

IZOCIANID ALAPÚ EGYEDÉNYES MÓDSZEREK KIDOLGOZÁSA

Doktori (Ph.D.) értekezés

Demjén András

TÉMAVEZETŐK:

Prof. Dr. Wölfling János
tanszékvezető egyetemi tanár

Dr. Kanizsai Iván
Avidin Kft.

Dr. Puskás László
Avidin Kft.



Szegedi Tudományegyetem
Természettudományi és Informatikai Kar
Szerves Kémiai Tanszék
SZTE Kémia Doktori Iskola

Szeged

2018

TARTALOMJEGYZÉK

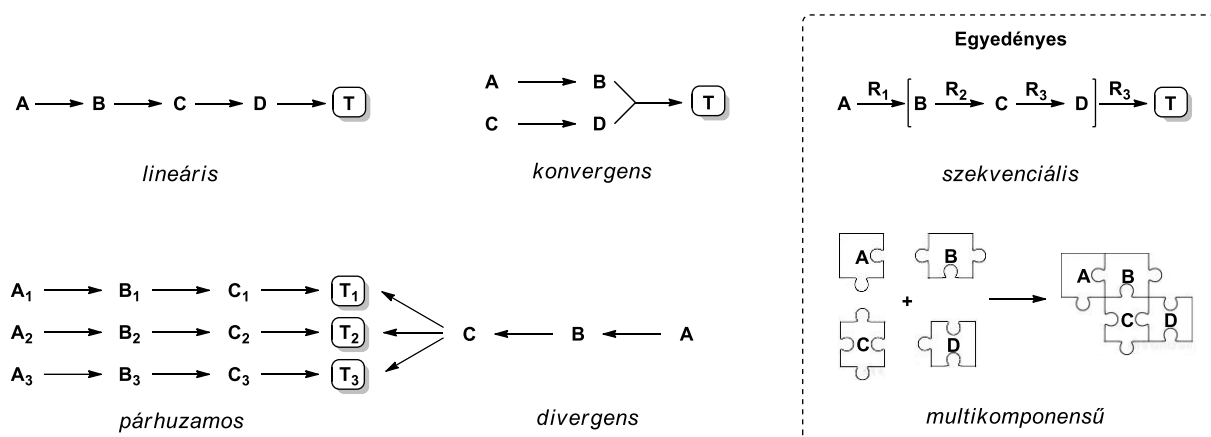
1. Bevezetés	1
2. Elméleti rész.....	3
2.1. Irodalmi előzmények	3
2.1.1. Izocianid alapú multikomponensű reakciók: Passerini-3CR és Ugi-4CR	3
2.1.2. Módosított Ugi-reakciók	4
2.1.3. Groebke-Blackburn-Bienaymé háromkomponensű reakció (GBB-3CR)	8
2.1.4. Imidazo[1,2- <i>b</i>]pirazolok előállítása és farmakológiai jelentősége	11
2.1.5. Guanidin származékok jelentősége és előállítása	14
2.1.6. Izocianid alapú guanidinszintézis	17
2.1.7. <i>N,N'</i> -diszubsztituált guanidinek előállítása.....	22
2.2. Célkitűzés	25
2.3. Kísérleti eredmények tárgyalása	26
2.3.1. Imidazo[1,2- <i>b</i>]pirazol-7-karbonitrilek szintézise.....	26
2.3.2. Imidazo[1,2- <i>b</i>]pirazol-7-karboxamidok szintézise, farmakológiai hatása, szerkezet- hatás összefüggések ismertetése	33
2.3.3. <i>N,N'</i> -diszubsztituált guanidinek előállítása <i>N</i> -ftaloilguanidineken keresztül	45
3. Általános kísérleti rész.....	57
4. Részletes kísérleti rész.....	58
5. Összefoglalás	98
6. Summary	103
7. Irodalomjegyzék.....	108
8. Köszönetnyilvánítás	117
9. Melléklet.....	118

