciklohexil-amino)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont kapunk.

81.3. 1-Benzil-3-(2-klór-fenil)-7-(transz-4-hidroxi-ciklohexil-amino)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítása

Az eljárást a 114. reakciósémán tüntetjük fel.

Az 1-benzil-3-(2-klór-fenil)-7-(transz-4-tercier butil-dimetil-szilil-oxi-ciklohexil-amino)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont tetrahydrofuranban oldjuk és 1,0 ekvivalens 1,0 mólos tetrahydrofurános tetrabutyl-ammonium-fluoridot adunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 24 órán át keverjük, vízhez adjuk, etil-acetáttal extraháljuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagél-oszlopon végzett kromatográfiával és 90:10 arányú diklór-metán/metanol eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. Az oszlopról nyert terméktartalmú frakciókat egyesítjük és vákuumban bepároljuk. A terméket metanolban szuszpendáljuk, 1,0 ekvivalens 1,0 mólos dietil-éteres hidrogén-kloridot adunk hozzá, 30 percen át keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A habszerű maradékot metanol/dietil-éter eleggyel keverjük, szűrjük és szárítjuk. 130 mg 1-benzil-3-(2-klór-fenil)-7-(transz-4-hidroxi-ciklohexil-amino)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on-hidroklorid-sót kapunk.

**82. példa****3-55 vegyület**

Ebben a példában a 3-(2-klór-fenil)-7-(transz-4-hidroxi-ciklohexil-amino)-1-(ciano-metil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be. Az eljárást a 115. reakciósémán ábrázoljuk.

486 mg (1,0 millimól), a 81. példában leírt módon előállított 3-(2-klór-fenil)-7-(transz-4-tercier butil-dimetil-szililoxi-ciklohexil-amino)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont 7 ml 1-metil-2-pirrolidinonban szuszpendálunk, majd 44 mg (1,1 millimól) 60 %-os olajos nátrium-hidrid diszperziót adunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 25 percen át keverjük, az oldathoz 0,167 mg (1,0 millimól) jód-acetonitrilt adunk és szobahőmérsékleten 4 órán át keverjük. A reakcióelegyet vízhez adjuk, etil-acetáttal extraháljuk, vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A visszamaradó olajat szilikagélen végzett kromatografálással és 25:75 arányú aceton/hexán eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. A kívánt terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük és vákuumban bepároljuk. Fehér szilárd anyag alakjában 510 mg 3-(2-klór-fenil)-7-(transz-4-tercier butil-dimetil-szililoxi-ciklohexil-amino)-1-(ciano-metil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont kapunk.

Op.: 100,2-148,7 °C. $(M+H)^+ = 527$.

510 mg (0,97 millimól) 3-(2-klór-fenil)-7-(transz-4-tercier butil-dimetil-szililoxi-ciklohexil-amino)-1-(ciano-metil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont tetrahydrofuranban oldunk és 1,0 ekvivalens (1,0 mólos) tetrahydrofurános tetrabutil-ammónium-fluoridot adunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 12 órán át keverjük, vízhez adjuk, etil-acetáttal extraháljuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban szárazrapároljuk. Az olajos maradék alakjában nyert cím szerinti vegyületet szilikagél-oszlopon végzett kromatografálással és 90:10 arányú diklór-metán/metanol eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. A kívánt terméket tartalmazó frakciókat vákuumban bepároljuk. Hab alakjában 249 mg 3-(2-klór-fenil)-7-(transz-4-hidroxi-ciklohexil-amino)-1-(ciano-metil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont kapunk.

83. példa

3-49 vegyület

Ebben a példában a 3-(2-klór-fenil)-7-(transz-4-hidroxi-ciklohexil-amino)-1-(metoxi-karbonil-metil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be.

Az eljárást a 116. reakciósémán tüntetjük fel.

972 mg (2 millimól), a 81. példában leírt módon előállított 3-(2-klór-fenil)-7-(transz-4-tercier butil-dimetil-szilil-oxi-ciklohexil-amino)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont 15 ml 1-metil-2-pirrolidinonban szuszpendálunk és 88 mg (2,2 millimól) 60 %-os olajos nátrium-hidrid diszperziót adunk hozzá. A reakcióelegyet 30 percen át szobahőmérsékleten keverjük, 0,190 ml (2 millimól) metil-bróm-acetátot adunk hozzá és 6 órán át keverjük. A reakcióelegyet vízhez adjuk, etil-acetáttal extraháljuk, vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagél-oszlopon végzett kromatografálással és 70:30 rányú hexán/acetone eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. A kívánt terméket tartalmazó frakciókat összegyűjtjük és vákuumban bepároljuk. Fehér szilárd anyag alakjában 425 mg 3-(2-klór-fenil)-7-(transz-4-tercier butil-dimetil-szililoxi-ciklohexil-amino)-1-(metoxi-karbonil-metil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont kapunk. $(M+H)^+ = 560$, op.: 165,7-167,4 °C.

A 3-(2-klór-fenil)-7-(transz-4-tercier butil-dimetil-szililoxi-ciklohexil-amino)-1-(metoxi-karbonil-metil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont tetrahydro-furánban oldjuk és 1,0 ekvivalens (1,0 mól) tetrabutyl-ammónium-fluoridot adunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 12 órán át keverjük, vízhez adjuk, etil-acetáttal extraháljuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagél-oszlopon végzett kromatografálással és 90:10 arányú diklór-metán/metanol eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. A kívánt terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük és vákuumban bepároljuk. A hab alakjában kapott cím szerinti vegyületet metanolban oldjuk, 1,0 ekvivalens (1,0 mól) sósavat adunk hozzá, 30 percen át keverjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot metanol/etil-éter eleggyel 4 órán át keverjük, szűrjük és szárítjuk. Fehér szilárd anyag alakjában 294 mg 3-(2-klór-fenil)-7-(transz-4-

-hidroxi-ciklohexil-amino)-1-(metoxi-karbonil-metil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont kapunk.

84. példa

3-53 vegyület

Ebben a példában a 3-(2-klór-fenil)-7-(transz-4-hidroxi-ciklohexil-amino)-1-(hidroxi-karbonil-metil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be.

Az eljárást a 117. reakciósémán tüntetjük fel.

395 mg (0,88 millimól), a 83. példa szerint előállított 3-(2-klór-fenil)-7-(transz-4-hidroxi-ciklohexil-amino)-1-(metoxi-karbonil-metil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont 5 ml etanolban szuszpendálunk és 0,85 ml (0,88 millimól) 1,037 n vizes nátrium-hidroxid oldatot adunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 72 órán át keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A hab alakjában visszamaradó cím szerinti vegyületet metanol/dietil-éter eleggyel 2 órán át keverjük, szűrjük és szárítjuk. Fehér szilárd anyag alakjában 327 mg 3-(2-klór-fenil)-7-(transz-4-hidroxi-ciklohexil-amino)-1-(hidroxi-karbonil-metil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont kapunk.

85. példa

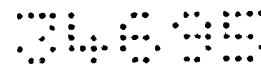
3-56 vegyület

Ebben a példában a 3-(2-klór-fenil)-7-(transz-4-hidroxi-ciklohexil-amino)-1-(2-hidroxi-etil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be.

85.1. 1-(2-Triizopropil-szililoxi-etil)-3-(2-klór-fenil)-7-(transz-4-tercier butil-dimetil-szililoxi-ciklohexil-amino)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítása.

Az eljárást a 118. reakciósémán tüntetjük fel.

44 mg (1,1 millimól) 60 %-os olajos nátrium-hidrid diszperziót 486 mg (1,0 millimól), a 81. példában leírt módon előállított 3-(2-klór-fenil)-7-(transz-4-tercier butil-dimetil-szililoxi-ciklohexil-amino)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on 7 ml 1-metil-2-pirrolidinonnal képezett oldatához adunk. Az elegyet szobahőmérsékleten 25 percen át keverjük, majd 328 mg (1,0 millimól) 2-(jód-etoxi)-triizopropil-szilánt adunk



hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 4 órán át keverjük, az oldatot vízhez adjuk, etil-acetáttal extraháljuk, vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Az olaj alakjában kapott, szililcsoporttal védett közbenső terméket szilikagélén végzett kromatografálással és 25:75 arányú aceton/hexán eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. A kívánt terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük és vákuumban bepároljuk. Olaj alakjában 604 mg 1-(2-triizopropil-szililoxi-etil)-3-(2-klór-fenil)-7-(transz-4-tercier butil-dimetil-szililoxi-ciklohexil-amino)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont kapunk. $(M+H)^+ = 688$.

85.2. 1-(2-Hidroxi-etil)-3-(2-klór-fenil)-7-(transz-4-hidroxi-ciklohexil-amino)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítása

Az eljárást a 119. reakciósémán tüntetjük fel.

604 mg (0,88 millimól) 1-(2-triizopropil-szililoxi-etil)-3-(2-klór-fenil)-7-(transz-4-tercier butil-dimetil-szililoxi-ciklohexil-amino)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont tetrahydrofuranban oldunk és 1,0 mólos tetrahydrofuranos tetrabutil-ammonium-fluorid oldatot adunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 12 órán át keverjük, vízhez adjuk, etil-acetáttal extraháljuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Az olajos maradék alakjában nyert cím szerinti vegyületet szilikagél-oszlopon végzett kromatografálással és 90:10 arányú diklór-metán/metanol eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. A kívánt terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük és vákuumban bepároljuk. Hab alakjában 145 mg 1-(2-hidroxi-etil)-3-(2-klór-fenil)-7-(transz-4-hidroxi-ciklohexil-amino)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont kapunk.

86. példa

3-52 vegyület

Ebben a példában a 3-(2-klór-fenil)-7-(transz-4-hidroxi-ciklohexil-amino)-1-fenil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be.

86.1. Etil-(4-fenil-amino)-2-(metil-tio)-pirimidin-5-karboxilát

Az eljárást a 120. reakciósémán tüntetjük fel.



15 g (64,5 millimól) etil-4-klór-2-(metil-tio)-pirimidin-5-karboxilát és 12 ml (132 millimól) anilin 200 ml acetonitrillel képezett elegyét szobahőmérsékleten 24 órán át keverjük. A reakcióelegyet bepároljuk, majd a maradékhoz etil-acetátot és 2 mólos vizes sósavat adunk. A fázisokat szétválasztjuk. A szerves fázist vizes sósavval mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A szilárd maradékot 1:3 arányú éter/hexán eleggyel történő eldörzsöléssel tisztítjuk. Fehér szilárd anyag alakjában 14,2 g etil-4-(fenil-amino)-2-(metil-tio)-pirimidin-5-karboxilátot kapunk. Kitermelés 64 %. Op.: 88,2-88,7 °C.

86.2. 4-(Fenil-amino)-2-(metil-tio)-pirimidin-5-metanol előállítása

Az eljárást a 121. reakciósémán tüntetjük fel.

14,2 g (49 millimól) etil-4-(fenil-amino)-2-(metil-tio)-pirimidin-5-karboxilát és 100 ml tetrahydrofuran oldatát 0 °C-on 1,9 g lítium-alumínium-hidrid 50 ml tetrahydrofuranal képezett elegyéhez adjuk, a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 9 órán át keverjük, majd jéggel lehűtjük és óvatosan 3,3 ml vizet, 3,3 ml 2 mólos vizes nátrium-hidroxid oldatot, 4,4 ml vizet és 500 ml etil-acetátot adunk hozzá. A képződő szuszpenziót szűrősegédanyagon átszűrjük és a szűrletet bepároljuk. A terméket szűrjük és éterrel mossuk. Enyhén színezett szilárd anyag alakjában 7 g 4-(fenil-amino)-2-(metil-tio)-pirimidin-5-metanol kapunk. Op.: 142,2-143,2 °C.

86.3. 4-(Fenil-amino)-2-(metil-tio)-pirimidin-5-karboxaldehid

Az eljárást a 122. reakciósémán tüntetjük fel.

7 g (28,3 millimól) 4-(fenil-amino)-2-(metil-tio)-pirimidin-5-metanol 130 ml diklór-metánnal képezett oldatához keverés közben 25 g (289 millimól) mangán-dioxidot adunk. A szuszpenziót 7 órán át keverjük, szűrjük és a szűrletet bepároljuk. A maradékot 1:3 arányú éter/hexán eleggyel eldörzsöljük. Fehér szilárd anyag alakjában 6,4 g 4-(fenil-amino)-2-(metil-tio)-pirimidin-5-karboxaldehidet kapunk. Op.: 105,6-106,2 °C.

86.4. 5-(2-Klór-fenil)-aminometil-4-(fenil-amino)-2-(metil-tio)-pirimidin előállítása

Az eljárást a 123. reakciósémán tüntetjük fel.

6,4 g (26,5 millimól) 4-(fenil-amino)-2-(metil-tio)-pirimidin-5-karboxaldehid, 3 ml 2-klór-anilin és 300 mg 4-toluolszulfonsav 150 ml toluollal képezett elegyét a víz azeotrop eltávolítása közben 2,5 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegyet lehűtjük és szűrjük. A kapott szilárd anyagot (6,6 g) 50 ml tetrahidrofuránban felvesszük, majd 20 ml 1 mólos tetrahidrofurános lítium-alumínium-hidrid oldatot adunk hozzá. A reakcióelegyet másfél órán át keverjük, majd 1,2 ml vizet, 1,2 ml 15 %-os nátrium-hidroxid oldatot és 3,8 ml vizet adunk hozzá. Az elegyet 15 percen át keverjük, szűrjük és etil-acetáttal mossuk. A szűrletet 1:1 arányú éter/hexán eleggyel keverjük. Fehér szilárd anyag alakjában 6 g 5-(2-klór-fenil)-amino-metil-4-(fenil-amino)-2-(metil-tio)-pirimidint kapunk. Op.: 131,1-131,5 °C.

86.5. 3-(2-Klór-fenil)-1-fenil-7-(metil-tio)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítása

Az eljárást a 124. reakciósémán tüntetjük fel.

6 g 5-(2-klór-fenil)-aminometil-4-(fenil-amino)-2-(metil-tio)-pirimidin és 5,2 ml trietil-amin 75 ml tetrahidrofuránnal képezett lehűtött oldatához 8,5 ml 20 %-os toluolos foszgén-oldat 35 ml tetrahidrofuránnal képezett elegyét csepegtetjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjjelen át keverjük, további 3 ml 20 %-os toluolos foszgén-oldatot adunk hozzá, újabb 15 percen át keverjük, majd az elegyet vízzel és etil-acetáttal kezeljük. A fázisokat szétválasztjuk. A szerves fázist konyhasó-oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiás úton és 10:45 arányú etil-acetát/hexán eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. Fehér szilárd anyag alakjában 2,1 g 3-(2-klór-fenil)-7-(metil-tio)-1-fenil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont kapunk. Op.: 79,5-82,4 °C.

86.6. 3-(2-Klór-fenil)-7-metánszulfonil-1-fenil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítása

Az eljárást a 125. reakciósémán tüntetjük fel.

2 g 3-(2-klór-fenil)-7-(metil-tio)-1-fenil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-

-2(1H)-on 20 ml tetrahidrofuránnal képezett oldatához 0 °C-on 8,1 g Oxone® és 24 ml víz oldatát adjuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 5 órán át keverjük, etil-acetáttal hígítjuk, konyhasó-oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. 2 g 3-(2-klór-fenil)-7-metánszulfonil-1-fenil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont kapunk. Op.: 185,8-186,3 °C.

86.7. 3-(2-Klór-fenil)-7-(transz-4-hidroxi-ciklohexil-amino)-1-fenil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítása

Az eljárást a 126. reakciósémán tüntetjük fel.

0,212 g 3-(2-klór-fenil)-7-metánszulfonil-1-fenil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on és 0,19 g 1-amino-4-ciklohexanol 0,3 ml 1-metil-2-pirrolidinonnal képezett szuszpenzióját 100 °C-on 2 órán át hevítjük. Az elegyet lehűtjük, 1:2 arányú éter/hexán eleggyel kezeljük és szűrjük. A maradékot 10 % metanolt tartalmazó diklór-metán felhasználásával tisztítjuk. A kapott cím szerinti vegyületet (149 mg) 10 ml etanolban felvesszük. Az oldaton 5 percen át hidrogén-klorid gázt buborékoltatunk keresztül, majd bepároljuk és a maradékot metanollal és éterrel kezeljük. A szilárd anyagot szűrjük és éterrel mossuk. 100 mg 3-(2-klór-fenil)-7-(transz-4-hidroxi-ciklohexil-amino)-1-fenil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on-hidroklorid-sót kapunk.

87. példa

4-28 vegyület

Ebben a példában a 3-(2-klór-fenil)-7-[transz-4-(metánszulfonil-amino)-ciklohexil-amino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítását mutatjuk be.

87.1. 7-(transz-4-amino-ciklohexil-amino)-3-(2-klór-fenil)-1-[2-(trimetil-szilil)-etoxi-metil]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítása

Az eljárást a 127. reakciósémán tüntetjük fel.

3,0 g (8,87 millimól) 11.1 szulfon és 10 ml 1-metil-2-pirrolidinon oldatához 390 mg (9,76 millimól) 60 %-os ásványolajos nátrium-hidrid diszperziót adunk. Az elegyet szobahőmérsékleten 15 percen át keverjük, majd 1,57 ml (8,87 millimól) 2-(trimetil-

-szilil)-etoxi-metil-kloridot adunk hozzá. Az elegyet szobahőmérsékleten 4 órán át keverjük, majd 5,06 g transz-1,4-diamino-ciklohexán 15 ml 1-metil-2-pirrolidinonnal képezett oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegyet 60 °C-on 24 órán át keverjük, konyhasó-oldatba öntjük és a terméket etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A kapott világosbarna olajat kromatográfia úton és 2 % metanol/5 % metanol arányig terjedő mennyiségű diklór-metán/metanol elegyekkel végrehajtott eluálással tisztítjuk. Halványsárga hab alakjában 2,8 g 7-(transz-4-amino-ciklohexil-amino)-3-(2-klór-fenil)-1-[2-(trimetil-szilil)-etoxi-metil]-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont kapunk. ($MH^+ = 502$).

87.2. *3-(2-Klór-fenil)-7-[transz-4-(metánszulfonilamino)-ciklohexil-amino]-1-[2-(trimetil-szilil)-etoxi-metil]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítás*

Az eljárást a 128. reakciósémán tüntetjük fel.

500 mg (1,04 millimól) 7-(transz-4-amino-ciklohexil-amino)-3-(2-klór-fenil)-1-[2-(trimetil-szilil)-etoxi-metil]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on és 5 ml diklór-metán oldatához 0,29 ml (0,207 millimól) trietil-amint és 0,2 g (1,14 millimól) metánszulfonsavanhidrid 5 ml diklór-metánnal képezett oldatát adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 24 órán át keverjük, etil-acetáttal hígítjuk és 10 %-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk. A szerves extraktumokat vákuumban bepároljuk. A maradékot kromatográfálással és 2-3 % metanoltartalmú diklór-metán/metanol elegyekkel végrehajtott eluálással tisztítjuk. Fehér hab alakjában 292 mg 3-(2-klór-fenil)-7-[transz-4-(metánszulfonilamino)-ciklohexil-amino]-1-[2-(trimetil-szilil)-etoxi-metil]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont kapunk. ($MH^+ = 581$).

87.3. *3-(2-Klór-fenil)-7-[transz-4-(metánszulfonilamino)-ciklohexil-amino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on előállítása*

Az eljárást a 129. reakciósémán tüntetjük fel.

290 mg (0,5 millimól) 3-(2-klór-fenil)-7-[transz-4-(metánszulfonilamino)-ciklohexil-amino]-1-[2-(trimetil-szilil)-etoxi-metil]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-

-2(1H)-on 5 ml metanollal képezett oldatához 4,0 ml 10 %-os vizes sósavat adunk. A reakcióelegyet 40 °C-on 24 órán át keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A visszamaradó színtelen olajat etil-acetáttal többször eldörzsöljük. A fehér szilárd anyag alakjában kapott 3-(2-klór-fenil)-7-[transz-4-(metánszulfonilamino)-ciklohexil-amino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ont vákuumban leszűrjük.

1. Táblázat

(XVI) általános képletű 7-(hidroxi-alkil-amino)- és 7-(hidroxi-cikloalkil-amino)-helyettesített-1-metil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on-származékok

Vegyület	R ¹	Op. (°C) vagy MS (MH ⁺)	Előállítási eljárás
1-1	(1)	334	2. példa
1-2	(2)	348	4. példa
1-3	(3)	348	5. példa
1-4	(4)	253,8-255,0 °C	2. példa
1-5	(5)	364	2. példa
1-6	(6)	364	2. példa
1-7	(7)	362	2. példa
1-8	(8)	362	2. példa
1-9	(9)	362	2. példa
1-10	(10)	362	2. példa
1-11	(11)	378	2. példa
1-12	(12)	108-130 °C	3. példa
1-13	(13)	199-204 °C; 378	3. példa
1-14	(14)	378	3. példa
1-15	(15)	376	2. példa
1-16	(16)	376	2. példa
1-17	(17)	388	3. példa
1-18	(18)	390	2. példa
1-19	(19)	388	3. példa
1-20	(20)	388	3. példa
1-21	(21)	388	2. példa
1-22	(22)	390	2. példa
1-23	(23)	390	3. példa

Az 1-1 - 1-23 vegyület IC_{50} értéke a p38 in vitro teszt szerint $10 \mu M$ -nél kisebb.

2. Táblázat

(XV) képletű 7-(heterociklikus-amino)- és 7-(heterociklikus-alkil-amino)-helyettesített-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on-származékok

Vegyület	R ¹	R ³	R ²	R ⁴	Op. (°C) MS (MH ⁺)	Példa
2-1	(24)	CH ₃	2-Cl	H	401	2.
2-2	(25)	CH ₃	2-Cl	H	415	2.
2-3	(26)	CH ₃	2-Cl	H	402	2.
2-4	(27)	CH ₃	2-Cl	H	417	2.
2-5	(28)	CH ₃	2-Cl	H	408	2.
2-6	(29)	CH ₃	2-Cl	H	402	2.
2-7	(30)	CH ₃	2-Cl	H	415	2.
2-8	(31)	CH ₃	2-CH ₃	H	212,6-218,9 °C	25.
2-9	(32)	CH ₃	2-CH ₃	H	253-253,9 °C 443	24.
2-10	(33)	H	2-Cl	H	360	47.
2-11	(34)	CH ₃	2-CH ₃	H	410	52.
2-12	(35)	CH ₃	2-CH ₃	H	230,0-233,0 °C	32.
2-13	(36)	CH ₃	2-CH ₃	H	250-257 °C 397	27.
2-14	(37)	CH ₃	2-CH ₃	H	195-208 °C 427	26.
2-15	(38)	CH ₃	2-CH ₃	H	195-208,5 °C 406	28.
2-16	(39)	CH ₃	1-CH ₃	H	165-170 °C 410	29.
2-17	(39)	CH ₃	2-Cl	H	412	33.
2-18	(40)	CH ₃	2-CH ₃	(105)	487	31.
2-19	(41)	H	2-Cl	H	210,2-214,4 °C 458	57.
2-20	(42)	CH ₃	2-CH ₃	H	241,6-242,1 °C 347	30.
2-21	(43)	H	2-Cl	H	260,6-261,5 °C 455	55.

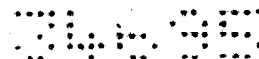
Vegyület	R ¹	R ³	R ²	R ⁴	Op. (°C) MS (MH ⁺)	Példa
2-22	(44)	H	2-Cl	H	207,2-207,7 °C 412	56.
2-23	(45)	H	2-Cl	H	229,9-232,2 °C 430	58.
2-24	(46)	H	2-Cl	H	215-219 °C 431	59.
2-25	(47)	H	2-Cl	CH ₃	243,2-243,7 °C	50.
2-26	(48)	H	2-Cl	H	416	52.
2-27	(49)	H	2-Cl	H	441	53.
2-28	(50)	H	2-Cl	H	431	68.

A 2-1 - 2-11, 2-13 - 2-24 és 2-28 vegyület IC₅₀ értéke a p38 in vitro teszt szerint 10 µM-nél kisebb.

3. Táblázat

(XV) általános képletű 7-(heteroalkil-amino)- és 7-(heterohelyettesített-cikloalkil-amino-helyettesített)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on-származékok

Vegyület	R ¹	R ³ ≠ H	R ²	R ⁴	Op. (°C) MS (MH ⁺)	Példa
3-1	(51)	CH ₃	2-Cl	H	183-235 375	2.
3-2	(51)	CH ₃	2-Cl	H	375	2.
3-3	(51)	CH ₃	2-CH ₃	H	355	2.
3-4	(52)	CH ₃	2-Cl	H	361	2.
3-5	(53)	CH ₃	2-Cl	H	375	3.
3-6	(54)	CH ₃	2-Cl	H	387	2.
3-7	(55)	CH ₃	3-Cl	H	390	2.
3-8	(56)	CH ₃	2-Cl	H	363	2.
3-9	(57)	CH ₃	2-CH ₃	H	368	21.
3-10	(57)	CH ₃	2-F	H	371	3.
3-11	(58)	CH ₃	3-Cl	H	362	2.
3-12	(58)	CH ₃	2-CH ₃	H	342	2.
3-13	(58)	CH ₃	3-CH ₃	H		2.



Vegyület	R ¹	R ³ ≠ H	R ²	R ⁴	Op. (°C) MS (MH ⁺)	Példa
3-14	(59)	CH ₃	3-Cl	H	376	2.
3-15	(59)	CH ₃	2-CH ₃	H	356	2.
3-16	(60)	CH ₃	2-F	H	372	3.
3-17	(60)	CH ₃	2-CH ₃	H	368	3.
3-18	(61)	CH ₃	2-F	H	372	3.
3-19	(61)	CH ₃	2-CH ₃	H	368	3.
3-20	(62)	CH ₃	2-Cl	H	388	3.
3-21	(63)	(106)	2-Cl	H	169,7-175,1 °C 464	41.
3-22	(64)	(107)	2-Cl	H	244-248 °C 417	40.
3-23	(65)	CH ₃	2-CH ₃	H	119,8-121,8 °C 358	22.
3-24	(66)	CH ₃	2-Cl	H	387	3.
3-25	(67)	CH ₃	2-Cl	H	387	3.
3-26	(57)	(108)	2-Cl	H	471	37.
3-27	(57)	(109)	2-Cl	H	473	38.
3-28	(68)	CH ₃	2-Cl	H	203,1-204,1 °C 392	6.
3-29	(57)	(110)	2-Cl	H	448	60.
3-30	(57)	(111)	2-Cl	H	445	39.
3-31	(57)	(112)	2-Cl	H	487	61.
3-32	(57)	(113)	2-Cl	H	459	43.
3-33	(68)	CH ₃	2-CH ₃	H	372	23.
3-34	(69)	CH ₃	2-Cl	H	---	3.
3-35	(57)	(114)	2-Cl	H	471	62.
3-36	(57)	(115)	2-Cl	H	417	62.
3-37	(57)	(116)	2-Cl	H	431	43.
3-38	(70)	CH ₃	2-Cl	CH ₃	416	14.
3-39	(70)	CH ₃	2-Cl	H	402	14.
3-40	(71)	CH ₃	2-Cl	H	446	15.
3-41	(72)	CH ₃	2-Cl	H	430	16.
3-42	(73)	CH ₃	2-Cl	H	428	13.
3-43	(74)	CH ₃	2-Cl	H	203,7-207,8 °C 402	7.
3-44	(75)	CH ₃	2-Cl	H	462	17.

Vegyület	R ¹	R ³ ≠ H	R ²	R ⁴	Op. (°C) MS (MH ⁺)	Példa
3-45	(76)	CH ₃	2-Cl	H	164,1-168,1 °C 430	8.
3-46	(77)	CH ₃	2-Cl	H	233,4-236,3 °C 386	10.
3-47	(78)	CH ₃	2-Cl	H	148,3-263,7 °C 488	9.
3-48	(57)	(117)	2-Cl	H	218,5-221 °C 464	81.
3-49	(57)	(118)	2-Cl	H	212-215 °C 446	83.
3-50	(79)	CH ₃	2-Cl	H	181,0-225,0 °C 401	11
3-52	(57)	(119)	2-Cl	H	277,6-279,1 °C	86.
3-53	(57)	(120)	2-Cl	H	230-240 °C 432	84.
3-54	(80)	CH ₃	2-Cl	H	>300 °C 456	12.
3-55	(57)	(121)	2-Cl	H	130,8 °C 413	82.
3-56	(57)	(122)	2-Cl	H	96,6-122,8 °C 418	85.
3-57	(81)	CH ₃	2-Cl	H	263,3-264,4 °C	19.
3-58	(82)	CH ₃	2-Cl	H	221,8-225 °C	20.
3-59	(83)	CH ₃	2-Cl	H	247-255 °C	18.
3-60	(57)	(123)	2-Cl	H	130-133,5 °C 456	42.

A 3-1, 3-3, 3-5 - 3-10, 3-12, 3-14 - 3-23, 3-27 - 3-36, 3-38, 3-39, 3-41 - 3-58 és 3-60 vegyület IC₅₀ értéke a p38 in vitro teszt szerint 10 μM-nél kisebb.

4. Táblázat

(XIV) általános képletű 7-(heteroalkil-amino)- és 7-(heterohelyettesített-cikloalkilamino-helyettesített)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on-származékok

Vegyület	R ¹	R ²	R ⁴	Op. (°C) MS (MH ⁺)	Példa
4-1	(84)	2-Cl	H		44.
4-2	(57)	2-Cl	H	193,7-194,5 °C 375	73.
4-3	(85)	2-Cl	H	170-185,5	80.
4-4	(86)	2-CH ₃	H	161-172 °C 344	63.
4-5	(57)	2-CH ₃	H	214,0-217,5 °C	74.
4-6	(86)	2-Cl	H	123-129 °C 364	45.
4-7	(58)	2-Cl	H	348	4.
4-8	(87)	2-Cl	H	167-178,5 °C 373	46.
4-9	(88)	2-Cl	H	396	3.
4-10	(89)	2-Cl	H	334	4.
4-11	(90)	2-Cl	H	---	3.
4-12	(91)	2-Cl	H	177,4-184,5 °C	3.
4-13	(92)	2-Cl	H	>300 °C 416	76.
4-14	(93)	2-Cl	H	249,9-250,1 °C 374	48.
4-15	(94)	2-Cl	H	>300 °C 402	75.
4-16	(95)	2-Cl	H	241,8-242,4 °C 387	49.
4-17	(96)	2-Cl	H	208,3-217,9 °C 388	54.
4-18	(97)	2-Cl	H	271,1-272 °C	51.
4-19	(98)	2-Cl	H	zsugorodik 171 °C buborékok 181 °C 388	67.

Vegyület	R ¹	R ²	R ⁴	Op. (°C) MS (MH ⁺)	Példa
4-20	(99)	2-Cl	H	>260 °C 432	77.
4-21	(100)	2-Cl	H	267-267,6 °C 417	78.
4-22	(101)	2-Cl	H	269-271 °C 431	79.
4-23	(102)	2-Cl	H	204,0-210,0 °C 372	72.
4-24	(76)	2-Cl	H	173,6-189,7 °C 416	71.
4-25	(103)	2-Cl	H	>300 °C 373	69.
4-26	(82)	2-Cl	H	235,5-237 °C 373	70.
4-27	(104)	2-Cl	H	334	4.
4-28	(81)	2-Cl	H	292,8-293,2 °C 450	87.

A 4-1 - 4-8 és 4-10 - 4-28 vegyület IC₅₀ értéke a p38 in vitro teszt szerint 10 μM-nél kisebb.

88. példa

In vitro p38 MAP kináz gátló teszt

Ebben a példában a találmány szerinti vegyületek értékelésére felhasználható p38 (MAP) kináz in vitro tesztet ismertetjük.

A találmány szerinti vegyületek p38 MAP kináz gátló aktivitását in vitro oly módon határozzuk meg, hogy mérjük a γ -foszfátnak γ -³³P-ATP-ből a p38 kináz által a myelin bázikus proteinhez (MBP) történő transzferjét. Az eljárást az alábbi irodalmi helyen ismertetett módszer kisebb változtatásaival végezzük el: Ahn et al.: *J. Biol. Chem.*, **266**, 4220-4227 (1991).



A rekombináns p38 MAP kináz foszforilezett formáját E. Coli-ban SEK-1 és MEKK segítségével együttesen fejezzük ki, majd nikkel-oszlop felhasználásával affinitás kromatográfiával tisztítjuk [lásd: Khokhlatchev et al.: *J. Biol. Chem.*, 272, 11057-11062 (1997)].

A foszforilezett p38 MAP kinázt kináz-pufferben hígítjuk [20 mM 3-(N-morfolino)-propánszulfonsav, pH 7,2, 25 mM β -glicerín-foszfát, 5 mM etilén-glikol-bisz-(beta-amino-etil-éter)-N,N,N',N'-tetraecetsav, 1 mM nátrium-orto-vanadát, 1 mM ditiotreit, 40 mM magnézium-klorid]. A dimetil-szulfoxidban oldott teszt-vegyületet vagy csak dimetil-szulfoxidot (kontroll) hozzáadjuk és a mintákat 30 °C-on 10 percen át inkubáljuk. A kináz reakciót MBP-t és γ -³³P-ATP-t tartalmazó szubsztrátum koktél hozzáadásával beindítjuk. Ezután további 30 percen át 20 °C-on inkubáljuk, majd a reakciót 0,75 % foszforsav hozzáadásával befejezzük. A foszforilezett MBP-t a maradék γ -³³P-ATP-től foszfo-cellulóz membrán (Millipore, Bedford, MA) felhasználásával elválasztjuk és mennyiségét szcintillációs számláló (Packard, Meriden, CT) felhasználásával meghatározzuk.

89. példa

In vitro TNF- α gátló teszt

Ebben a példában THP1 sejtekben az LPS által indukált TNF- α termelés gátlásának értékelésére szolgáló in vitro tesztet ismertetünk.

A találmány szerinti vegyületek TNF- α felszabadulását gátló hatását az alábbi irodalmi helyen leírt módszer kisebb módosításaival határozzuk meg: Blifeld et al.:

Transplantation, 51, 498-503 (1991).

a) TNF bioszintézis indukálása

THP-1 sejteket 15 % magzati szarvasmarha szérumot és 0,02 mM 2-merkaptó-etanol-t tartalmazó RPMI (Gibco-BRL, Gaithersburg, MD) táptalajban $2,5 \times 10^6$ sejt/ml koncentrációban szuszpendálunk, majd 96-mélyedékes lemezben szélesztünk (minden



mélyedéshez 0,2 ml aliquot részt adunk). A teszt-vegyületeket dimetil-szulfoxidban oldjuk, majd a táptalajjal 5 % végső dimetil-szulfoxid koncentrációra hígítjuk. Minden mélyedéshez 25 µl teszt-oldat aliquot részt vagy csak dimetil-szulfoxidos táptalajt (kontroll) adunk. A sejteket 37 °C-on 30 percen át inkubáljuk. A mélyedésekhez 0,5 µg/ml végső koncentrációban LPS-t (Sigma, St. Louis, MO) adunk és a sejteket további 2 órán át inkubáljuk. Az inkubációs időszak végén a sejtenyészet felülúszókat összegyűjtjük és a jelenlevő TNF- α mennyiségét az alábbiakban ismertetésre kerülő ELISA teszt felhasználásával meghatározzuk.

b) ELISA teszt

A jelenlevő humán TNF- α mennyiségét speciális befogó ELISA teszt segítségével, két anti-TNF- α antitest (2TNF-H12 és 2TNF-H34) felhasználásával az alábbi irodalmi helyen leírt módon határozzuk meg: Reimund J.M. et al.: *GUT.*, 39(5), 684-689 (1996).

96-mélyedéses polisztirol lemezeket mélyedésenként 50 µl 2TNF-H12 antitesttel (PBS, 10 µg/ml) bevonunk és nedves kamrában 4 °C-on egy éjjelen át inkubálunk. A lemezeket PBS-el mossuk, majd 5 % nemzsíros-száraz tejjel PBS-ben szobahőmérsékleten egy órán át blokkoljuk, és utána 0,1 % BSA-val (szarvasmarha szérum albumin) PBS-ben mossuk.

Humán rekombináns TNF- α (R&D Systems, Minneapolis, MN) törzsoldatából TNF standardokat készítünk. A standardok koncentrációja a teszt során 10 ng/ml értékkel kezdődik, amelyet 6 fél log sorozathígítás követ.

A fenti tenyészet felülúszóból vagy TNF standardból vagy csak táptalajból (kontroll) 25 µl-es aliquot részeket biotinilezett monoklonális 2TNFG-H34 (2 µl/ml, 0,1 % BSA-t tartalmazó PBS-ben) monoklonális antitest 25 µl aliquot részeivel elegyítünk, majd minden mélyedéshez hozzáadunk. A mintákat enyhe rázogatás közben szobahőmérsékleten 2 órán át inkubáljuk, majd 0,1 % BSA-t tartalmazó PBS-el háromszor mossuk.

Minden mélyedéshez 0,416 $\mu\text{l/ml}$ peroxidáz-streptavidint és 0,1 % BSA-t PBS-ben tartalmazó 50 μl peroxidáz-streptavidin oldatot adunk (Zymed, S. San Francisco, CA). A mintákat további egy órán át szobahőmérsékleten inkubáljuk, majd 0,1 % BSA-t tartalmazó PBS-el négyszer mossuk. Minden mélyedéshez 50 μl O-feniléndiamin oldatot [1 $\mu\text{g/ml}$ O-feniléndiamin és 0,03 % hidrogén-peroxid 0,2 M citrát-pufferben pH 4,5] adunk és a mintákat sötétben szobahőmérsékleten 30 percen át inkubáljuk. A minta és a referens optikai sűrűségét 450 nm, illetve 650 nm mellett leolvassuk. A TNF- α szintet a 450 nm mellett mért optikai sűrűség és a felhasznált koncentráció görbéjéből olvassuk le.

IC₅₀ értéknek a 450 nm melletti abszorpció fél-maximális csökkentését előidéző teszt-vegyület koncentrációt tekintjük.

90. példa

Ebben a példában egéren (vagy patkányon) az LPS által indukált TNF- α termelés gátlását értékelő in vivo tesztet ismertetünk.

A találmány szerinti vegyületek TNF- α felszabadulást gátló hatását in vivo az alábbi irodalmi helyen leírt módszer kisebb módosításaival határozzuk meg: Zanetti et al.: *Immunol.*, **148**, 1890 (1992) és Sekut et al.: *J. Lab. Clin. Med.*, **124**, 813 (1994).

18-21 g testtömegű nőstény BALB/c egereket (Charles River, Hollister, CA) egy héten át akklimatizálunk. 8-8 egérből álló csoport állatainak orálisan vizes hordozóban szuszpendált vagy oldott teszt-vegyületet vagy csak hordozót (kontrollcsoport) adunk be. A vizes hordozó 0,9 % nátrium-kloridot, 0,5 % nátrium-karboximetil-cellulózt, 0,4 % poliszorbát 80-t és 0,9 % benzil-alkoholt tartalmaz (CMC hordozó). Az egerekbe 30 perc múlva intraperitoneálisan 20 μg LPS-t (Sigma, St. Louis, MO) fecskendezünk. Az egereket másfél óra múlva széndioxid belélegeztetéssel leöljük és a vért kardiocentézis útján összegyűjtjük. A vért 15600 x g mellett 5 percen át végzett centrifugálással decimáljuk, a szérumot tiszta kémcsövekbe visszük át és az analízis elvégzéséig -20 °C-on

fagyasztva tároljuk. A TNF- α analízisét a gyártó jegyzőkönyve előírásainak megfelelően ELISA teszt (Biosource International, Camarillo, CA) segítségével végezzük el.

Rámutatunk, hogy a jelen példák és kiviteli alakok csupán a találmány bemutatására szolgálnak és ezek különböző változtatásait vagy módosításait a szakember el tudja végezni. Ezek a módosítások vagy változtatások a találmány lényegének és szellemének megfelelően a szabadalom oltalmi köre alá tartoznak.

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek
[mely képletben
- n** értéke 0-3;
- R¹** jelentése acilcsoport, heteroalkil-csoport, adott esetben helyettesített aril-heteroalkil-, heteroalkenil-, heteroalkinil-, heteroalkil-karbonil-, heterohelyettesített cikloalkil-, heterohelyettesített cikloalkil-alkil-, heterohelyettesített cikloalkil-alkenil-, heterohelyettesített cikloalkil-alkinil-, heteroalkil-helyettesített cikloalkil-, adott esetben helyettesített heterociklikus, adott esetben helyettesített heterociklikus alkil-, adott esetben heterociklikus-spiro-cikloalkil-csoport, -(alkilén)-C(O)-R¹¹ vagy -(heteroalkilén)-C(O)-R¹¹ csoport;
- R¹¹** jelentése alkil-, halogén-alkil-, amino-, egyszeresen vagy kétszeresen helyettesített amino-, adott esetben helyettesített cikloalkil-, adott esetben helyettesített cikloalkil-alkil-, adott esetben helyettesített aril-, adott esetben helyettesített aralkil-, adott esetben helyettesített heteroaril-, adott esetben helyettesített heteroaralkil-, hidroxil- vagy alkoxi-csoport;
- R²** jelentése egymástól függetlenül alkilcsoport, halogénatom, heteroalkil- vagy vinilcsoport;
- R³** jelentése hidrogénatom, alkil-, heteroalkil-, adott esetben helyettesített aril-, adott esetben helyettesített aralkil-, adott esetben helyettesített heteroaril-, adott esetben helyettesített heteroaralkil-, adott esetben helyettesített cikloalkil-, cikloalkenil-, adott esetben helyettesített cikloalkil-alkil-, halogén-alkil-, ciano-alkil-, heterohelyettesített cikloalkil-, heterohelyettesített cikloalkil-alkil-, heteroalkil-helyettesített cikloalkil-, adott esetben helyettesített heterociklikus, adott esetben helyettesített heterociklikus alkil-, -(alkilén)-C(O)R³¹ vagy -(heteroalkilén)-C(O)R³¹ csoport;
- R³¹** jelentése alkil-, halogén-alkil-, hidroxil-, alkoxi-, amino-, egyszeresen vagy kétszeresen helyettesített amino-, adott esetben helyettesített cikloalkil-, adott esetben helyettesített cikloalkil-alkil-, adott esetben helyettesített aril-,

adott esetben helyettesített aralkil-, adott esetben helyettesített heteroaril- vagy adott esetben helyettesített heteroaralkil-csoport; és R^4 jelentése hidrogénatom, alkilcsoport vagy -(alkilén)-COR³¹ csoport] az egyedi izomerek, vagy az izomerek racém vagy nem-racém keverékei formájában, vagy e vegyületek gyógyászatiilag alkalmas sói.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^1 jelentése acil-, heteroalkil-, adott esetben helyettesített aril-heteroalkil-, heteroalkenil-, heteroalkinil-, heteroalkil-karbonil-, heterohelyettesített cikloalkil-, heterohelyettesített cikloalkil-alkil-, heterohelyettesített cikloalkil-alkenil-, heterohelyettesített cikloalkil-alkinil-, heteroalkil-helyettesített-cikloalkil-, adott esetben helyettesített heterociklikus, adott esetben helyettesített heterociklikus-alkil-, adott esetben helyettesített heterociklikus-spiro-cikloalkil-, -(alkilén)-C(O)-R¹¹ vagy (heteroalkilén)-C(O)-R¹¹; ahol R^{11} jelentése alkil-, halogén-alkil-, amino-, egyszeresen vagy kétszeresen helyettesített amino-, adott esetben helyettesített cikloalkil-, adott esetben helyettesített cikloalkil-alkil-, aril-, adott esetben helyettesített aralkil-, adott esetben helyettesített heteroaril-, adott esetben helyettesített heteroaralkil-, hidroxil- vagy alkoxi-csoport.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^4 jelentése hidrogénatom.

4. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben n értéke 1 vagy 2 és R^2 jelentése egymástól függetlenül halogénatom vagy alkil-csoport.

5. A 4. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben $-(R^2)_n$ jelentése 2-helyzetű halogénatom vagy 2,6-dihalogén-helyettesítés.

6. A 4. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben $-(R^2)_n$ jelentése 2-helyzetű metil-csoport.

7. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^3 jelentése hidrogénatom, alkil-, halogén-alkil- vagy heteroalkil-csoport.
8. A 7. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^3 jelentése hidrogénatom, alkil- vagy heteroalkil-csoport.
9. A 7. vagy 8. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^3 jelentése hidrogénatom vagy metil-csoport.
10. A 7. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^3 jelentése 2,2,2-trifluor-etil-csoport.
11. A 7. vagy 8. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^3 jelentése heteroalkil-csoport.
12. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^1 jelentése heteroalkil-, adott esetben helyettesített aril-heteroalkil-, heterohelyettesített cikloalkil-, heterohelyettesített cikloalkil-alkil-, heteroalkil-helyettesített cikloalkil-, adott esetben helyettesített heterociklikus- vagy adott esetben helyettesített heterociklikus alkil-csoport.
13. A 12. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^1 jelentése adott esetben helyettesített heteroalkil-csoport.
14. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^1 jelentése hidroxil-alkil-csoport.
15. A 14. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^2 jelentése halogénatom vagy metil-csoport; R^3 jelentése metil-csoport és n értéke 1 vagy 2.

16. A 12. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^1 jelentése heterohelyettesített cikloalkil-csoport.
17. A 16. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^2 jelentése halogénatom vagy metil-csoport; R^3 jelentése metil-csoport és n értéke 1 vagy 2.
18. A 17. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^1 jelentése hidroxi-cikloalkil-csoport.
19. A 12. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^1 jelentése adott esetben helyettesített heterociklikus- vagy adott esetben helyettesített heterociklikus-alkil-csoport.
20. A 19. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^2 jelentése halogénatom vagy metil-csoport; R^3 jelentése metil-csoport vagy hidrogénatom és n értéke 1 vagy 2.
21. A 18. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^2 jelentése halogénatom vagy metil-csoport; R^3 jelentése heteroalkil-csoport és n értéke 1 vagy 2.
22. Az 1. igénypont szerinti 3-(2-klór-fenil)-7-(transz-4-hidroxi-ciklohexil-amino)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on és gyógyászatilag alkalmas sói.
23. Az 1. igénypont szerinti alábbi vegyületek:
 3-(2-klór-fenil)-7-(tetrahidropirán-4-il-amino)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on;
 7-[1-(2-hidroxi-etil)-piperidin-4-il-amino]-1-metil-3-o-tolil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on;
 3-(2-klór-fenil)-7-[(transz-4-metoxi-ciklohexil)-metil-amino]-1-metil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on; és



3-(2-klór-fenil)-7-(4-oxo-ciklohexilamino)-1-metil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-on

és e vegyületek gyógyászatilag alkalmas sói.

24. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek előállítására (mely képletben R^1 - R^4 jelentése az 1. igénypontban megadott), *azzal jellemezve, hogy* valamely (II) általános képletű vegyületet (mely képletben n, R^2 és R^3 jelentése az 1. igénypontban megadott, azzal a feltétellel, hogy a jelenlevő reakcióképes csoportok adott esetben védett formában lehetnek jelen és L jelentése kilépő csoport) valamely (III) általános képletű aminnal reagáltatunk (mely képletben R^1 és R^4 jelentése az 1. igénypontban megadott, azzal a feltétellel, hogy a jelenlevő reakcióképes csoportok adott esetben védett formában lehetnek jelen), majd szükség esetén a reakciótermékben levő védett csoportokról a védőcsoportot eltávolítjuk, és kívánt esetben a kapott vegyületet gyógyászatilag alkalmas sóvá alakítjuk.

25. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek előállítására (mely képletben R^1 - R^4 jelentése az 1. igénypontban megadott), *azzal jellemezve, hogy*

- valamely (IV) általános képletű vegyületet (mely képletben X jelentése halogénatom, R jelentése alkil-csoport és R^2 és R^3 jelentése az 1. igénypontban megadott) bázissal reagáltatunk, majd
- a kapott (V) általános képletű vegyületet (mely képletben R, R^2 , R^3 és n jelentése a fent megadott) oxidálószerrel, majd valamely R^1R^4NH általános képletű aminnal reagáltatjuk (ahol R^1 és R^4 jelentése az 1. igénypontban megadott), majd kívánt esetben a kapott (I) általános képletű vegyületet gyógyászatilag alkalmas sóvá alakítjuk.

26. Az 1-23. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek felhasználása gyógyászati hatóanyagként.



27. Gyógyászati készítmény, amely valamely, az 1-23. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet vagy izomerjét, az izomerek racém vagy nem-racém keverékét vagy gyógyászatilag alkalmas sóját és legalább egy gyógyászatilag alkalmas hordozóanyagot tartalmaz.
28. Az 1-23. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek felhasználása arthritis, Crohn-féle betegség, ingerléses bél szindróma, felnőtt légzési depressziós szindróma, krónikus elzáródásos tüdőbetegség, osteoporosis vagy Alzheimer-betegség kezelésére.
29. Az 1-23. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek felhasználása arthritis, Crohn-féle betegség, ingerléses bél szindróma, felnőtt légzési depressziós szindróma, krónikus elzáródásos tüdőbetegség, osteoporosis vagy Alzheimer-betegség kezelésére.
30. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve, hogy* valamely, az 1-23. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet vagy gyógyászatilag alkalmas sóját megfelelő gyógyászati hordozóanyagokkal összekeverünk és galenikus formára hozunk.
31. Az 1-23. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek felhasználása arthritis, Crohn-féle betegség, ingerléses bél szindróma, felnőtt légzési depressziós szindróma, krónikus elzáródásos tüdőbetegség, osteoporosis vagy Alzheimer-betegség kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására.
32. Az 1-23. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyeket a 24. vagy 25. igénypont szerinti eljárással állítunk elő.
33. Új vegyületek, közbenső termékek, eljárások és gyógyászati készítmények, ahogyan a jelen szabadalmi leírásban ismertetésre kerültek.