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

acac	Acetil-acetonát
Boc	<i>t</i> -Butoxikarbonil
Btk	Bruton's tyrosine kinase
Cbz	Benziloxikarbonil
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2,2,2]oktán
DBU	1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-én
DIAD	Diizopropil-azodikarboxilát
DIPEA	Diizopropil-etil-amin
DMAP	4-(Dimetilamino)-piridin
EDCI	<i>N</i> -Etil- <i>N'</i> -(3-dimetilaminopropil)-karbodiimid-hidroklorid
GBB-3CR	Groebke-Blackburn-Bienaymé three-component-reaction
IPA	Izopropil-alkohol
MW	Microwave (mikrohullám)
MTBD	7-Metil-1,5,7-triazabicyclo[4,4,0]dec-5-én
PEG	Polietilén-glikol
PG	Protective group (védőcsoport)
Proton Sponge	<i>N,N,N',N'</i> -Tetrametil-1,8-naftalindiamin
PTSA	<i>p</i> -Toluolszulfonsav
rt	Room temperature (szobahőmérséklet)
Syk	Spleen tyrosine kinase
TBD	1,5,7-triazabicyclo[4,4,0]dec-5-én
TEA	Trietil-amin
TEBA	Trietil-benzil-ammónium-klorid
TMG	1,1,3,3-Tetrametil-guanidin
TMSCl	Trimetil-szilil-klorid
TFA	Trifluorecetsav

1. Bevezetés

Az ideális szintézis egy adott célvegyület gyors és kvantitatív hozamú egylépéses előállítását teszi lehetővé azonnal és könnyen elérhető kiindulási anyagok és reagensek erőforrás-hatékony, környezetkímélő felhasználásával.¹ A szerves kémiai szintetikus stratégiák nagy része ezzel szemben több egymást követő lépésből áll; az egyes lépések során keletkező intermedierek hozama ritkán kvantitatív, izolálásuk sok esetben nem elkerülhető (1. ábra).^{2,3} A szerves kémiai kutatások, fejlesztések egyik legfőbb célja a szintézismódszerek hatékonyságának növelése, mely egyfelől konvergens vagy divergens szintézisutak megvalósításával, másfelől új, a korábbinál hatékonyabb reagensek vagy reakciók kifejlesztésével és optimalizálásával lehetséges.^{2,3} Az említett törekvések fontosságára egy szemléletes példa a sztrichnin totálszintézise, melyet Woodward⁴ 1954-ben egy 28 lépésből álló lineáris reakcióssal 0,00006% összesített hozammal, míg MacMillan⁵ 2011-ben kaszkád-reakciókat tartalmazó 12 lépéses módszerrel, 6,4% összesített termeléssel valósított meg.



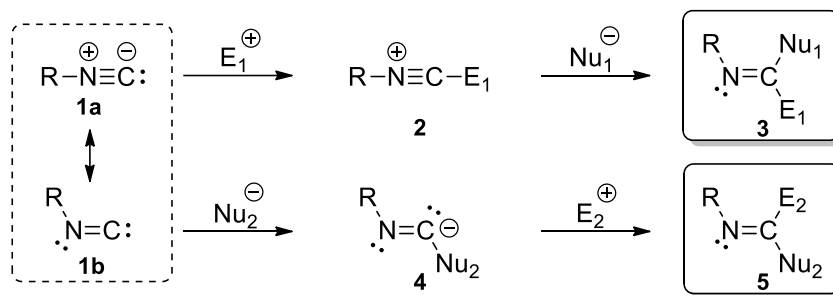
1. ábra. Általános szintetikus stratégiák

Az egyedényes („one-pot”) eljárások olyan nagy hatékonyságú szintézismódszerek, melyek során több egymást követő reakciólépés a keletkező intermedierek izolálása nélkül, egy reakciótérben megy végbe.^{6,7} A kivitelezés szempontjából megkülönböztethetünk szekvenciális és tandem egyedényes protokollokat; míg a szekvenciális egyedényes eljárás köztitermékeinek képződését újabb reagens hozzáadása és/vagy a reakciókörülmények megváltozása követheti, addig a tandem reakciók során az egyes részlépések további reagensek hozzáadása nélkül, automatikusan indukálják a következő részlépés lejátszódását.^{6,7}

A tandem átalakítások közé sorolható multikomponensű reakciók (MCRs) által legalább három kiindulási komponens egylépésben történő, de több konszekutív részfolyamaton

keresztüli kombinálódásával egy olyan összetett molekula jön létre, melyben a kiindulási komponensek összes (vagy legtöbb) atomja megtalálható.⁸ A multikomponensű reakciók többségének közös jellemzője, hogy a komponensek és az egyes intermedierek között egyensúlyi reakciók biztosítják az átmenetet, azonban a termékképződést megelőző lépés egyaránt lehet reverzibilis (például Mannich-reakció) és egyirányú (például Ugi-reakció).^{8,9} Optimalizált reakciókörülmények között az egyensúlyi folyamatok összefüggő hálózata egyetlen főtermék szelektív, atomhatékony és jó hozamú képződéséhez vezet.^{10,11} A multikomponensű reakciók kiemelt helyet foglalnak el a gyógyszerkémia eszköztárában, mivel a kiindulási anyagok variálása révén rövid idő alatt nagy tagszámú és diverzitású molekulakönyvtár egyszerű, akár automatizált felépítését teszik lehetővé.¹²