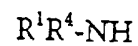
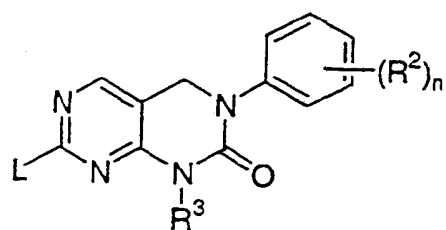
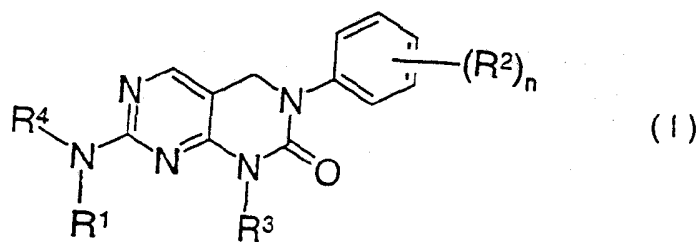
52 oldal rajzzal

2002. 11. 20. PK

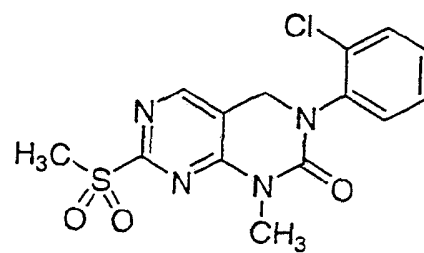
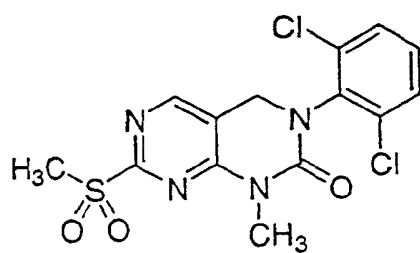
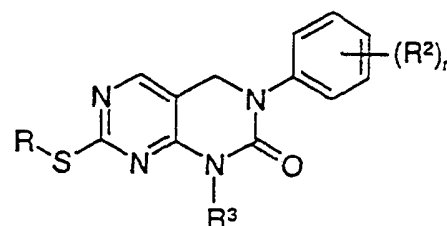
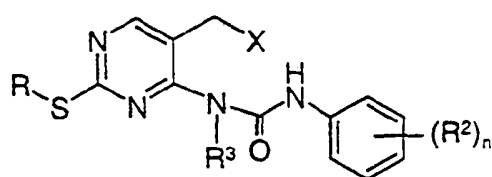
A bejelentő helyett
a meghatalmazott:

Dr. Jalsovszky Gyöngyiné
ügyvéd
1093 Budapest, Közraktár u. 2A
Tel.: 213-4148 Fax: 213-4306

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

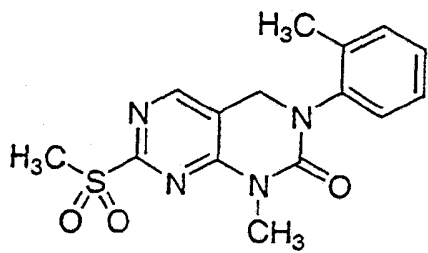


(III)



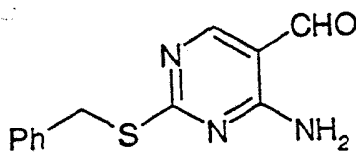
1.3. szulfon

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

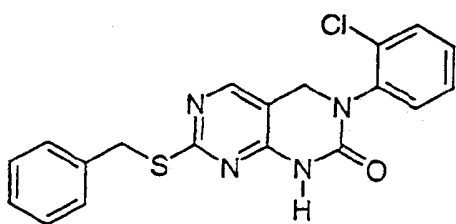


1.4. szulfon

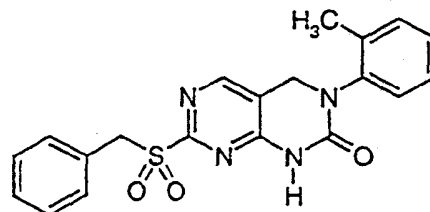
(VIII)



(IX)

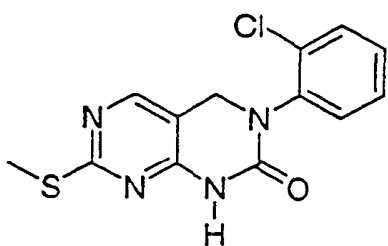


(X)

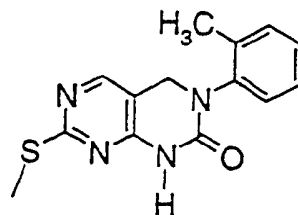


9.2. szulfon

(XI)

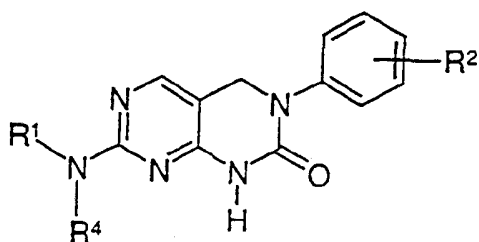


(XII)

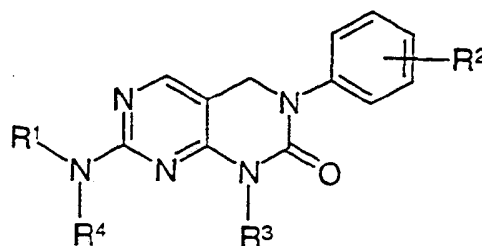


10.2. szulfid

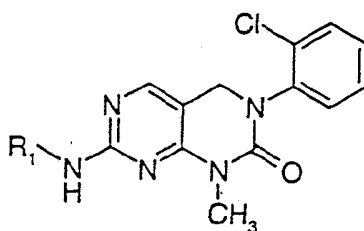
(XIII)



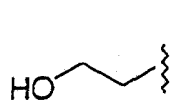
(XIV)



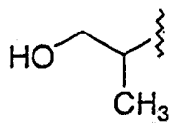
(XV)



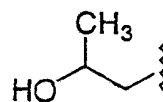
(XVI)



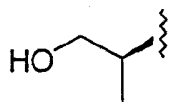
(1)



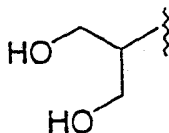
(2)



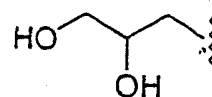
(3)



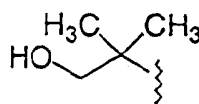
(4)



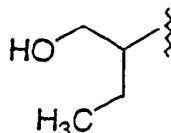
(5)



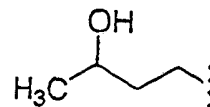
(6)



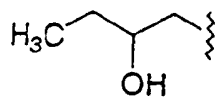
(7)



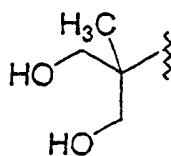
(8)



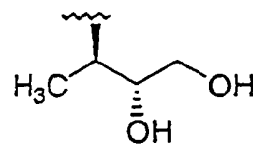
(9)



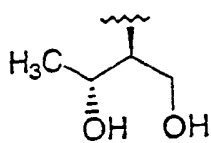
(10)



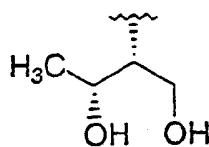
(11)



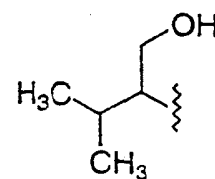
(12)



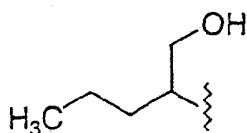
(13)



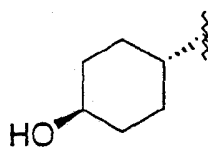
(14)



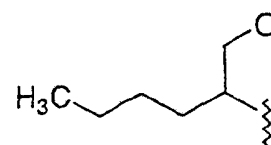
(15)



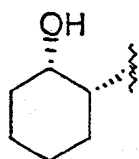
(16)



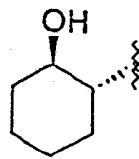
(17)



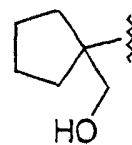
(18)



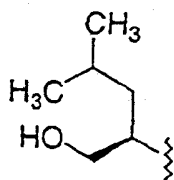
(19)



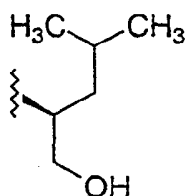
(20)



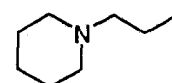
(21)



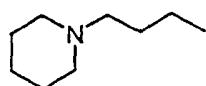
(22)



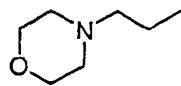
(23)



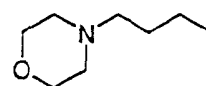
(24)



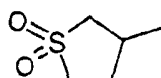
(25)



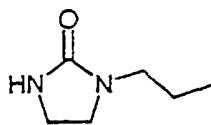
(26)



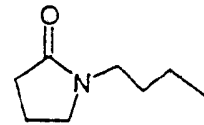
(27)



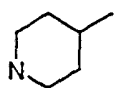
(28)



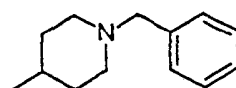
(29)



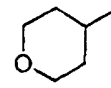
(30)



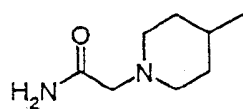
(31)



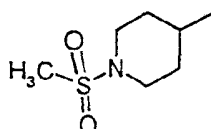
(32)



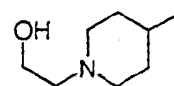
(33)



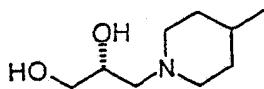
(34)



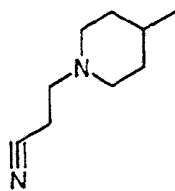
(35)



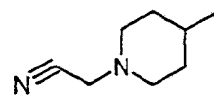
(36)



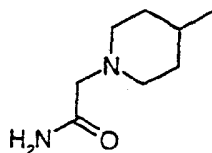
(37)



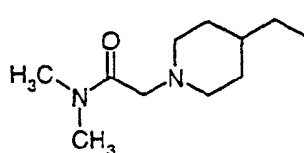
(38)



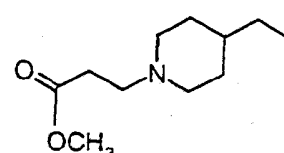
(39)



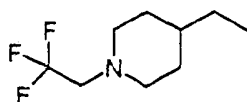
(40)



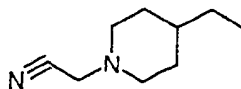
(41)



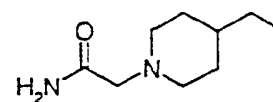
(42)



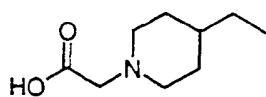
(43)



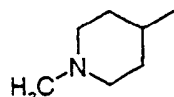
(44)



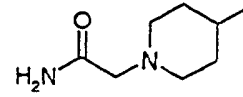
(45)



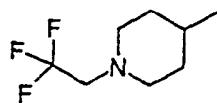
(46)



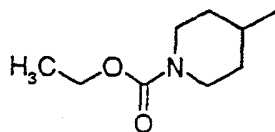
(47)



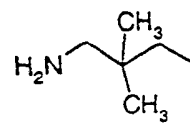
(48)



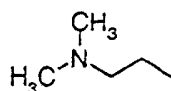
(49)



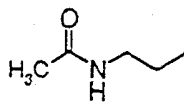
(50)



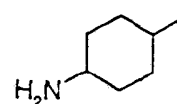
(51)



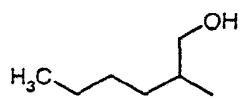
(52)



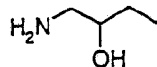
(53)



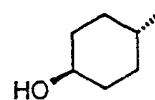
(54)



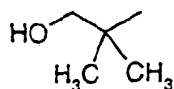
(55)



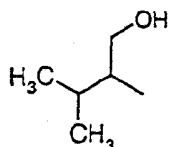
(56)



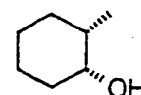
(57)



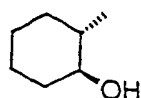
(58)



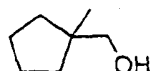
(59)



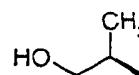
(60)



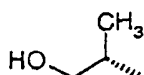
(61)



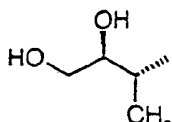
(62)



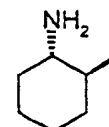
(63)



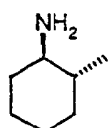
(64)



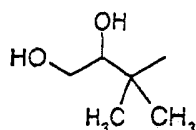
(65)



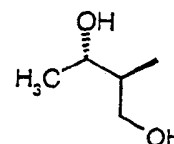
(66)



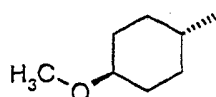
(67)



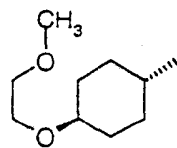
(68)



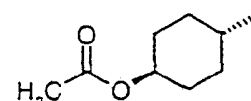
(69)



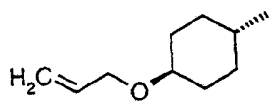
(70)



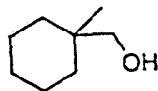
(71)



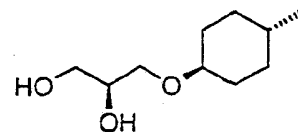
(72)



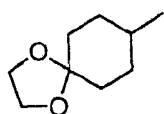
(73)



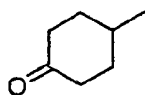
(74)



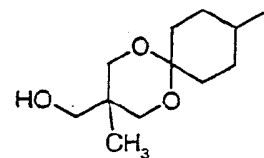
(75)



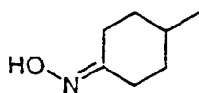
(76)



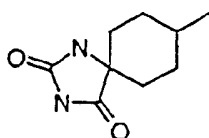
(77)



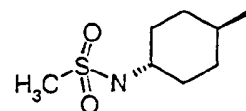
(78)



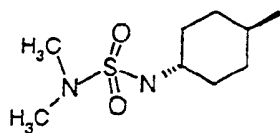
(79)



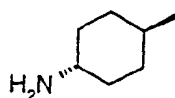
(80)



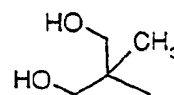
(81)



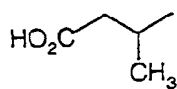
(82)



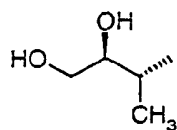
(83)



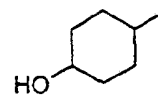
(84)



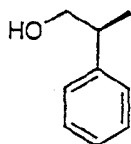
(85)



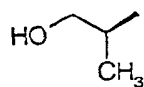
(86)



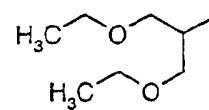
(87)



(88)

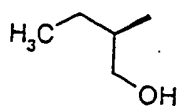


(89)

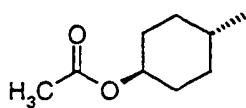


(90)

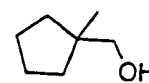
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



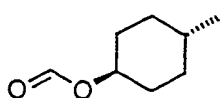
(91)



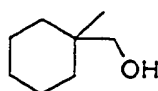
(92)



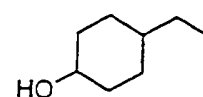
(93)



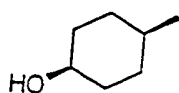
(94)



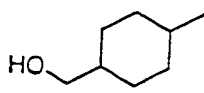
(95)



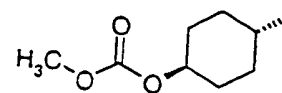
(96)



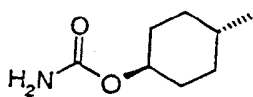
(97)



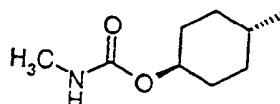
(98)



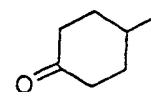
(99)



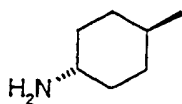
(100)



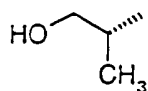
(101)



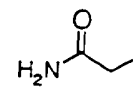
(102)



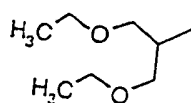
(103)



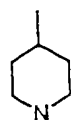
(104)



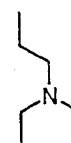
(105)



(106)

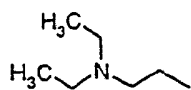


(107)

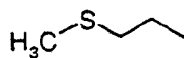


(108)

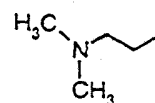
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



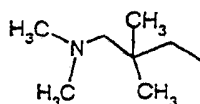
(109)



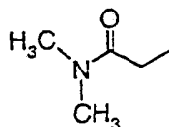
(110)



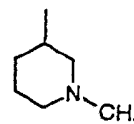
(111)



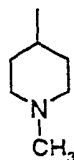
(112)



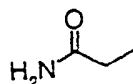
(113)



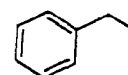
(114)



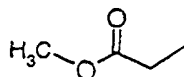
(115)



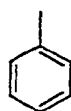
(116)



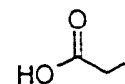
(117)



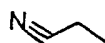
(118)



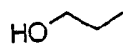
(119)



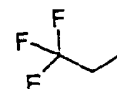
(120)



(121)



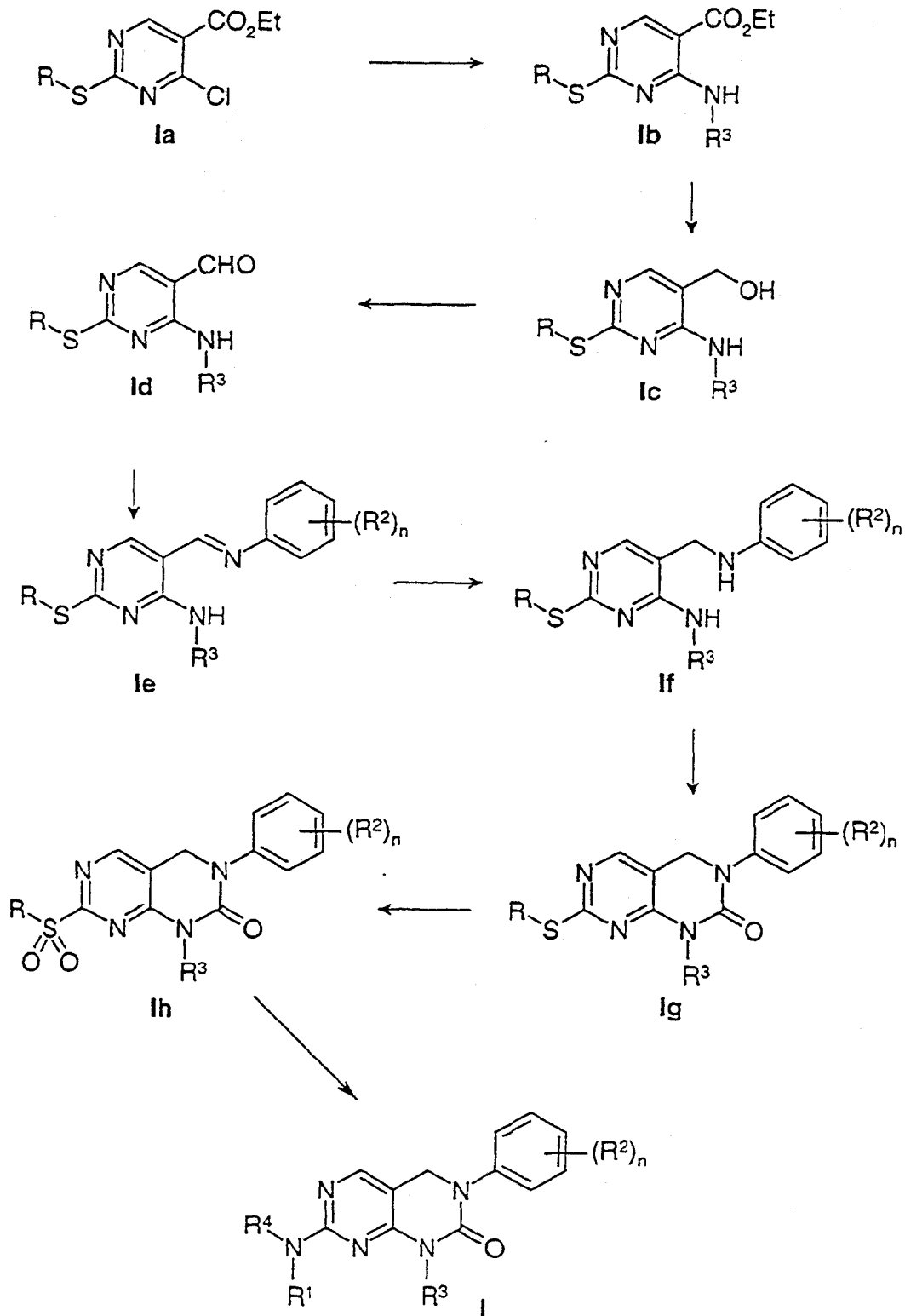
(122)



(123)

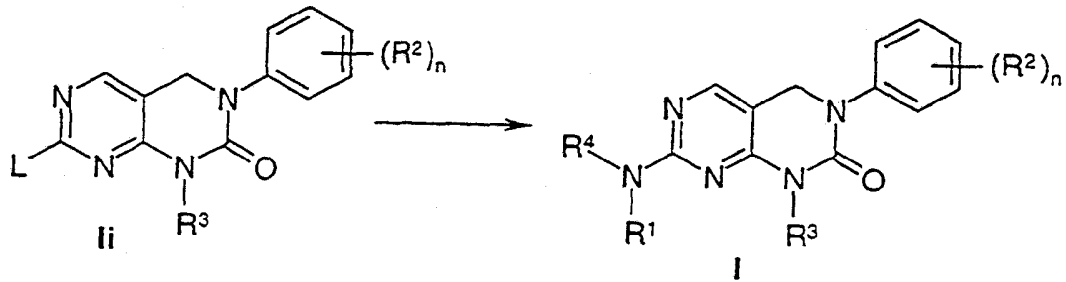


1. reakcióséma

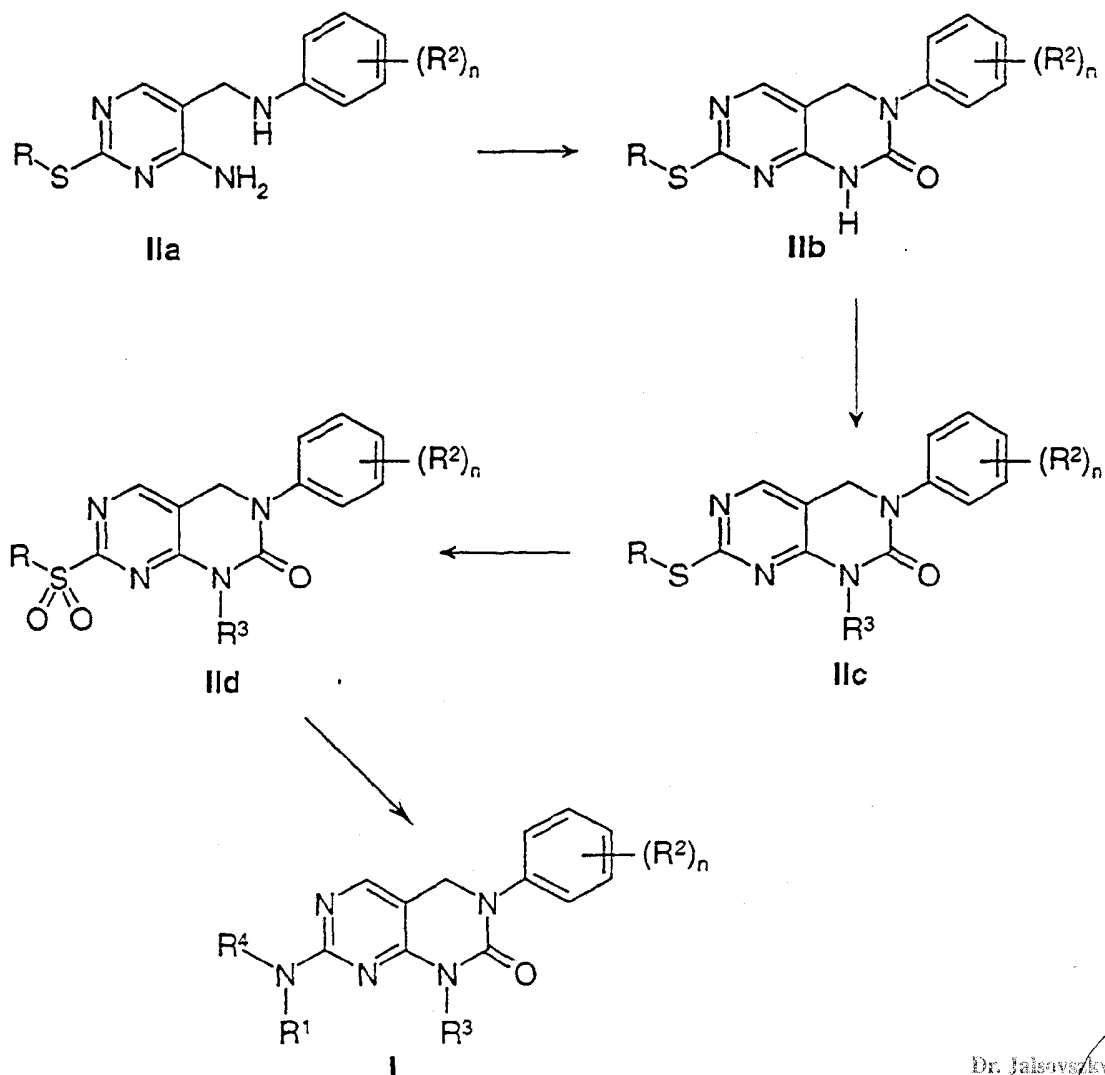


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

1a. reakcióséma

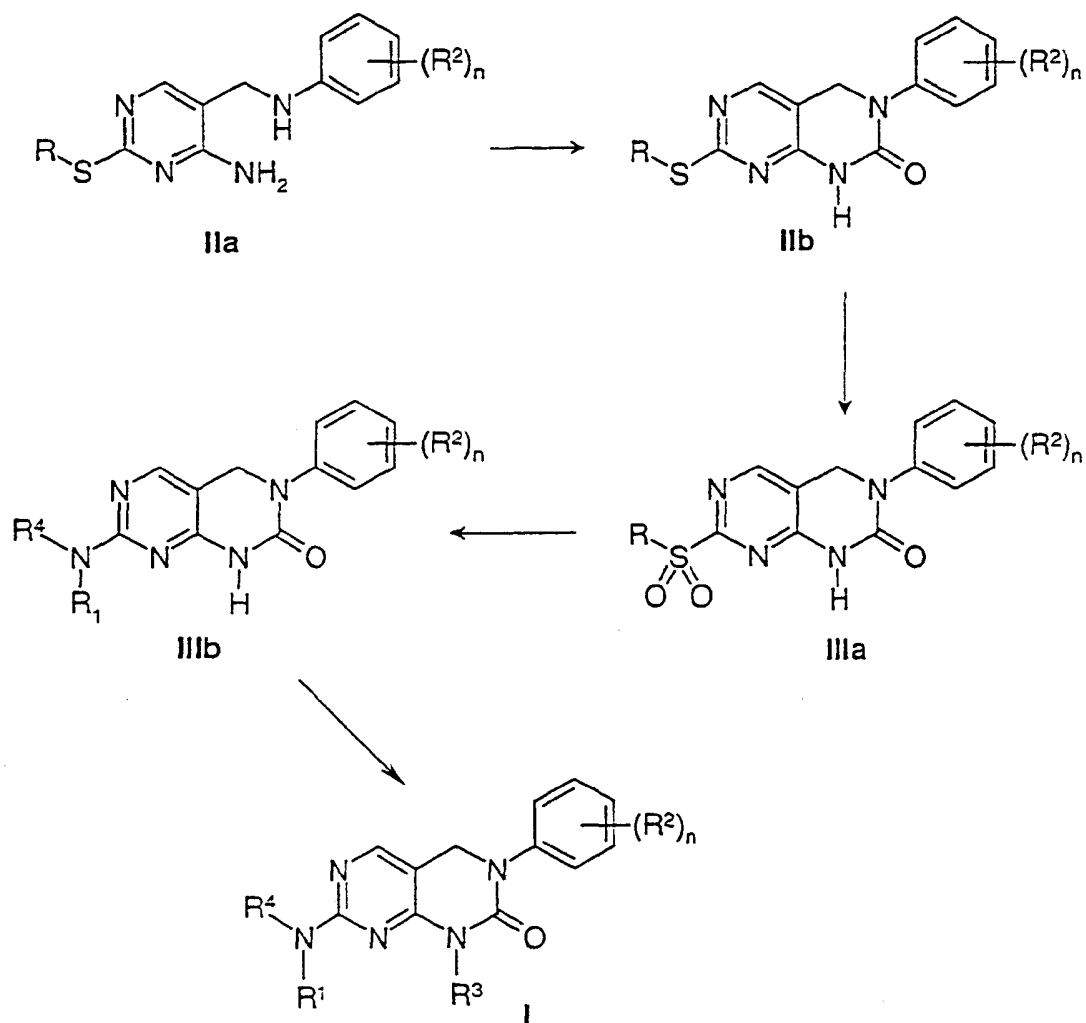


2. reakcióséma



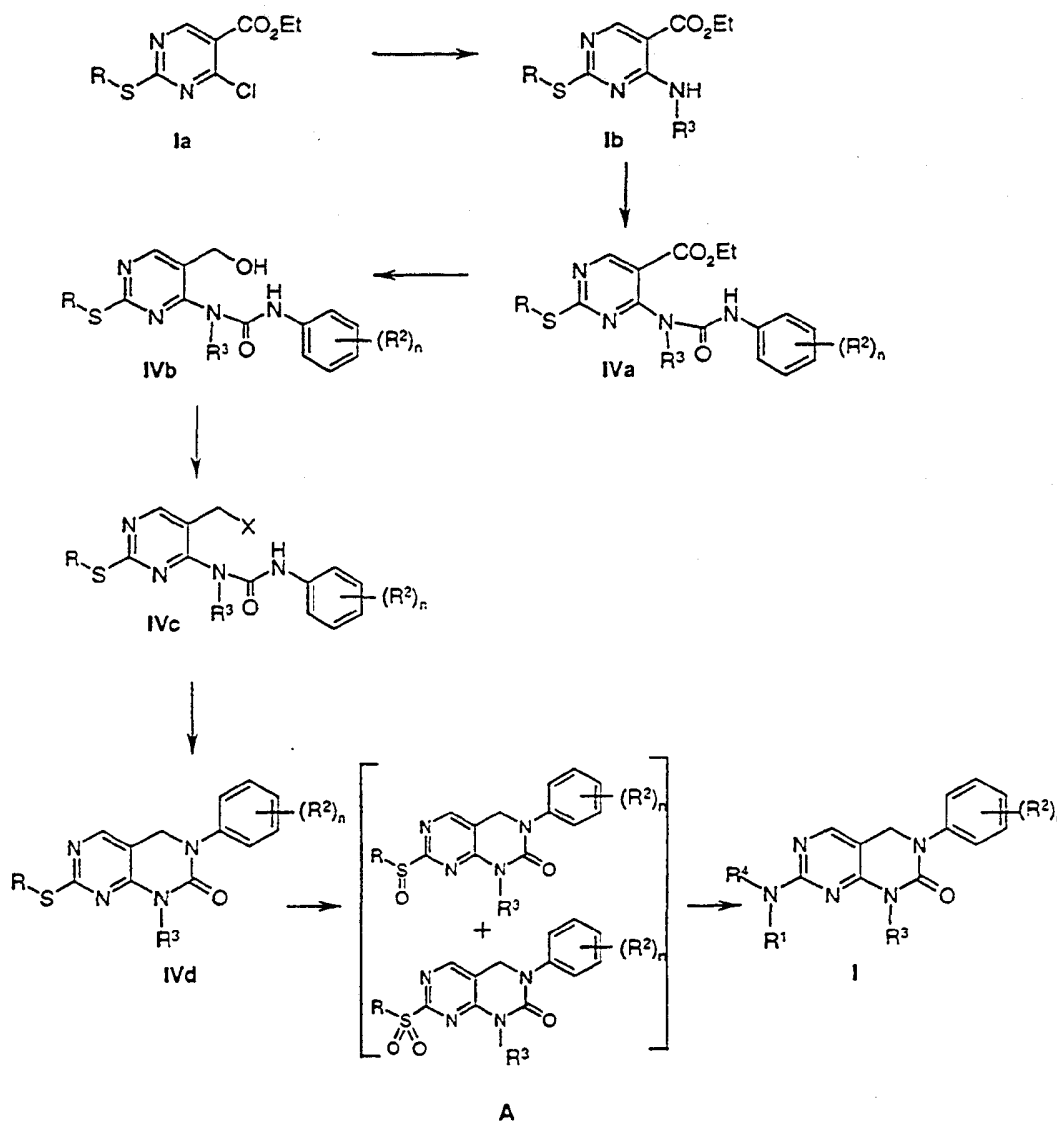
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

3. reakcióséma

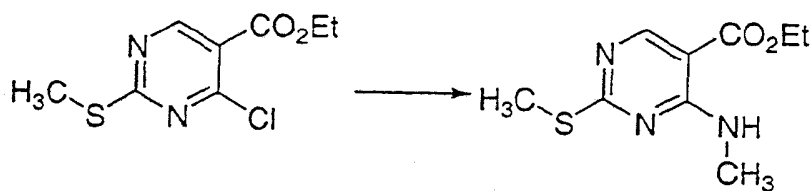


4. reakcióséma

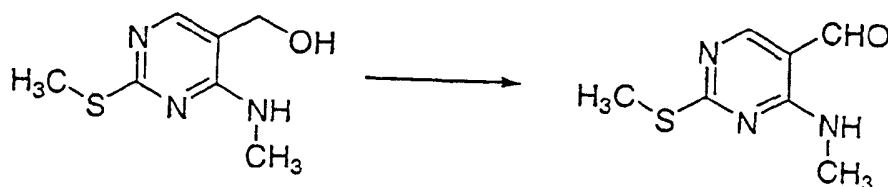
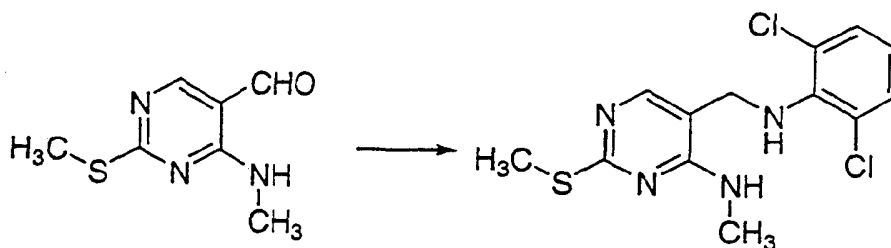
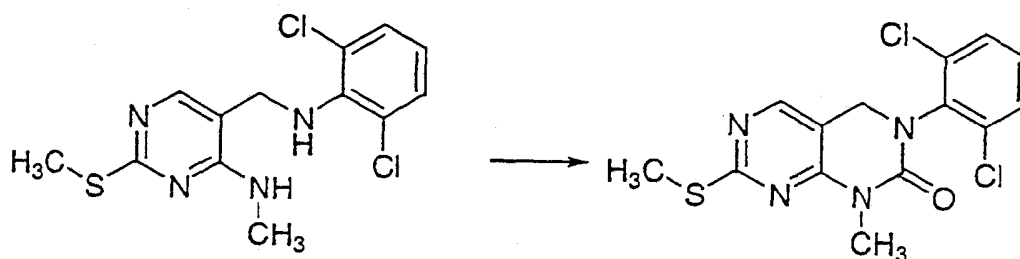
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



5. reakcióséma

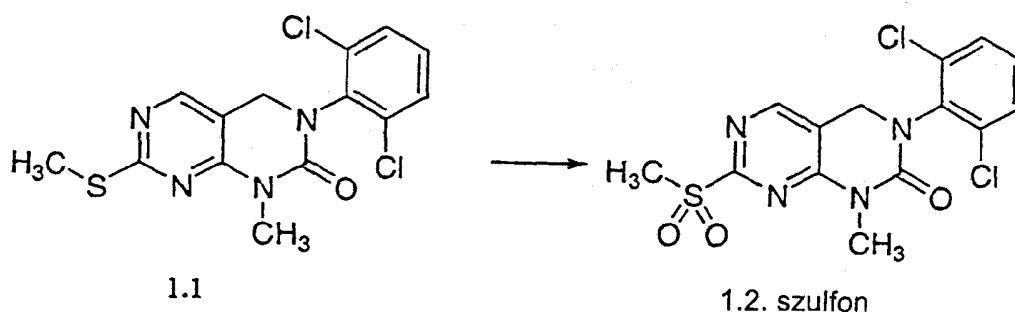
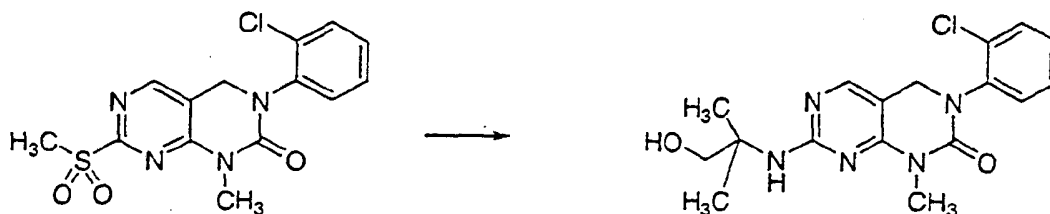
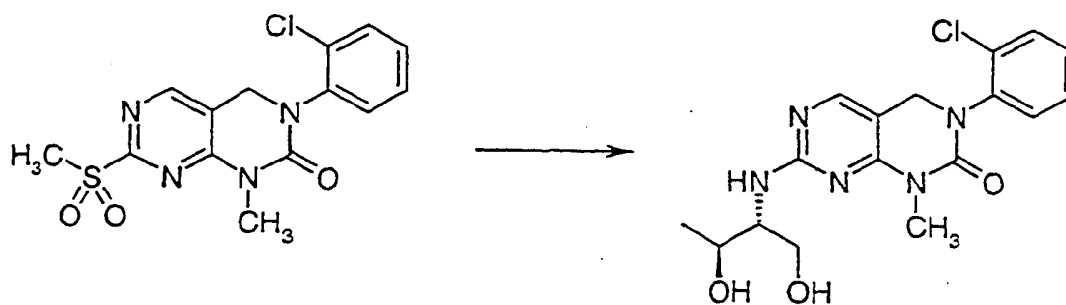
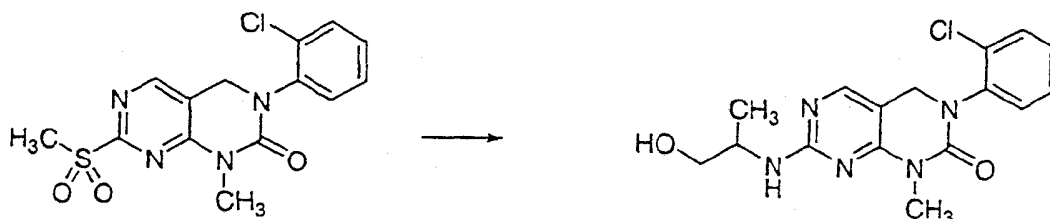


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

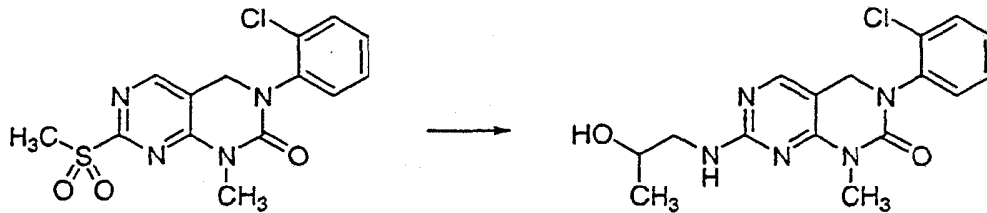
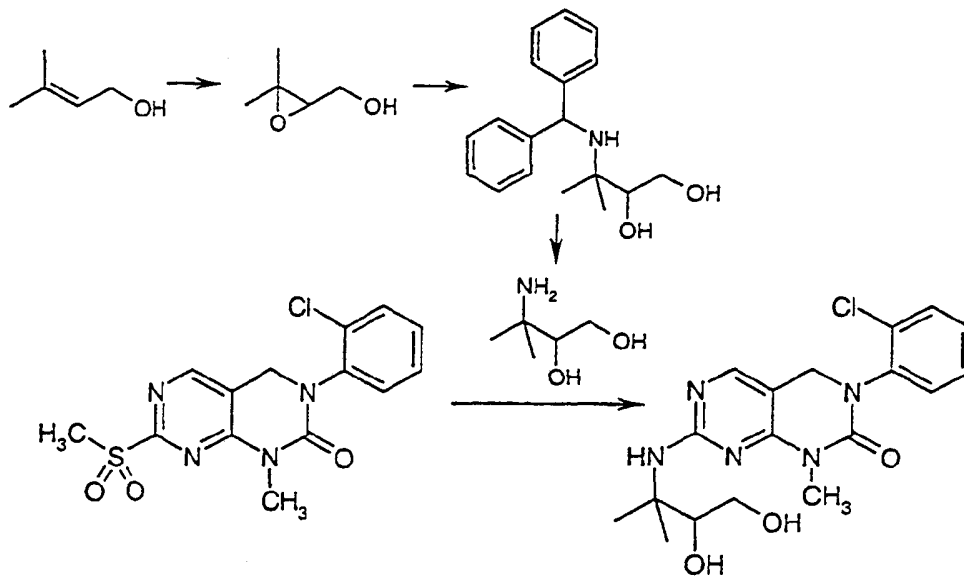
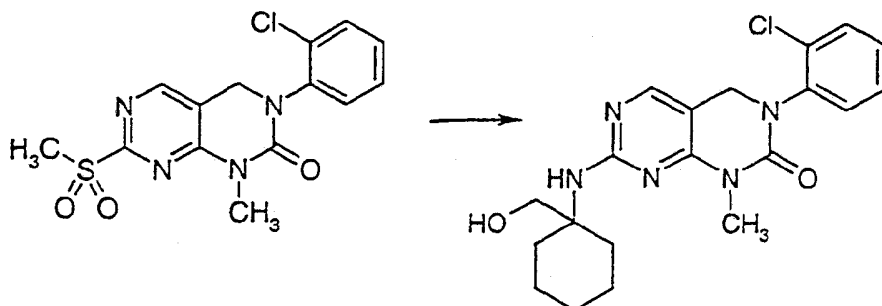
6. reakcióséma7. reakcióséma8. reakcióséma9. reakcióséma

1.1

KÖZZÉTETELI PÉLDÁNY

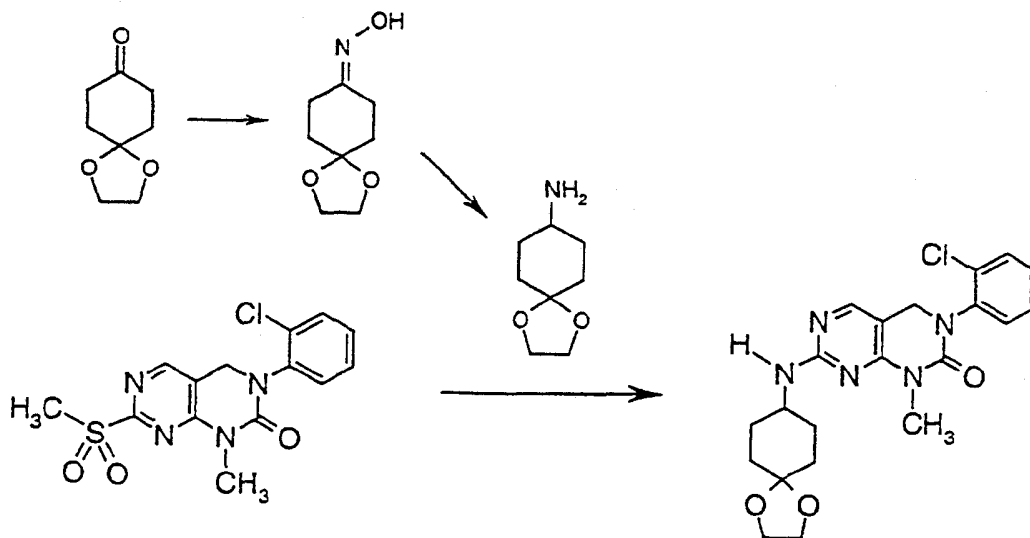
10. reakcióséma11. reakcióséma12. reakcióséma13. reakcióséma

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

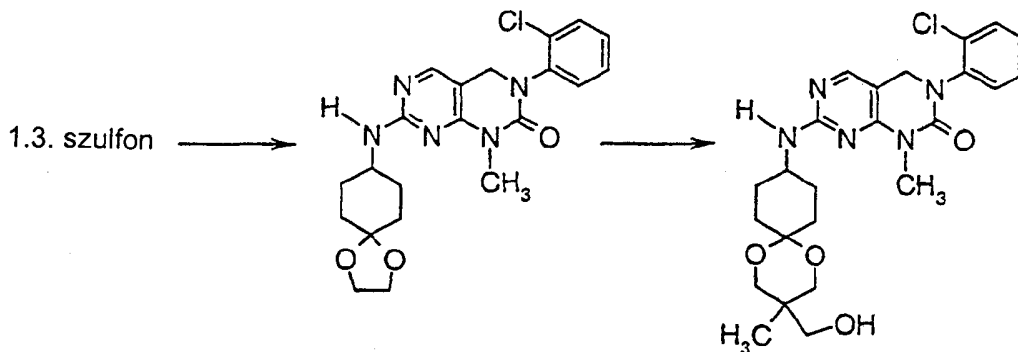
14. reakcióséma15. reakcióséma16. reakcióséma

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

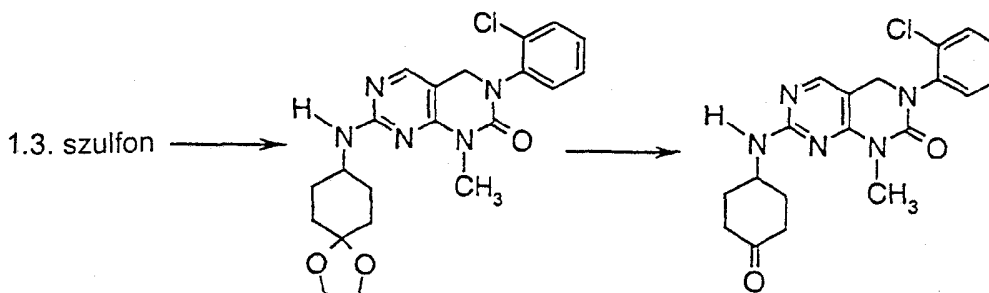
17. reakcióséma



18. reakcióséma

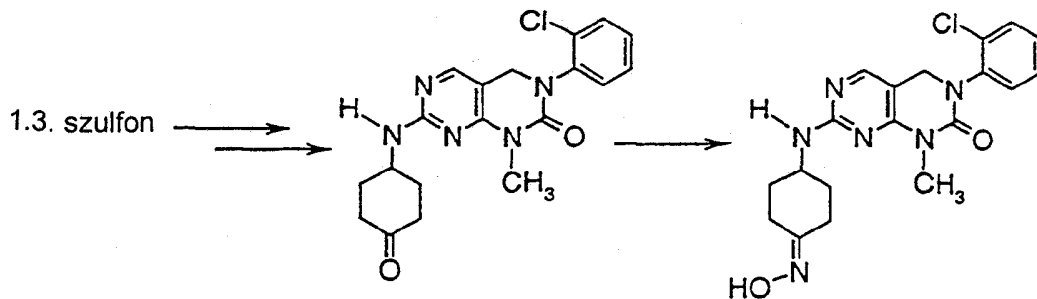


19. reakcióséma

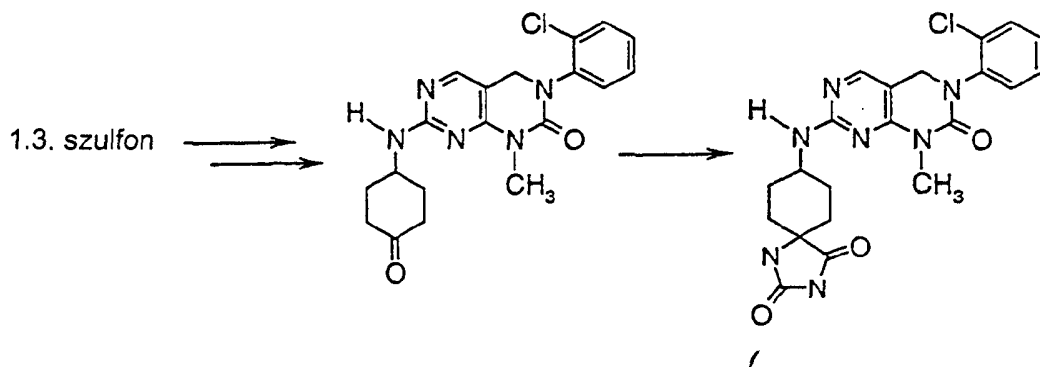


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

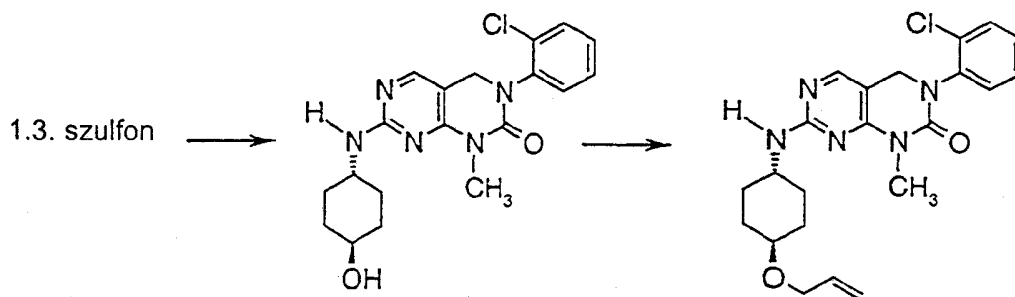
20. reakcióséma



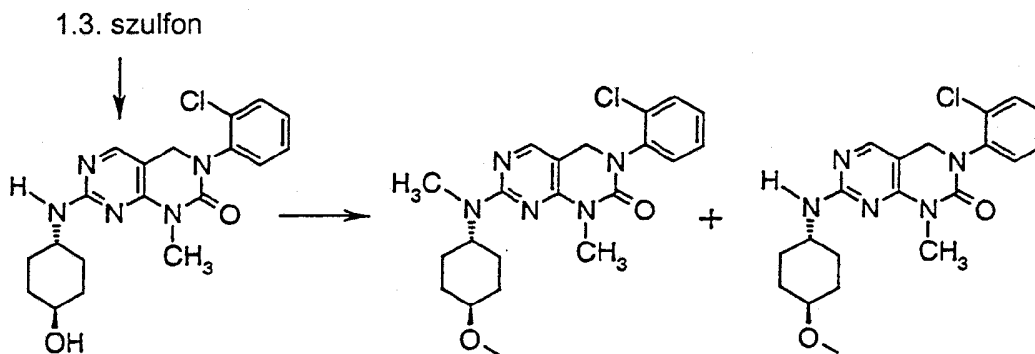
21. reakcióséma



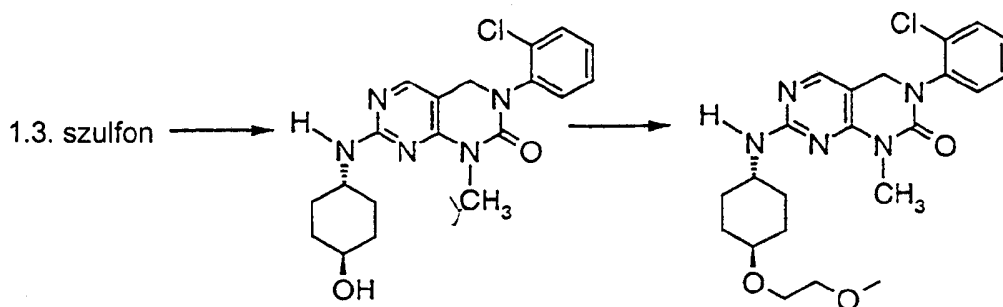
22. reakcióséma



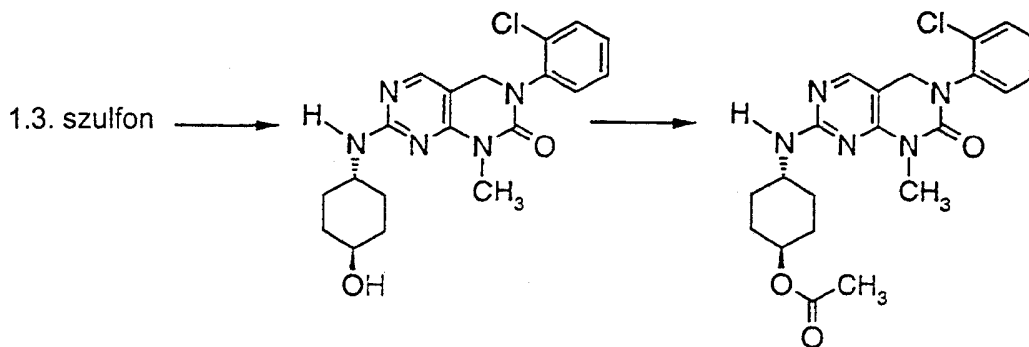
23. reakcióséma



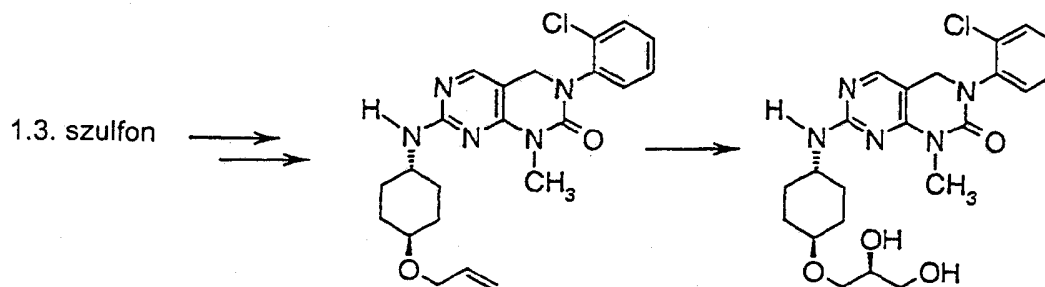
24. reakcióséma



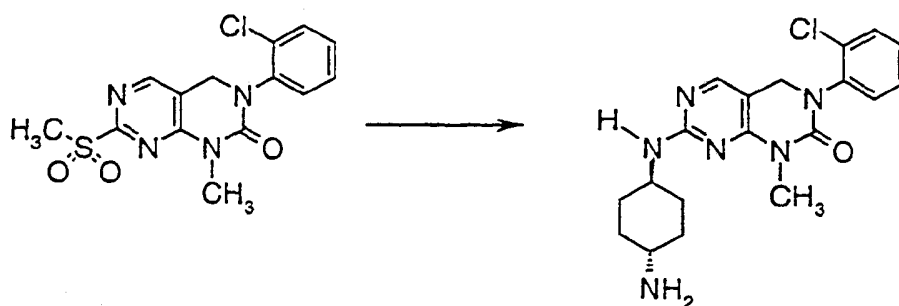
25. reakcióséma



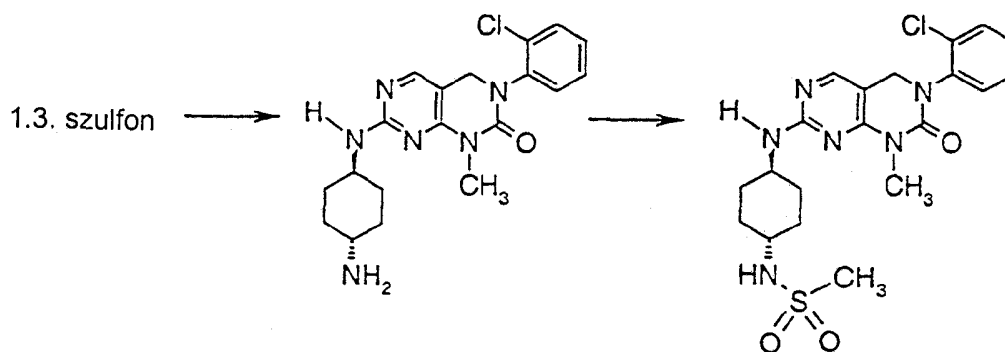
26. reakcióséma



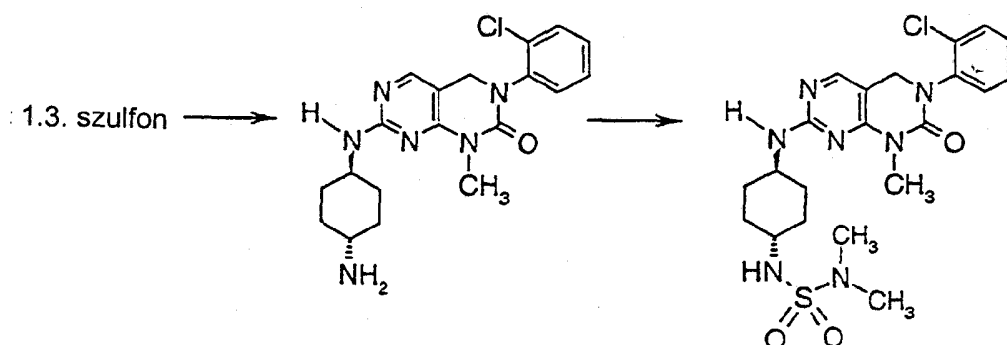
27. reakcióséma



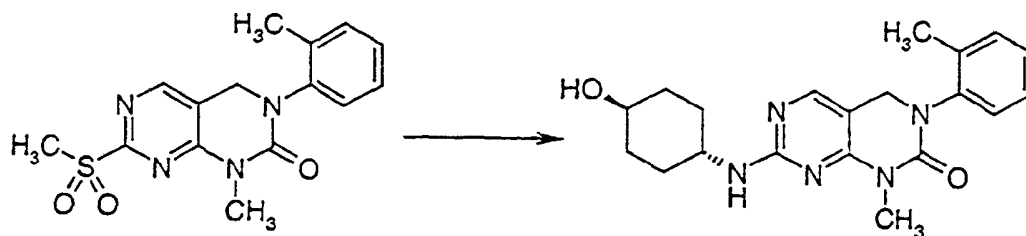
28. reakcióséma



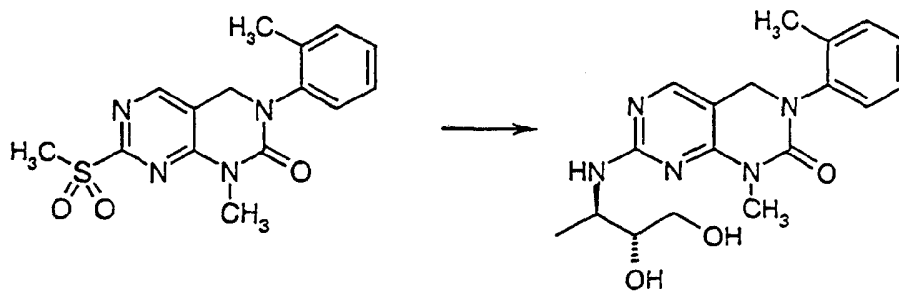
29. reakcióséma



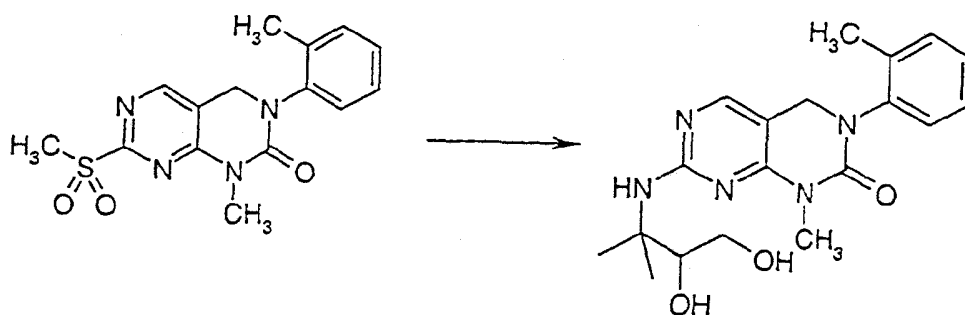
30. reakcióséma



31. reakcióséma

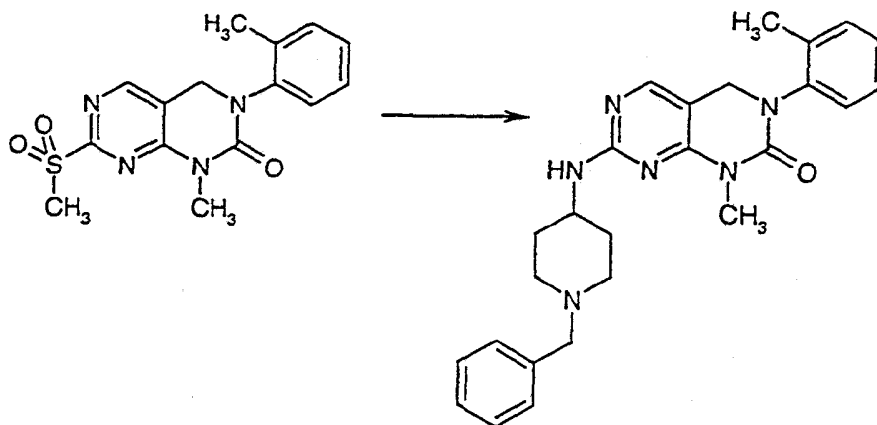


32. reakcióséma

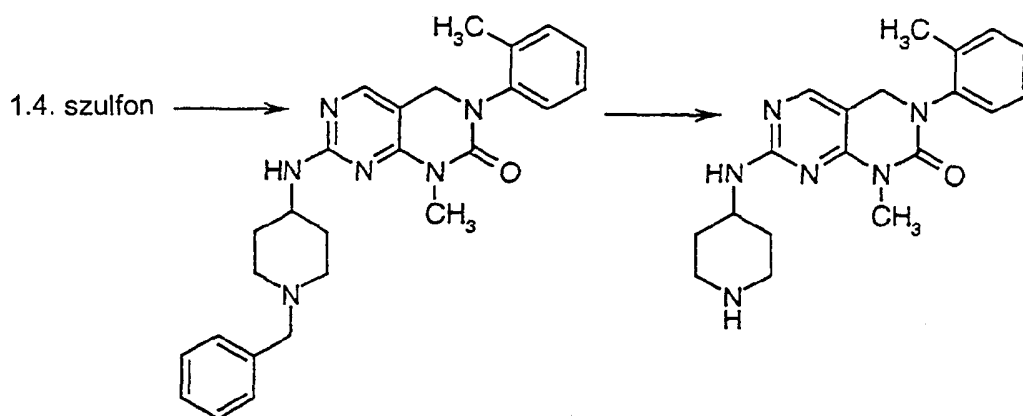


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

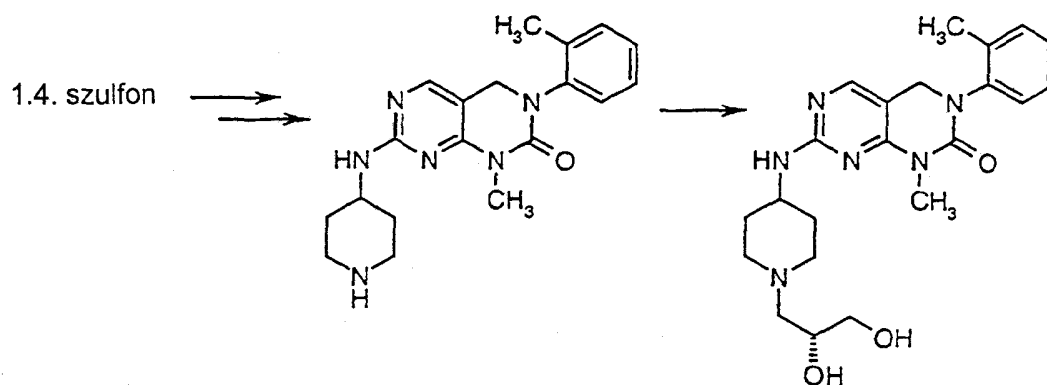
33. reakcióséma



34. reakcióséma

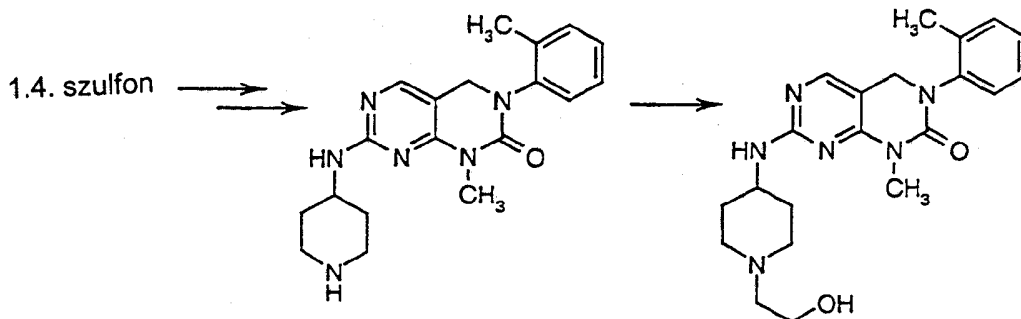


35. reakcióséma

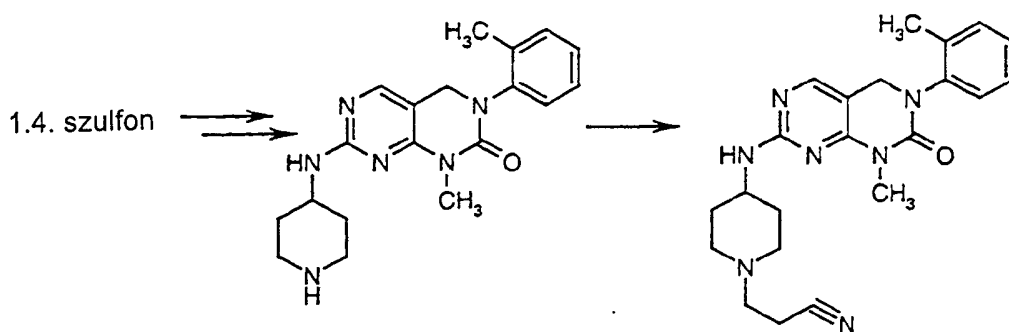


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

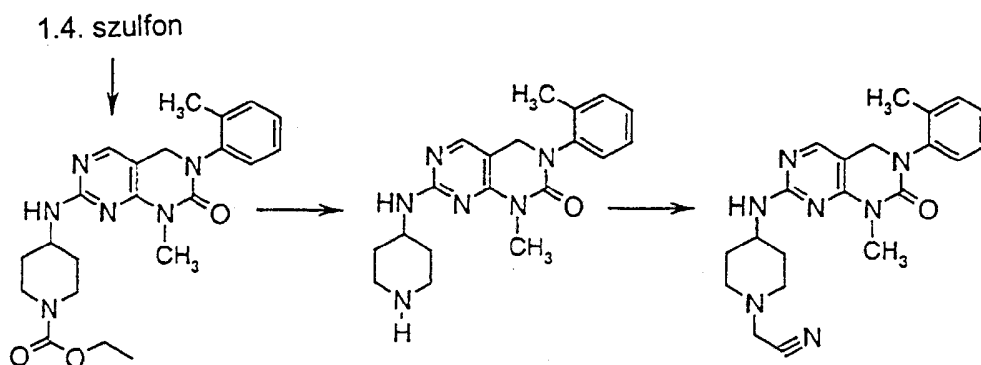
36. reakcióséma



37. reakcióséma

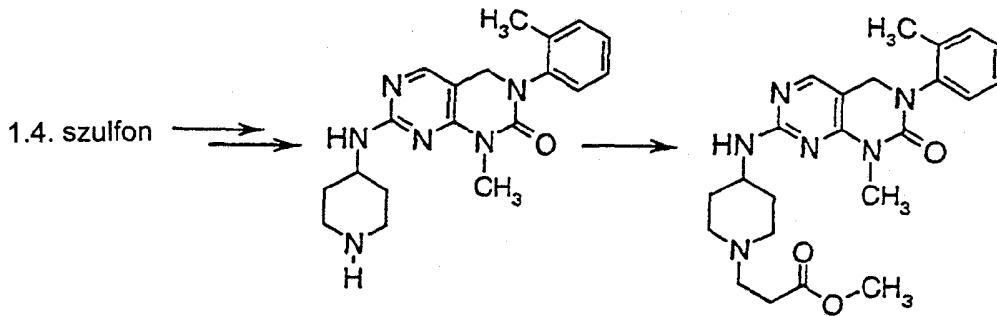


38. reakcióséma

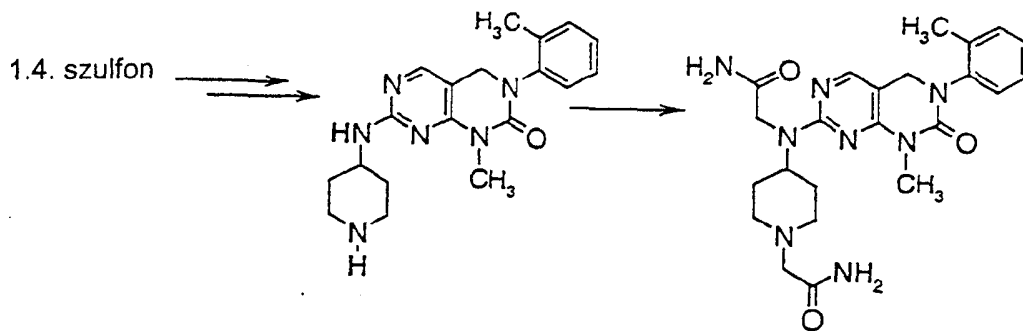


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

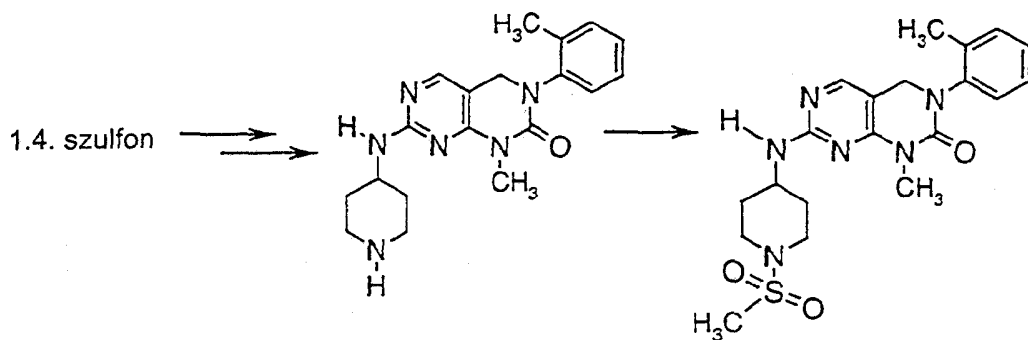
39. reakcióséma

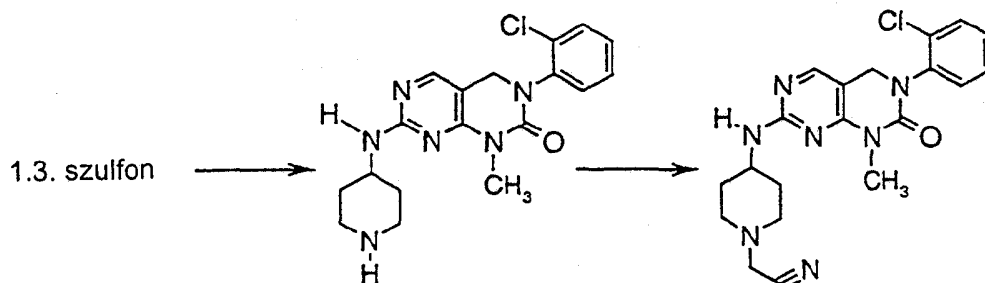
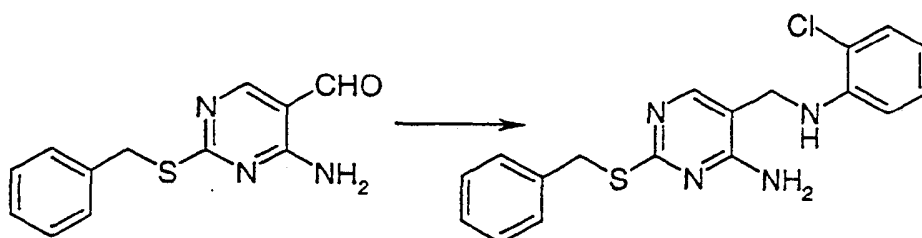
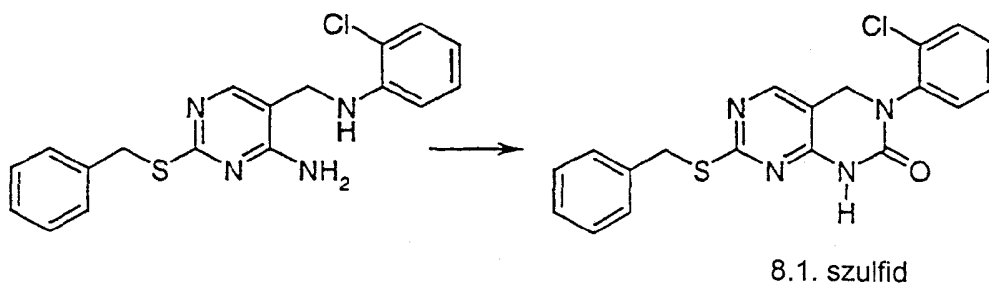


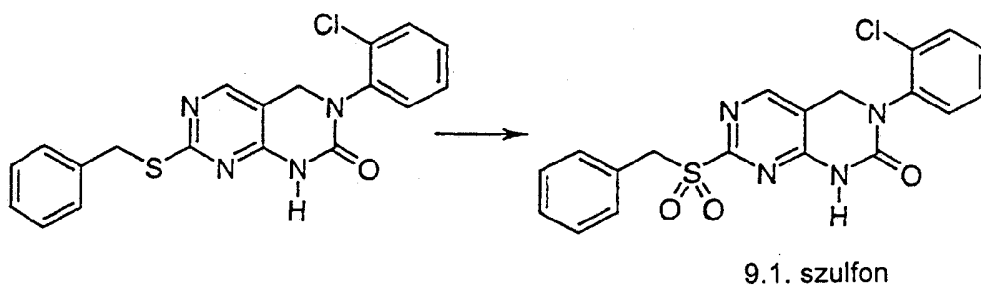
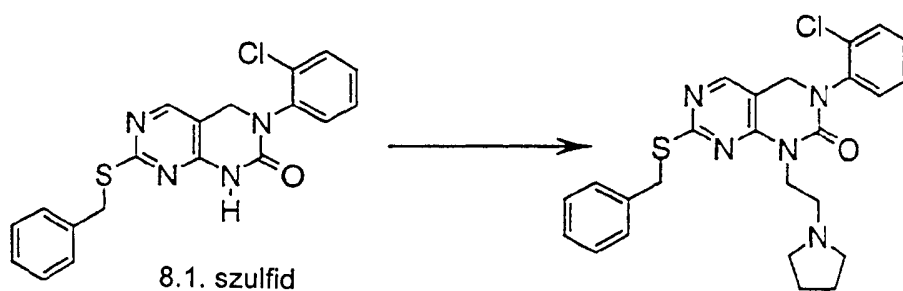
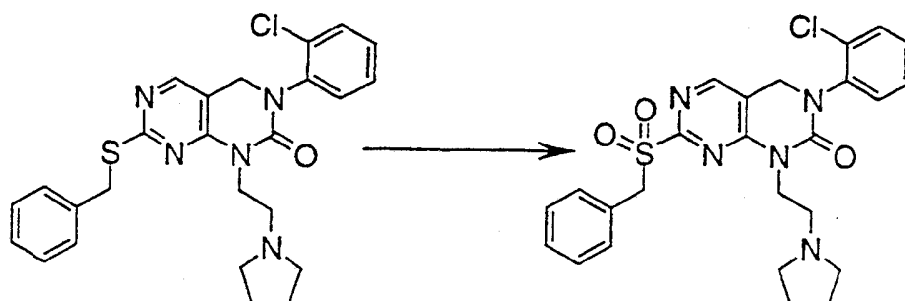
40. reakcióséma



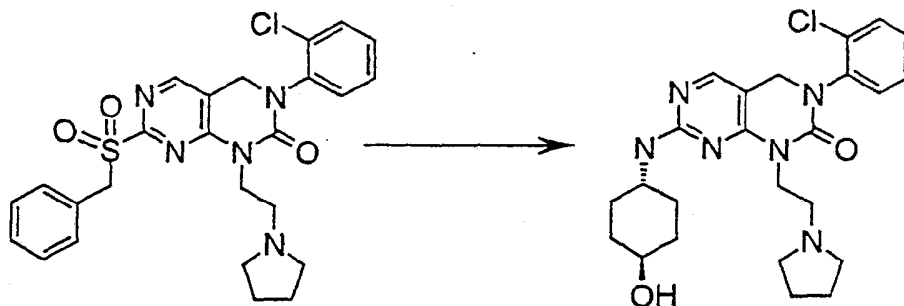
41. reakcióséma



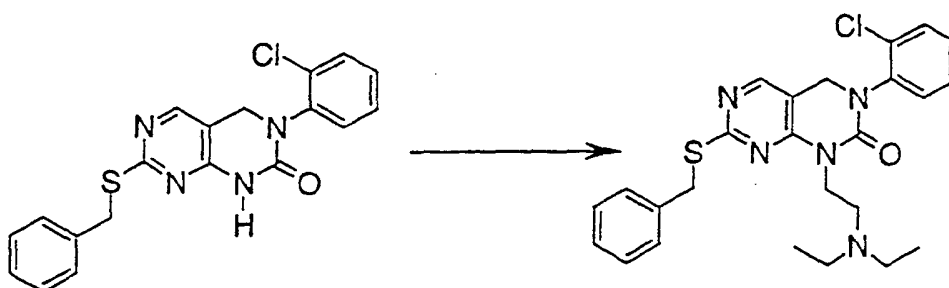
42. reakcióséma43. reakcióséma44. reakcióséma

45. reakcióséma46. reakcióséma47. reakcióséma

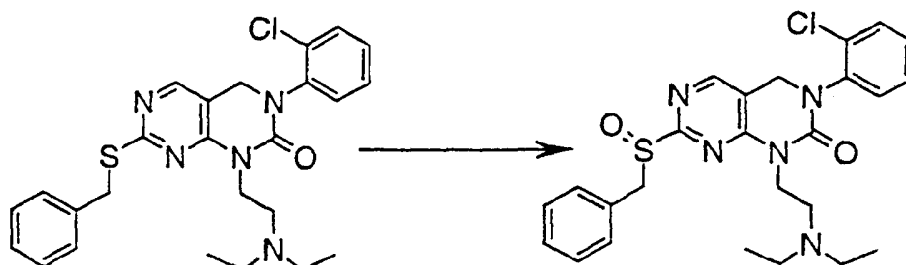
48. reakcióséma



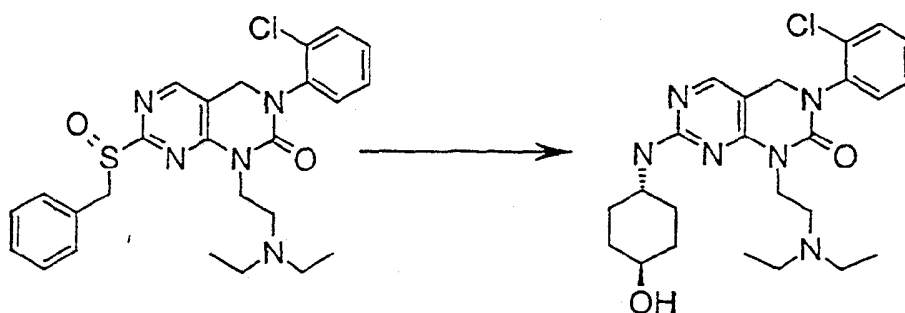
49. reakcióséma



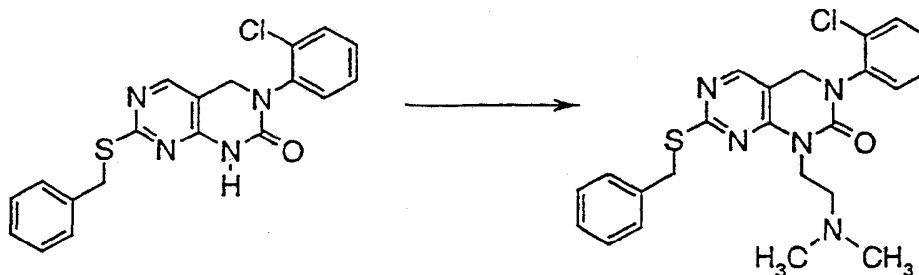
50. reakcióséma



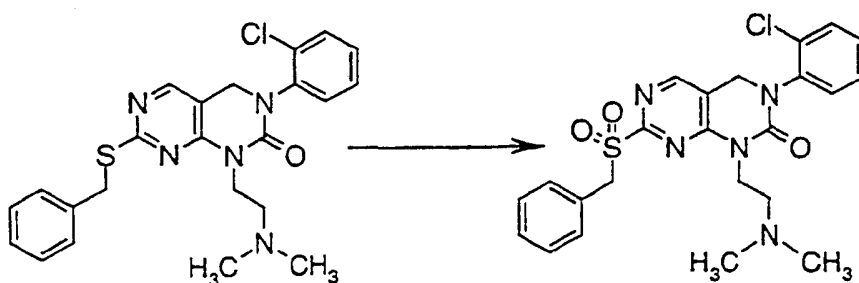
51. reakcióséma



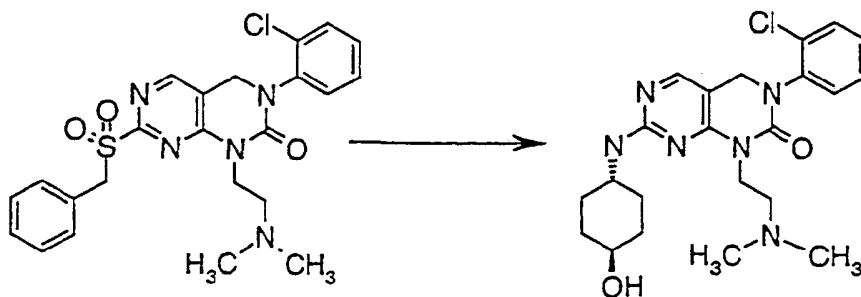
52. reakcióséma



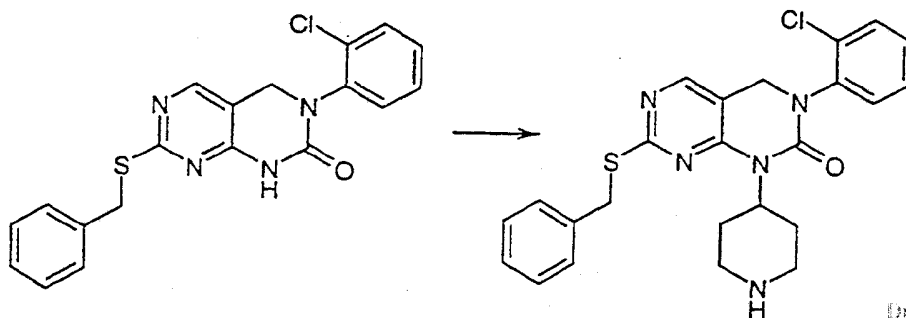
53. reakcióséma



54. reakcióséma

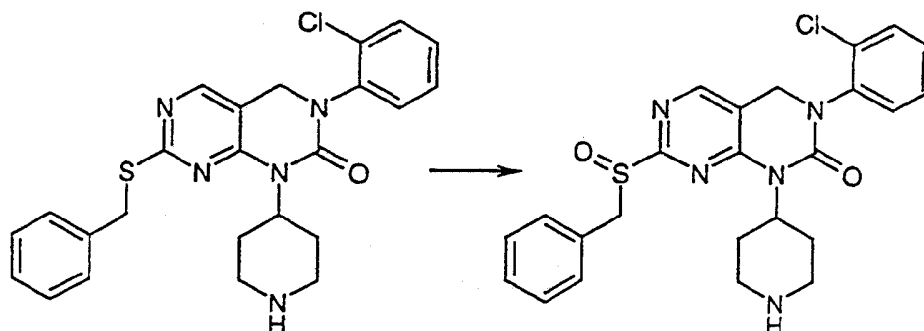


55. reakcióséma

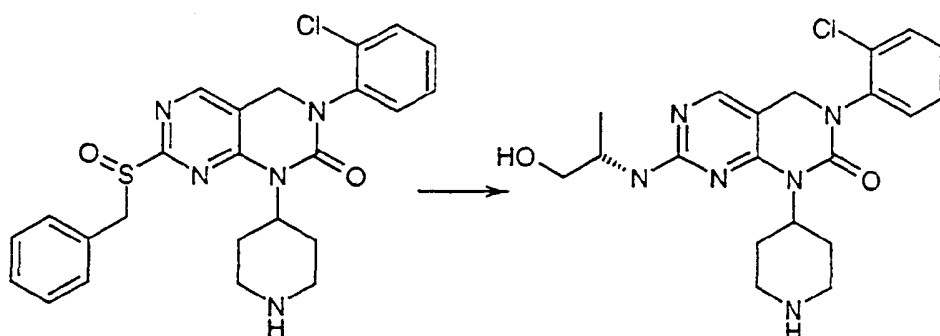


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

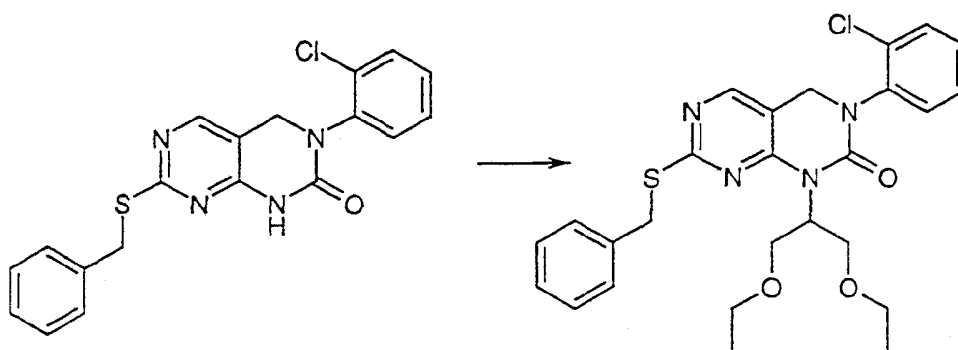
56. reakcióséma



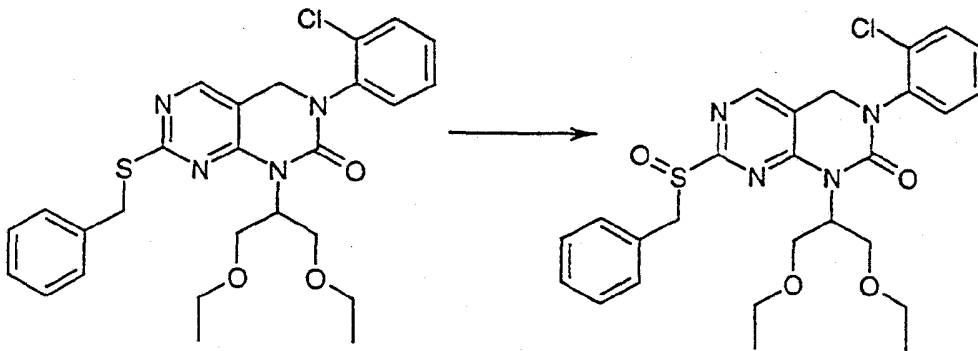
57. reakcióséma



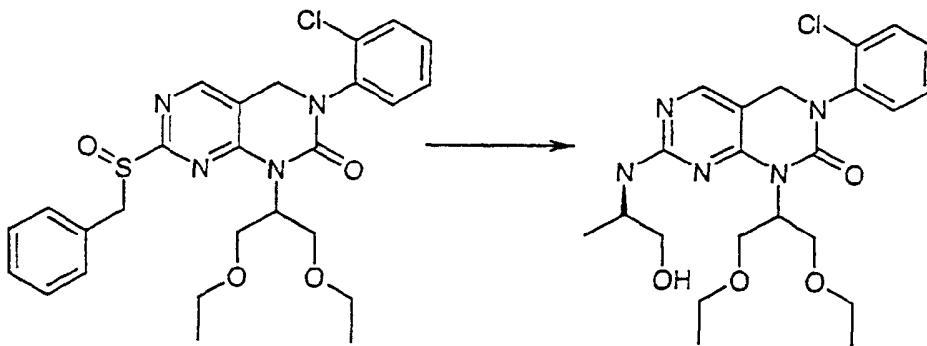
58. reakcióséma



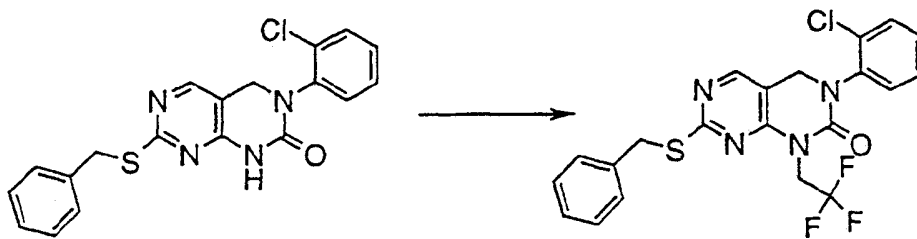
59. reakcióséma



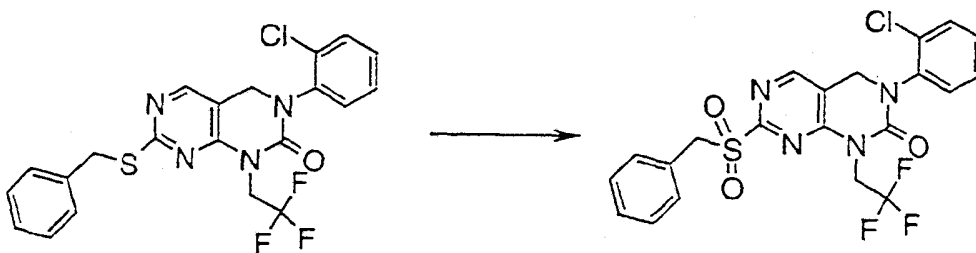
60. reakcióséma



61. reakcióséma

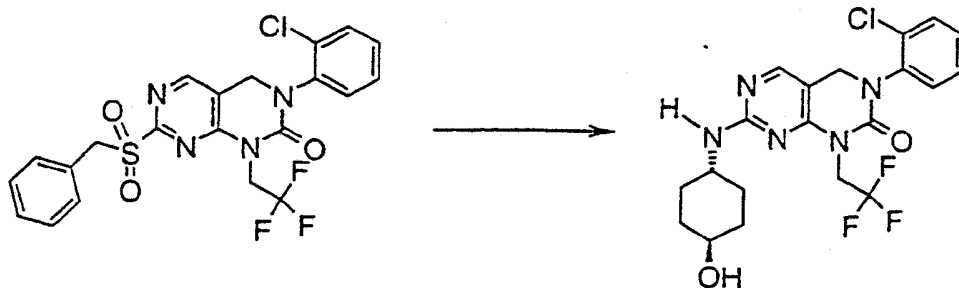


62. reakcióséma

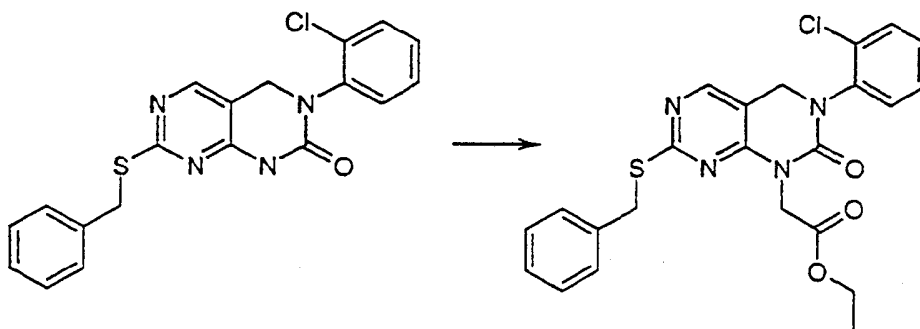


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

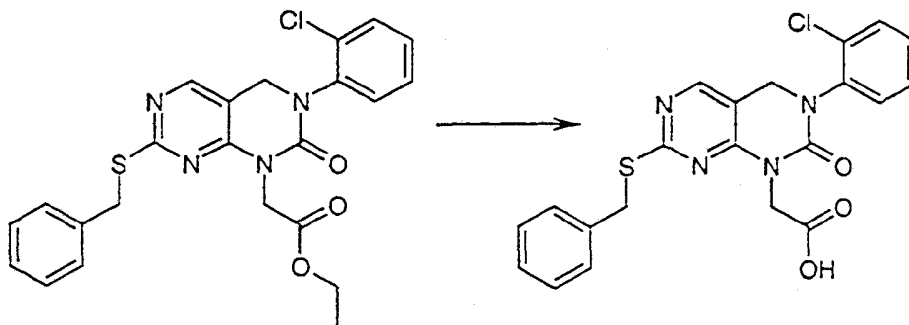
63. reakcióséma



64. reakcióséma

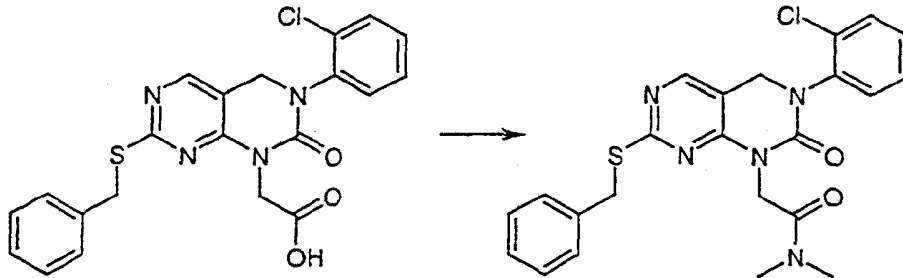


65. reakcióséma

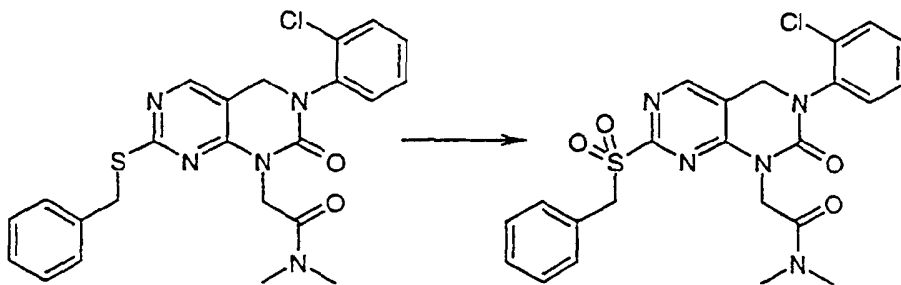


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

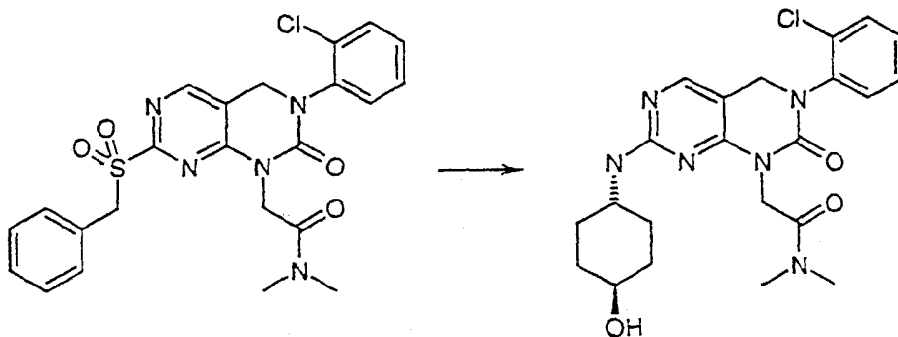
66. reakcióséma



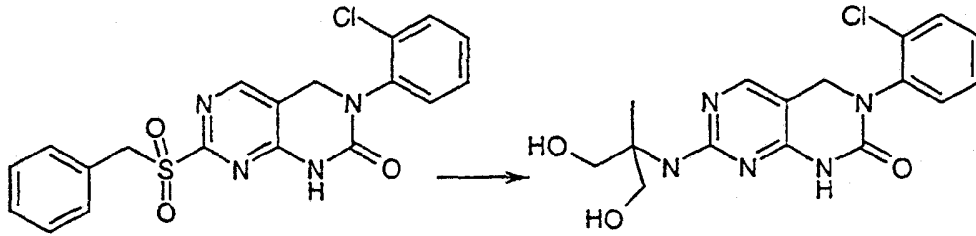
67. reakcióséma



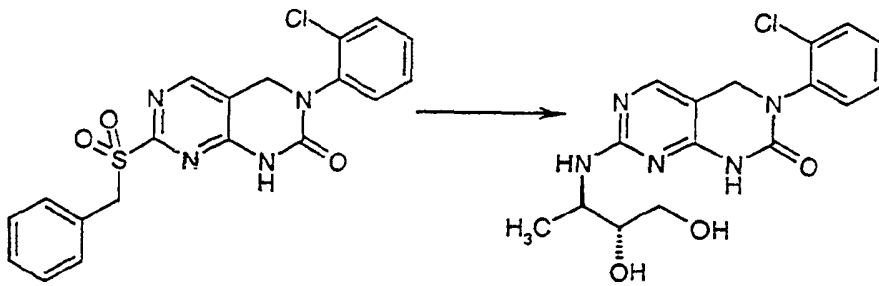
68. reakcióséma



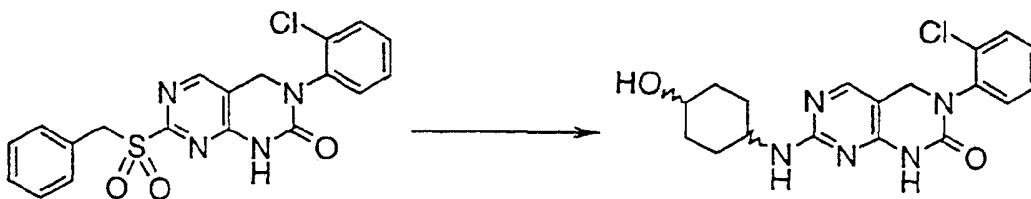
69. reakcióséma



70. reakcióséma

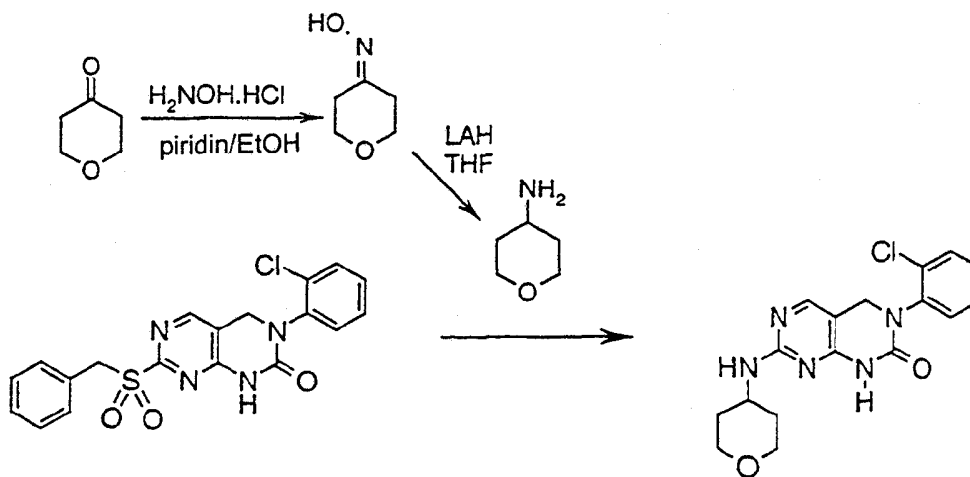


71. reakcióséma

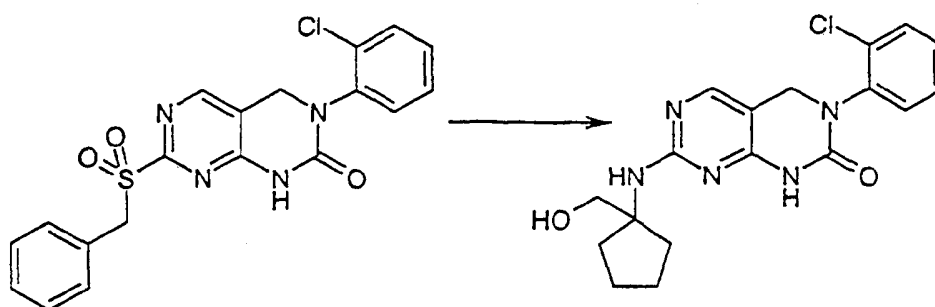


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

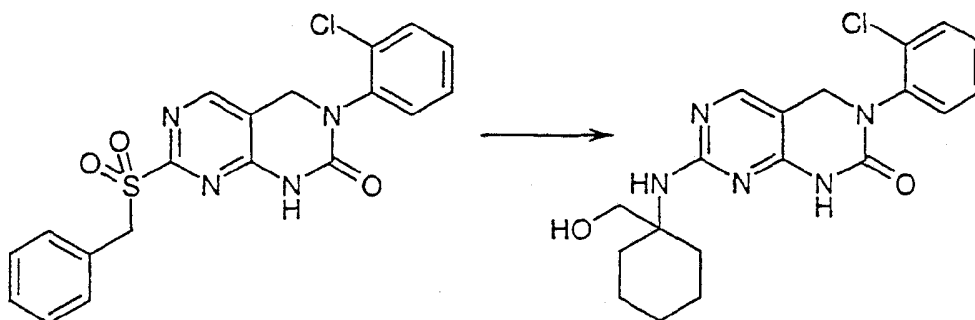
72. reakcióséma



73. reakcióséma

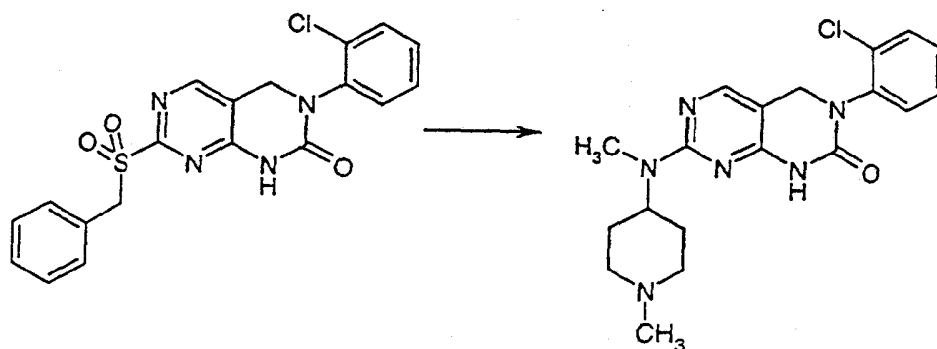


74. reakcióséma

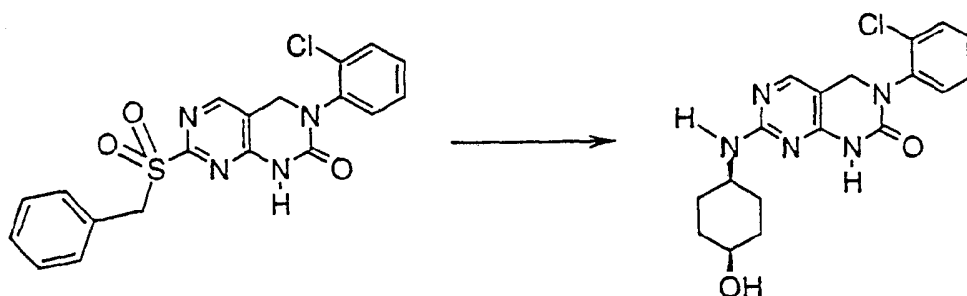


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

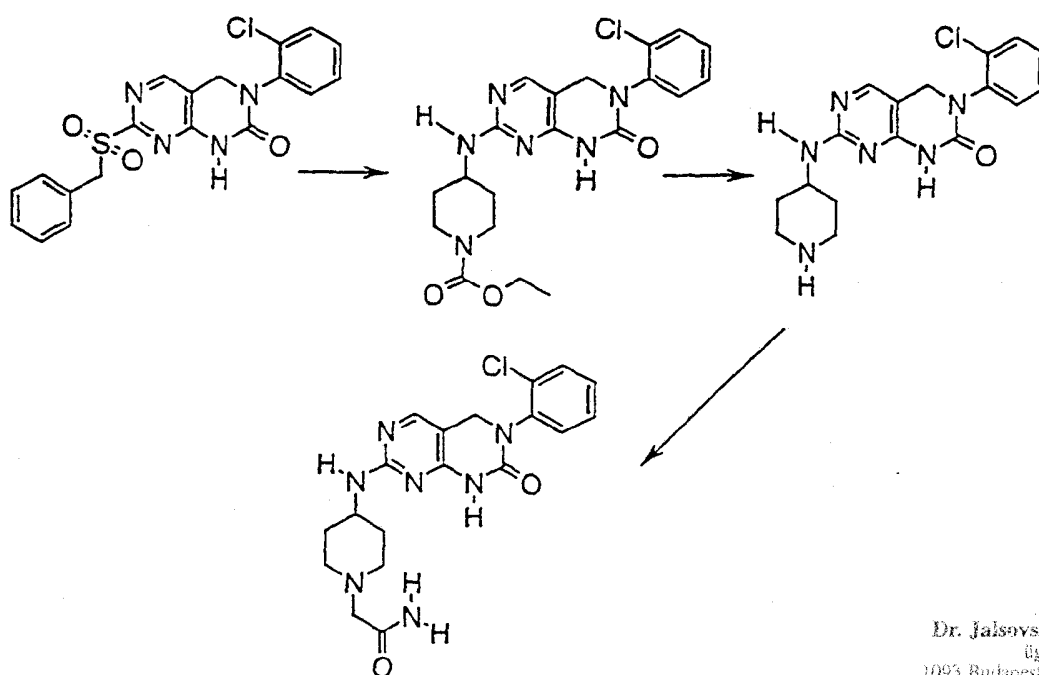
75. reakcióséma



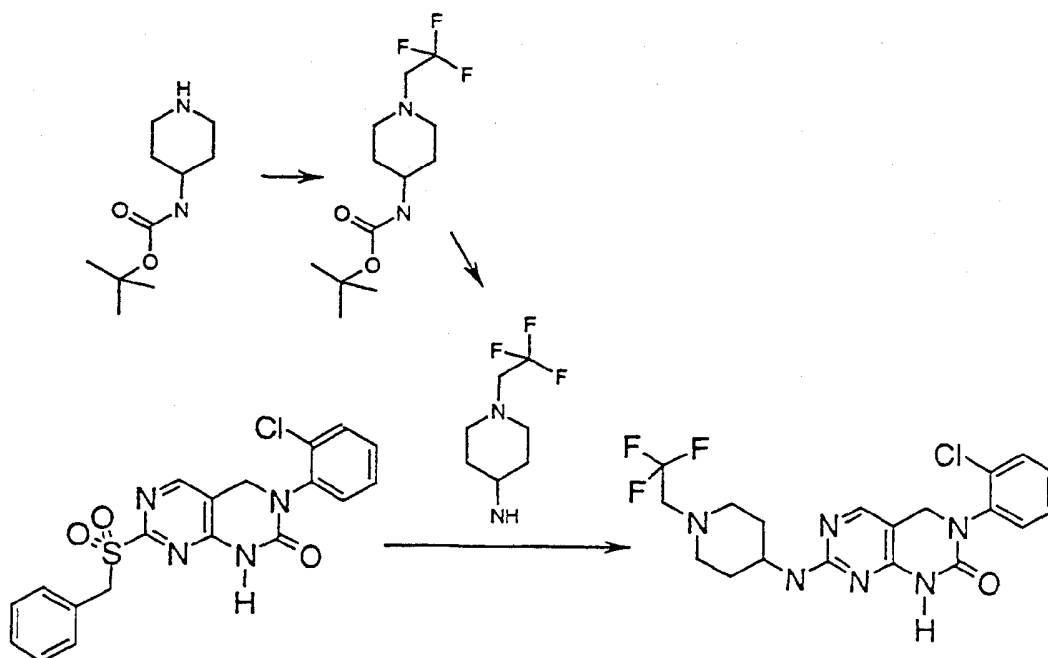
76. reakcióséma



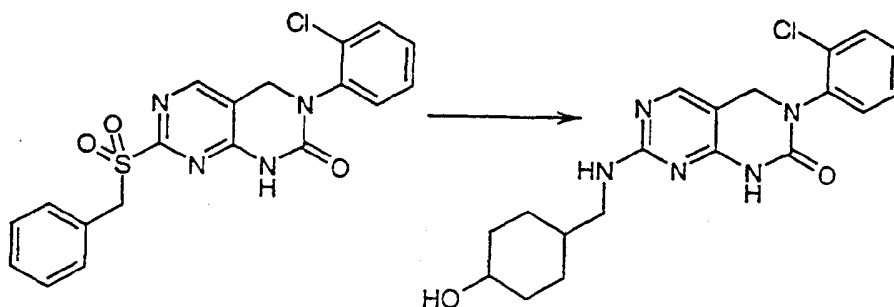
77. reakcióséma



78. reakciósema

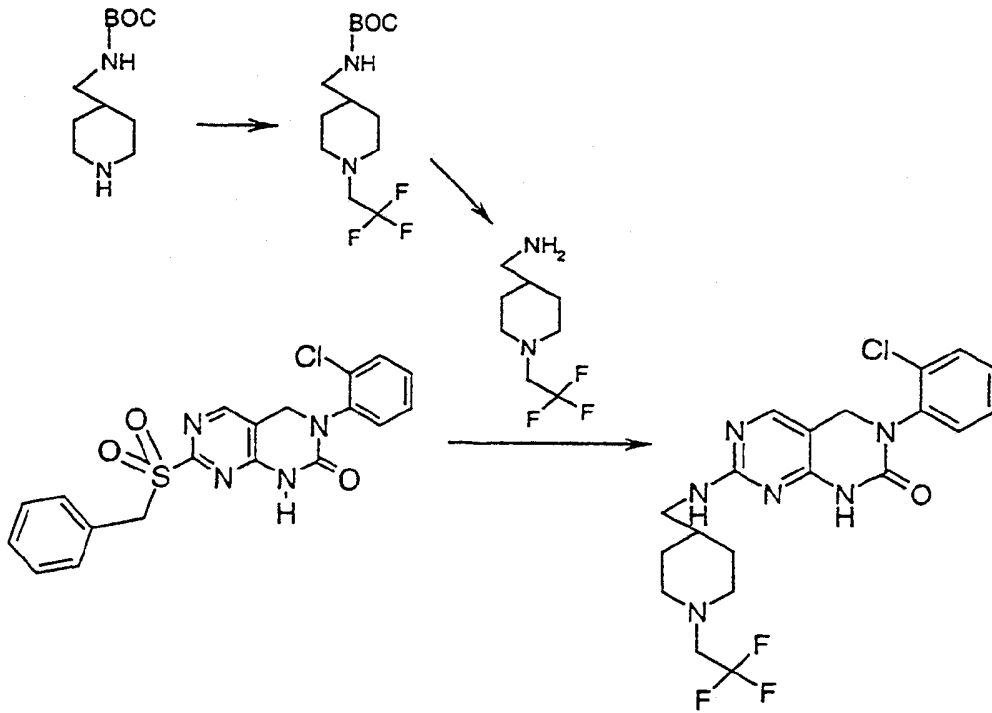


79. reakciósema

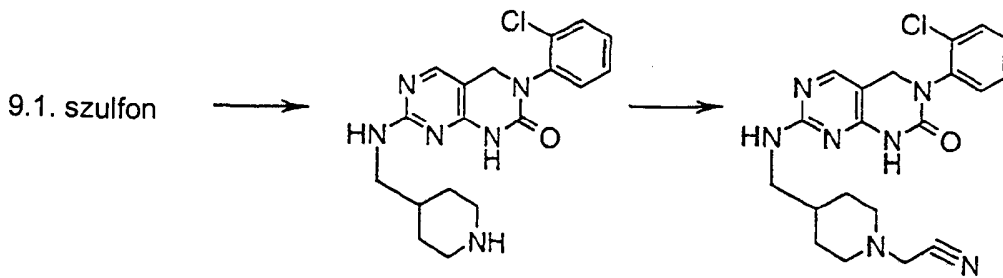


80. reakcióséma

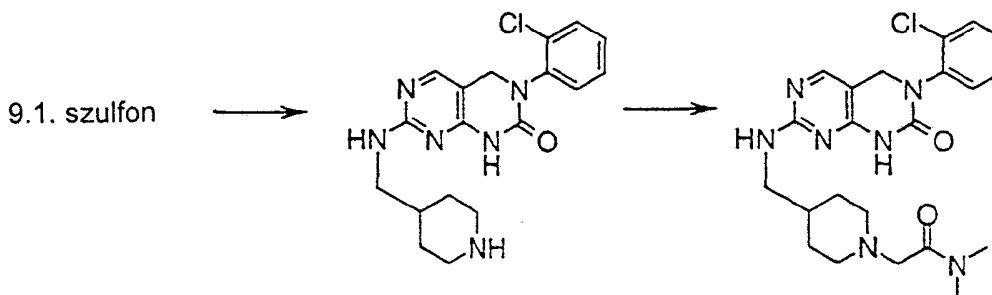
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



81. reakcióséma

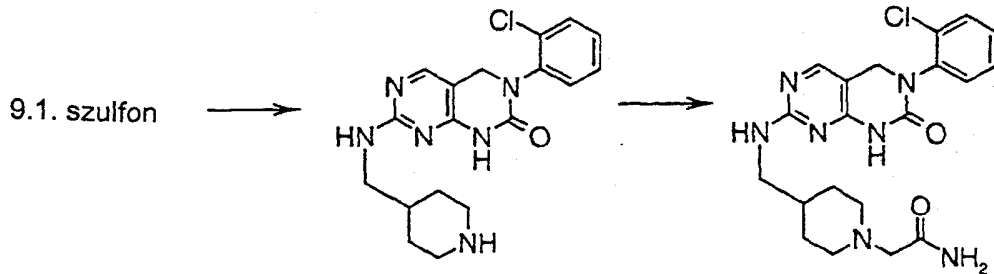


82. reakcióséma

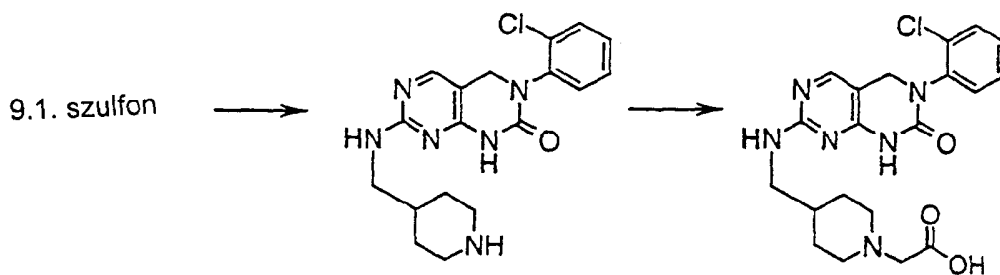


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

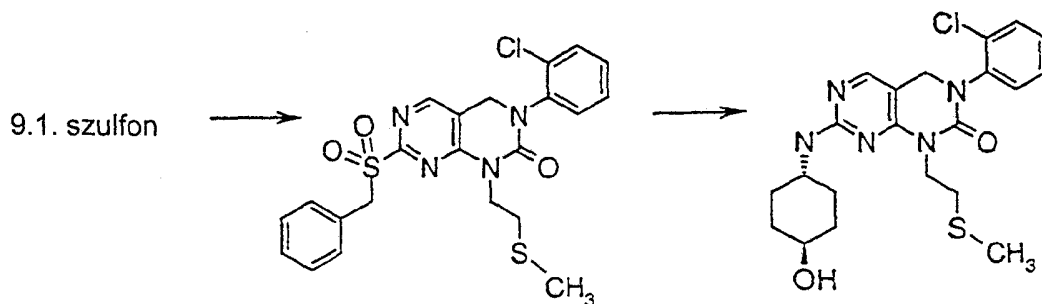
83. reakcióséma



84. reakcióséma

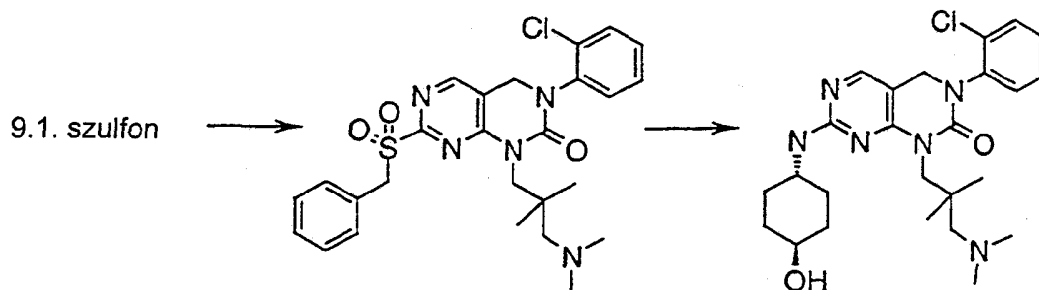


85. reakcióséma

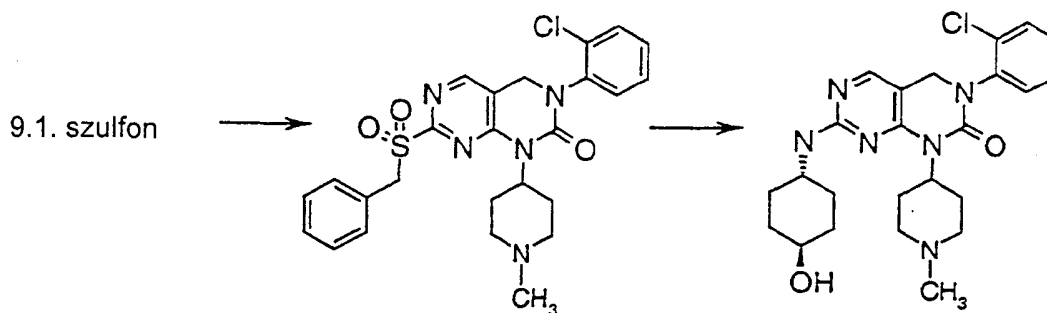


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

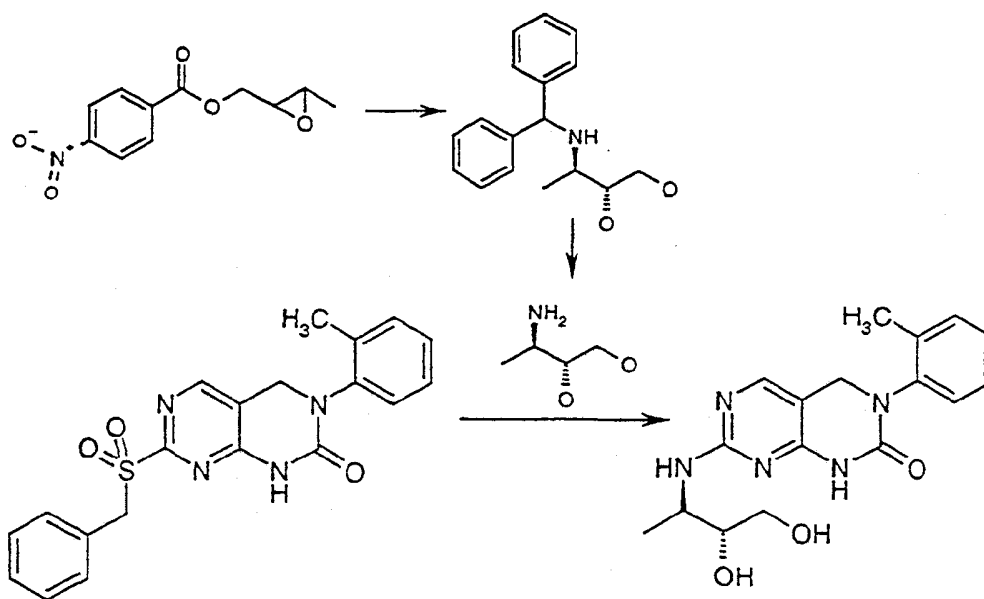
86. reakcióséma



87. reakcióséma

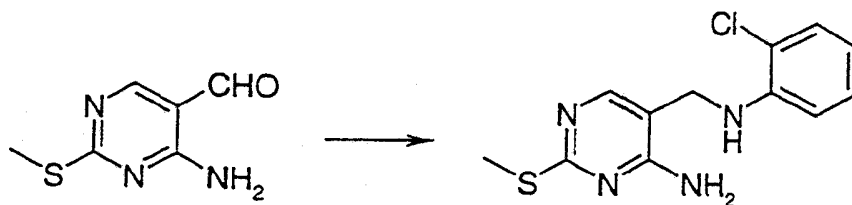


88. reakcióséma

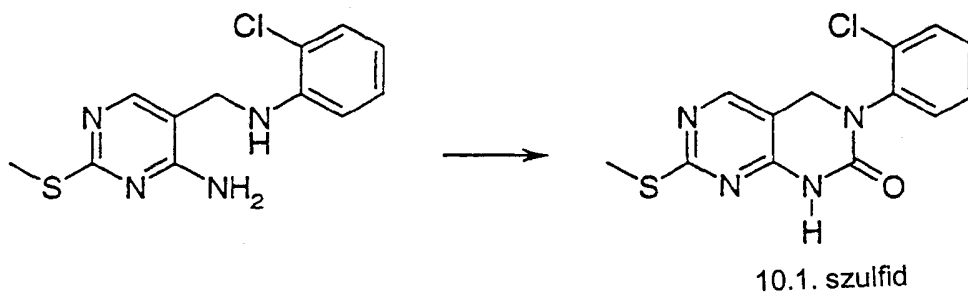


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

89. reakcióséma



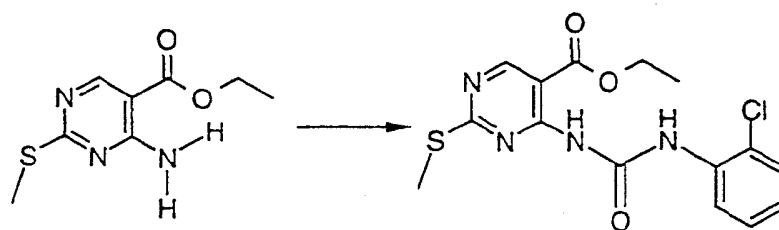
90. reakcióséma



91. reakcióséma

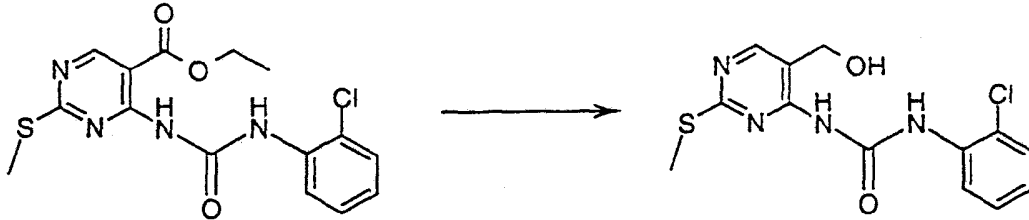


92. reakcióséma

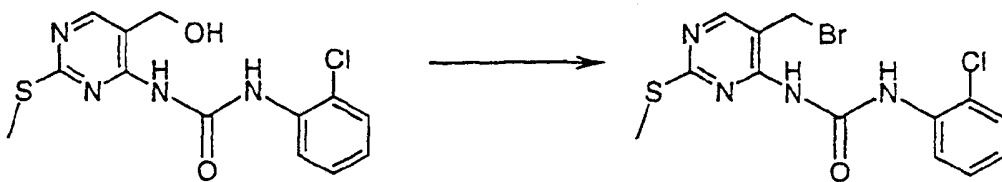


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

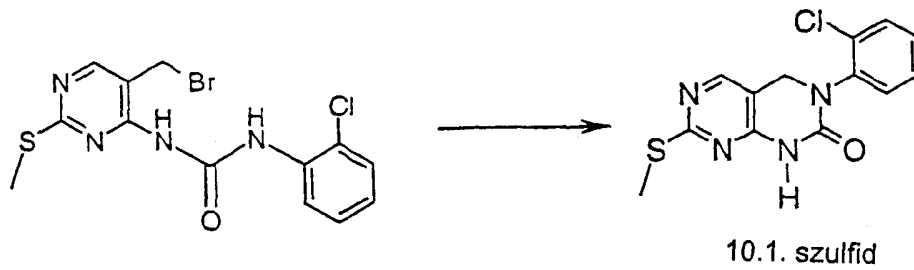
93. reakcióséma



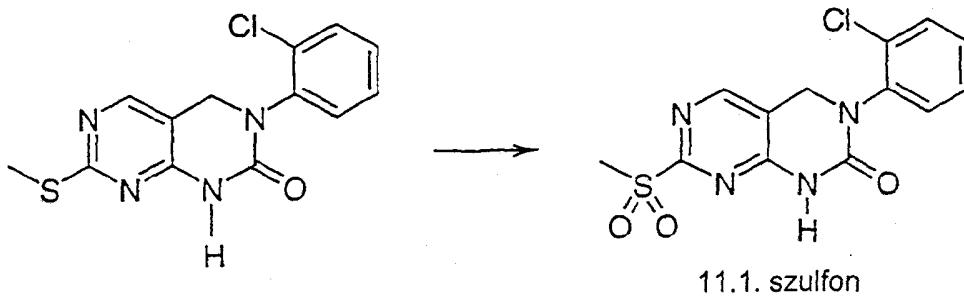
94. reakcióséma



95. reakcióséma

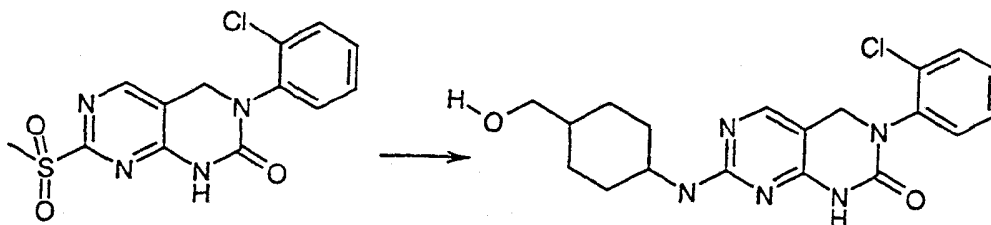


96. reakcióséma

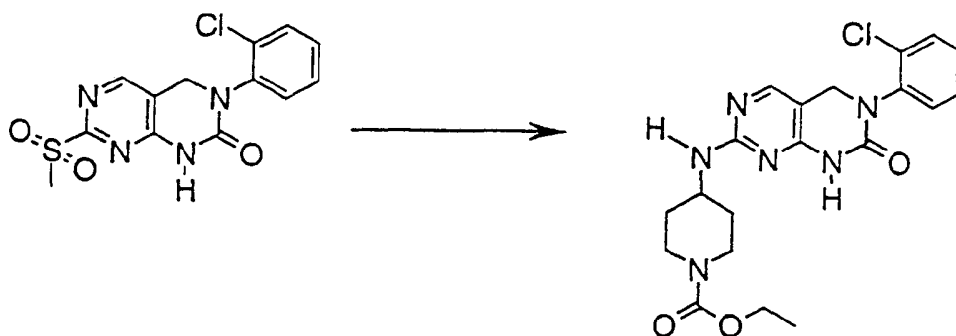


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

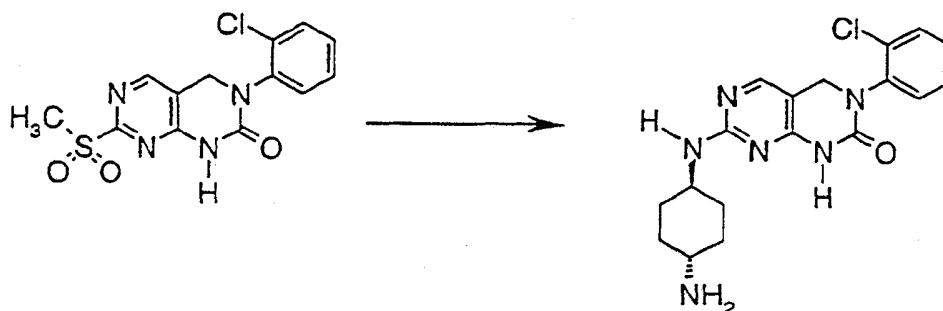
97. reakcióséma



98. reakcióséma



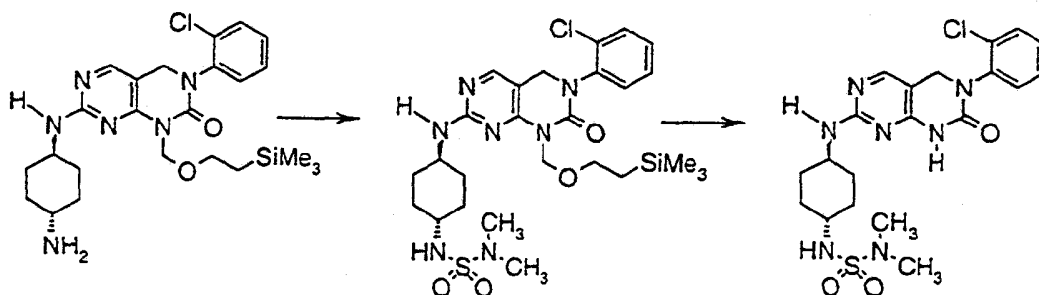
99. reakcióséma



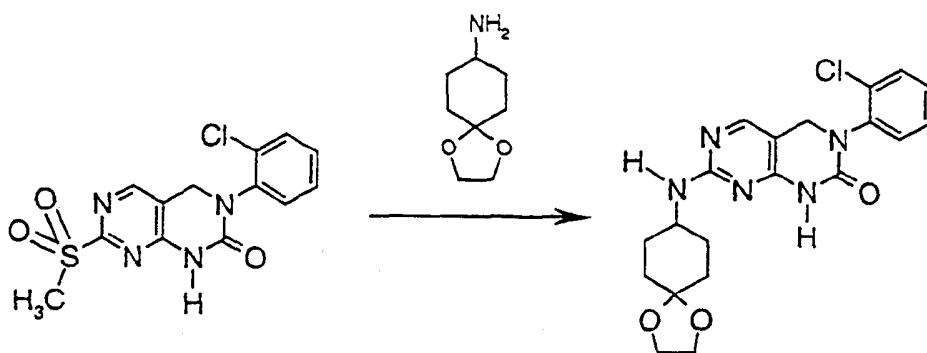


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

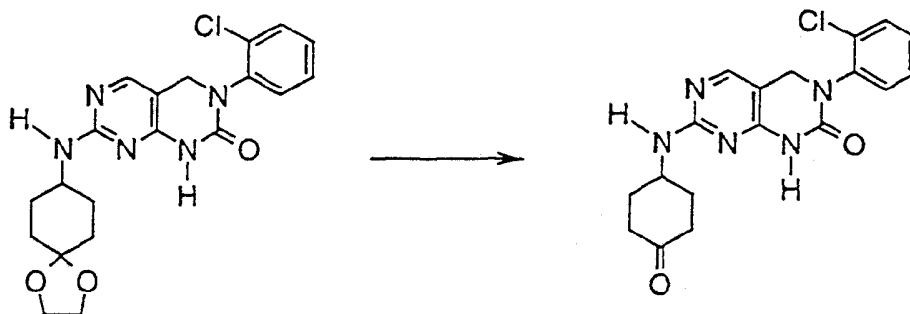
100. reakcióséma



101. reakcióséma

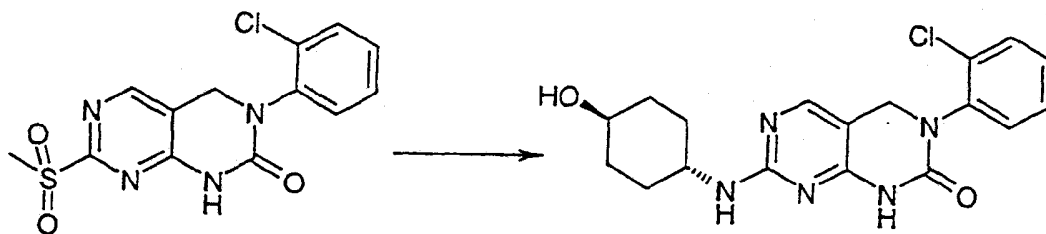


102. reakcióséma

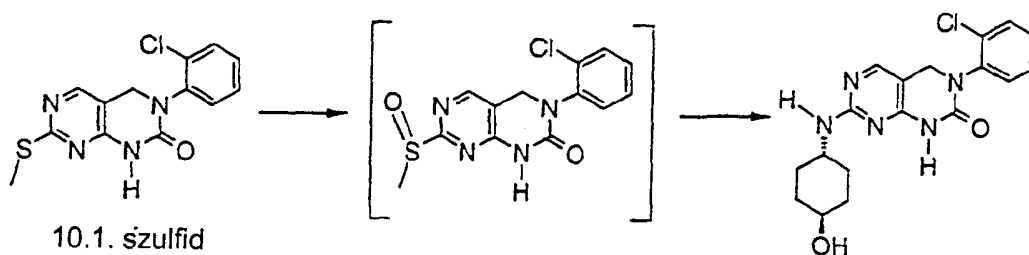


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

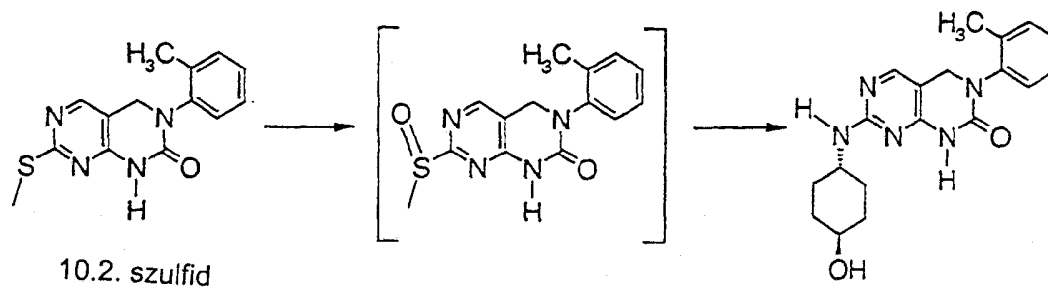
103. reakcióséma



104. reakcióséma

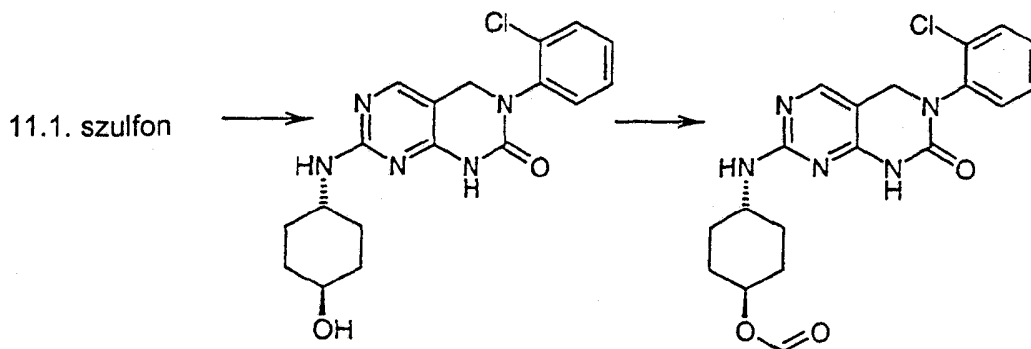


105. reakcióséma

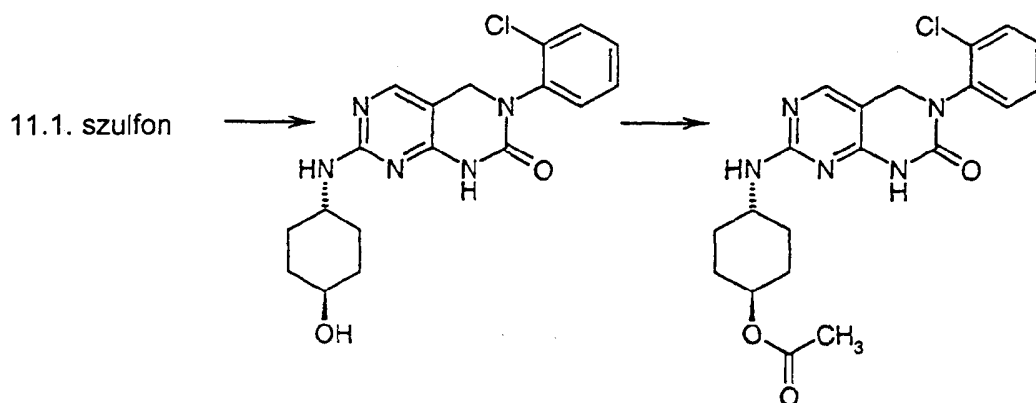


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

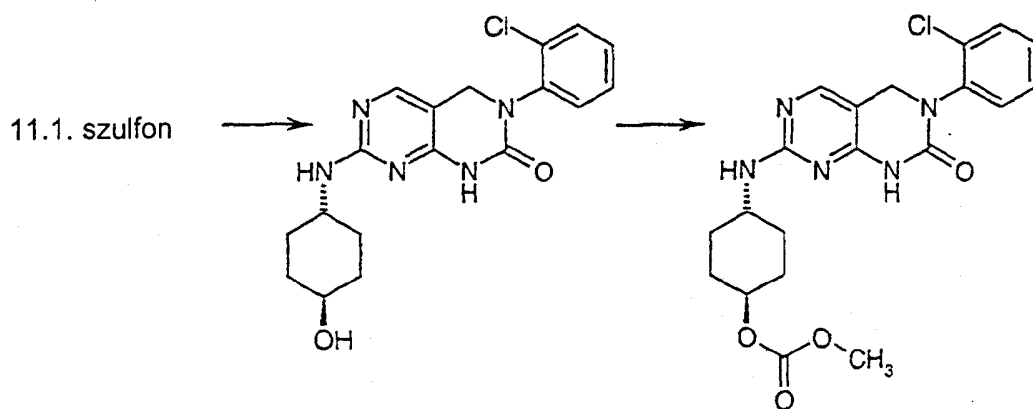
106. reakcióséma



107. reakcióséma

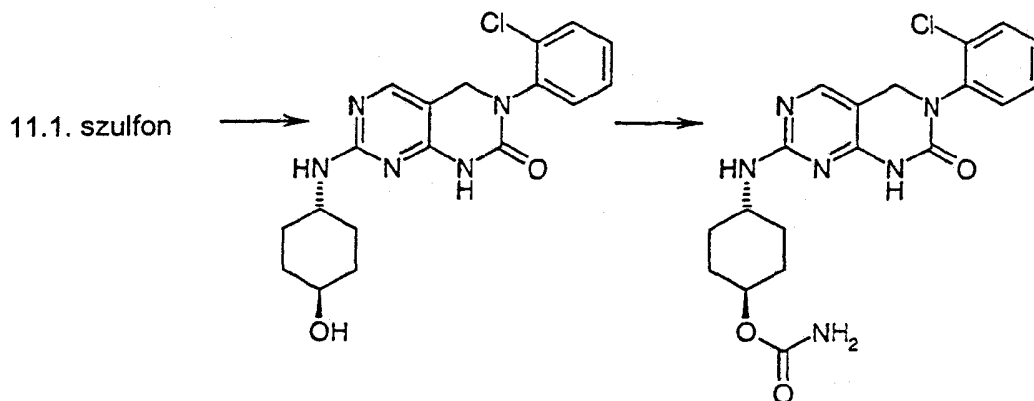


108. reakcióséma

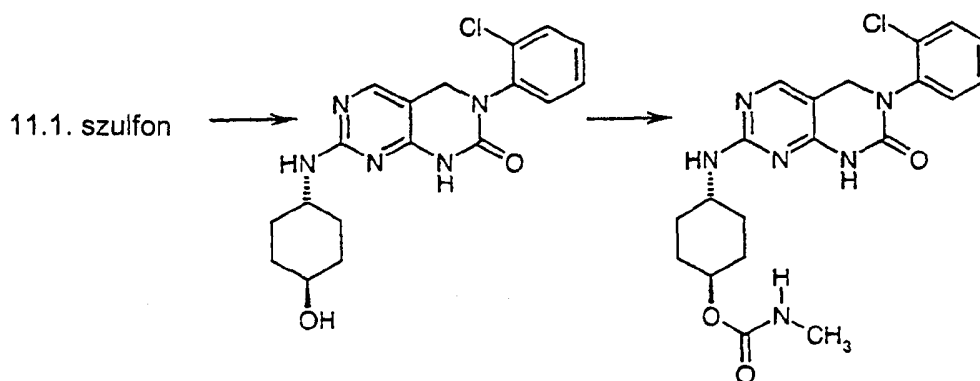


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

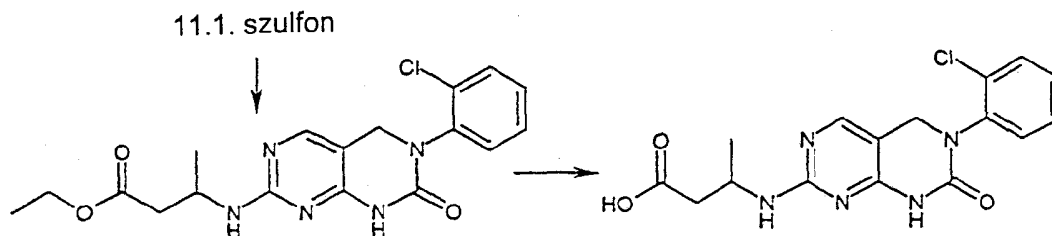
109. reakcióséma



110. reakcióséma

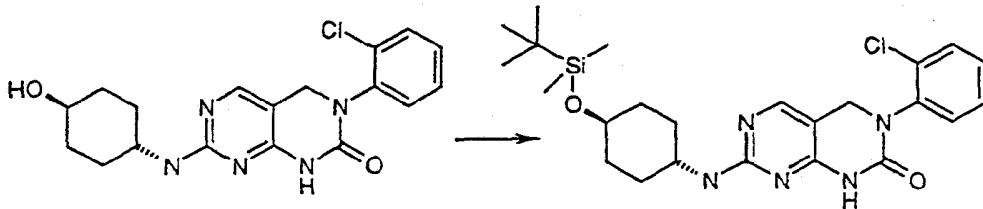
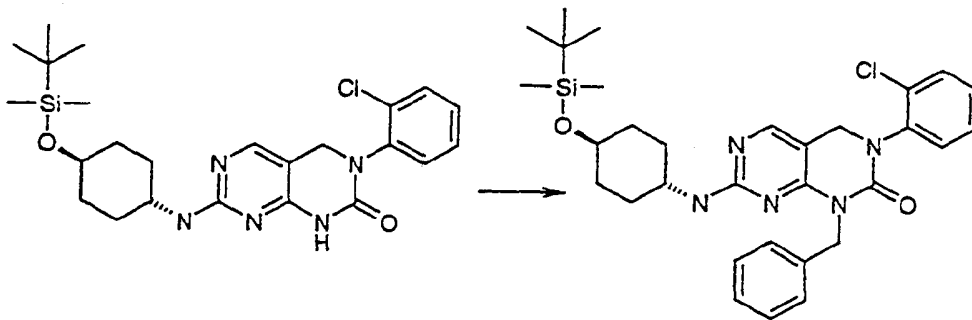
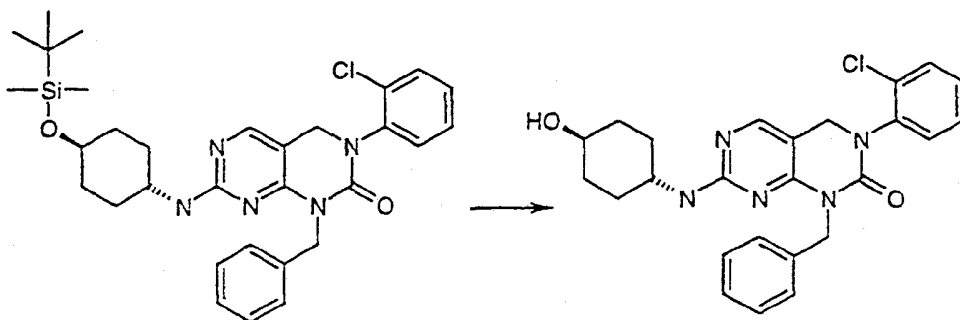


111. reakcióséma

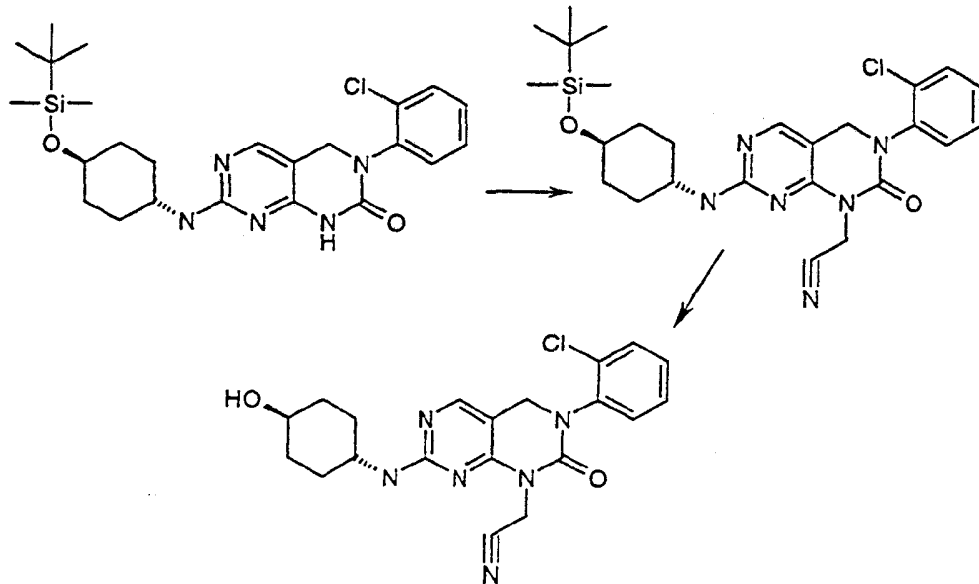


112. reakcióséma

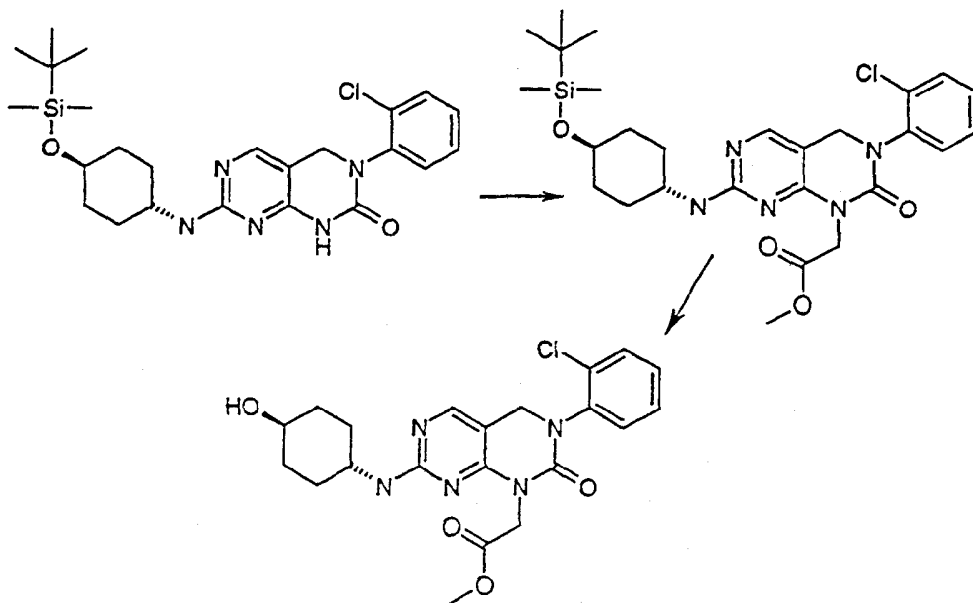
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

113. reakcióséma114. reakcióséma

115. reakcióséma

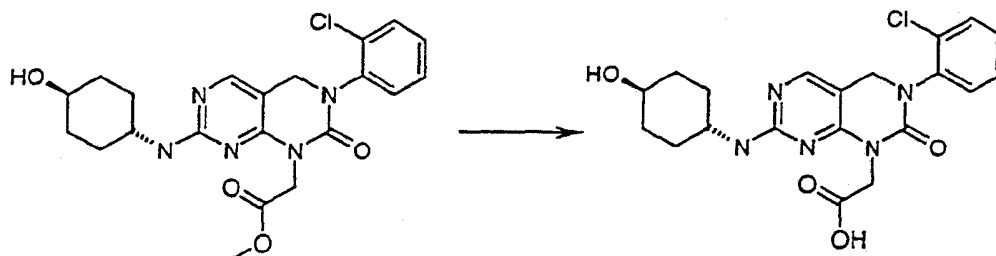


116. reakcióséma

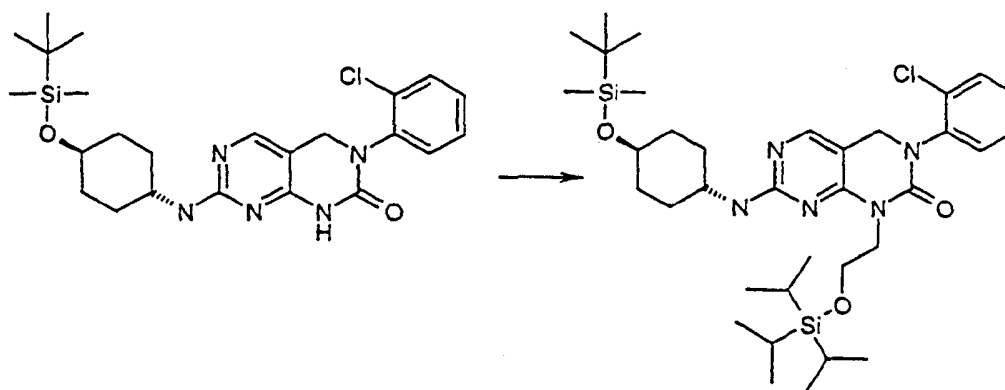


117. reakcióséma

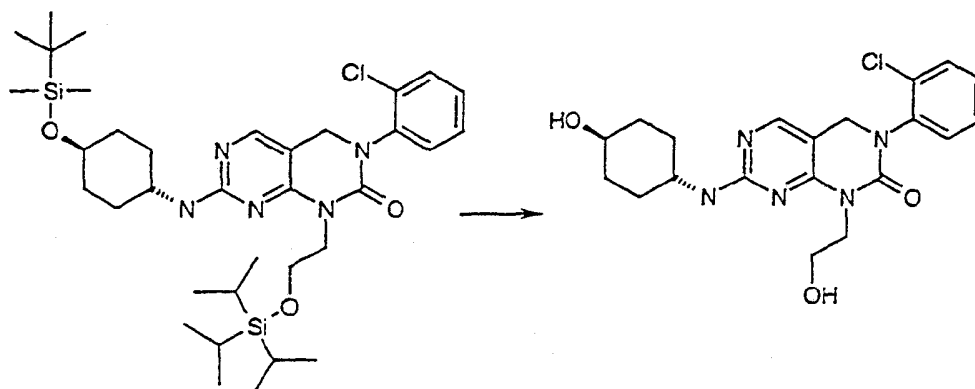
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



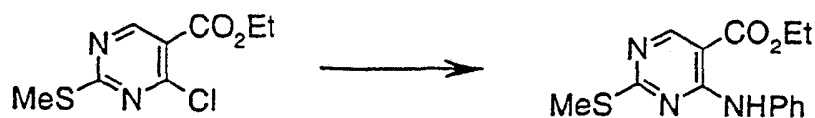
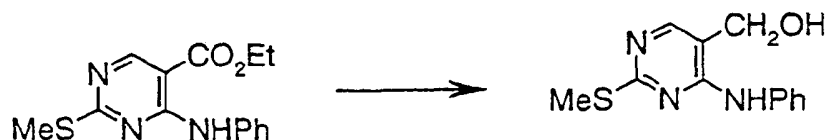
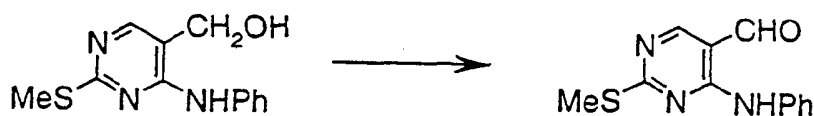
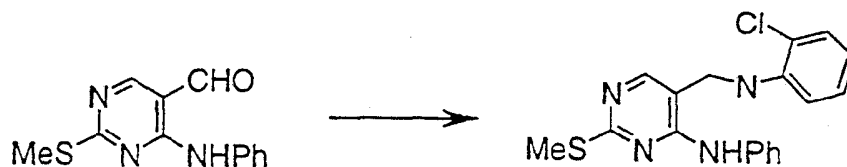
118. reakcióséma



119. reakcióséma

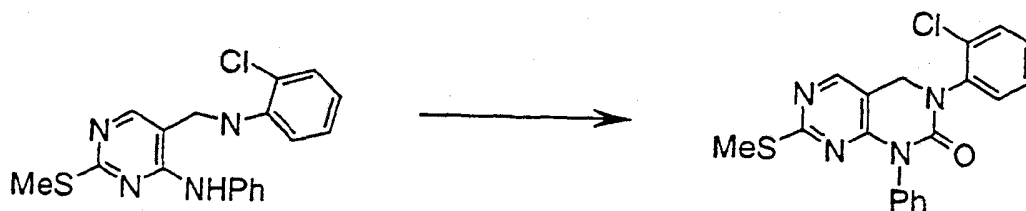


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

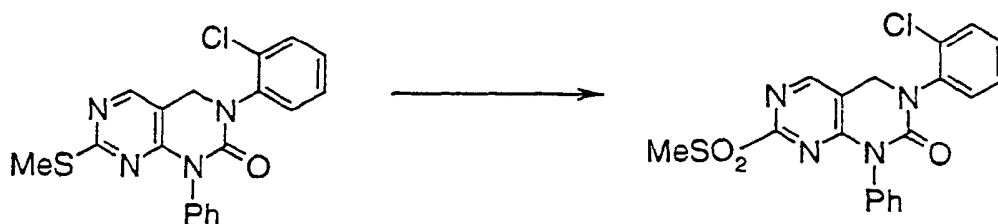
120. reakcióséma121. reakcióséma122. reakcióséma123. reakcióséma

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

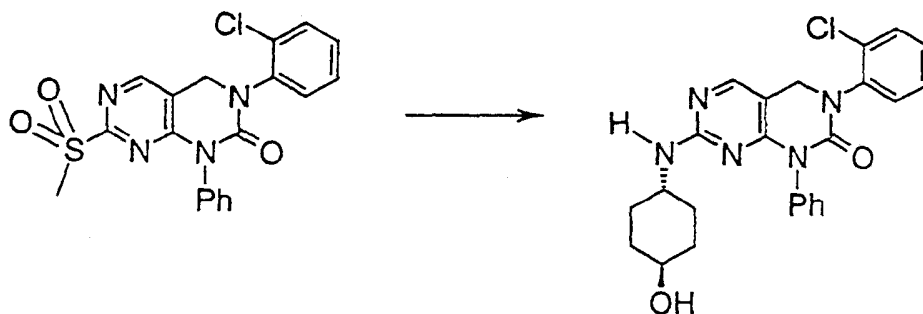
124. reakcióséma



125. reakcióséma

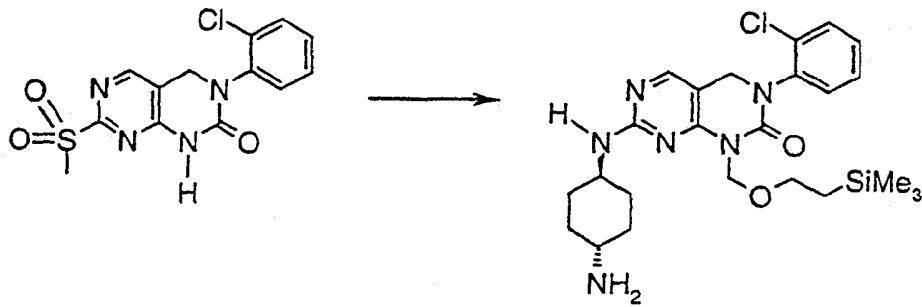


126. reakcióséma

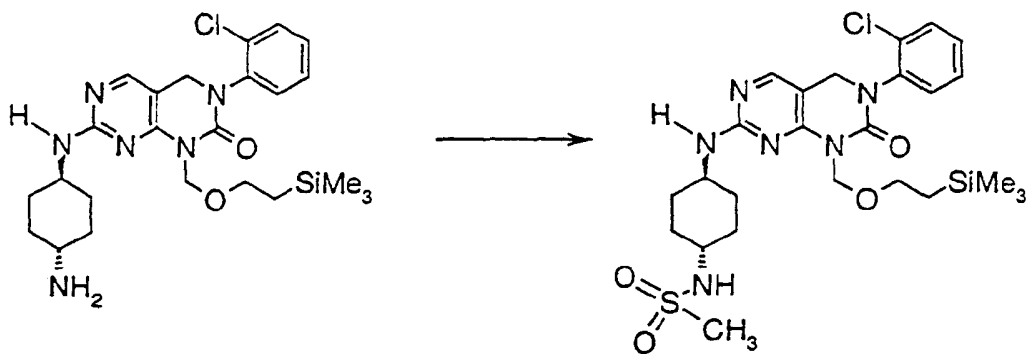


127. reakcióséma

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



128. reakcióséma



129. reakcióséma