Az izocianidok formálisan divalens szénatommal rendelkező, a szén-monoxiddal izoelektronos stabil vegyületek.¹³ Az izociano funkciós csoport rendhagyó, ambivalens reaktivitással rendelkezik: C-atomján az **1a** ikerionos mezomer határszerkezeten keresztül a C-atom nemkötő elektronpárja révén elektrofilek addíciója, az **1b** karbén formán keresztül a π -pályák révén nukleofilek addíciója is megvalósulhat (2. ábra).¹³ Az addíció során a szénatom polaritás inverziót („Umpolung”) szenved, a kialakult **2** és **4** intermedierek ellentétes karakterű reaktánsokkal alakulhatnak tovább. Mivel a nukleofil és elektrofil reagensek a reakció során egyszerre lehetnek jelen, az izocianidok a multikomponensű reakciók gyakori alapját képezik.^{14–16}



2. ábra. Az izocianid mezomer határszerkezetei, reaktivitása

Doktori disszertációmban imidazo[1,2-*b*]pirazol származékok, illetve *N,N'*-diszubsztituált guanidinek új, izocianid alapú szekvenciális egyedényes és multikomponensű szintéziseit mutatom be.

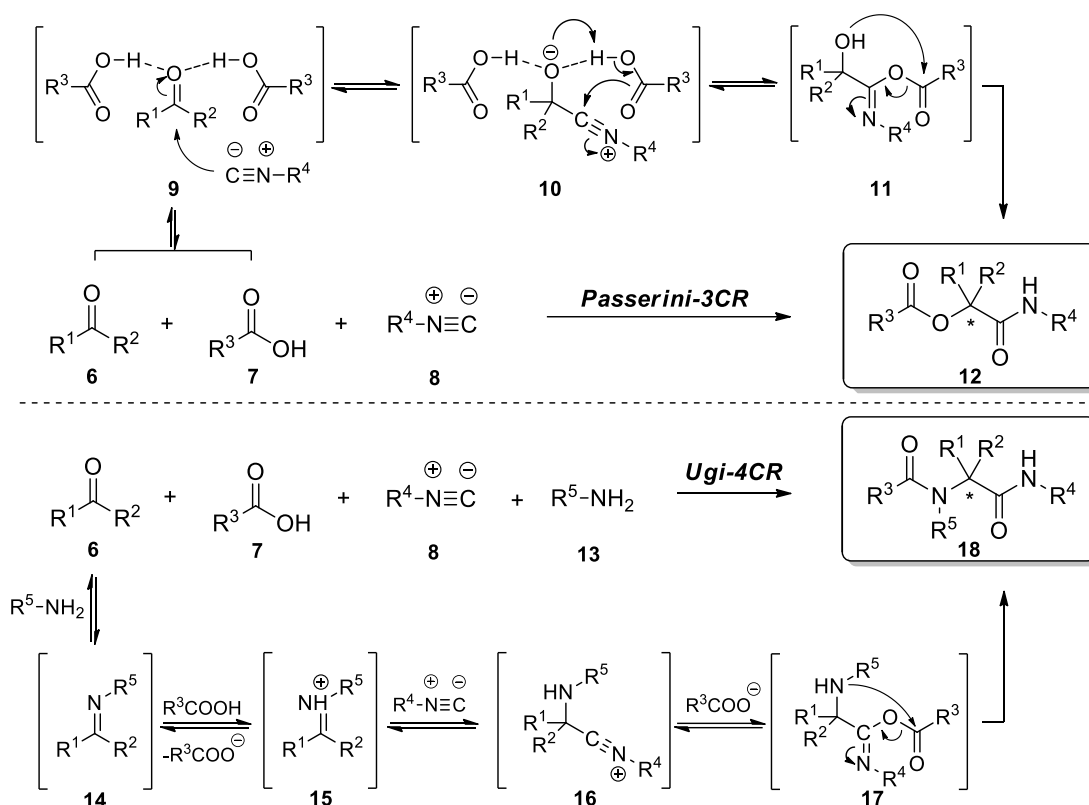
2. Elméleti rész

2.1. Irodalmi előzmények

2.1.1. Izocianid alapú multikomponensű reakciók: Passerini-3CR és Ugi-4CR

Az első izocianid alapú multikomponensű reakciónak a Passerini háromkomponensű reakciót (Passerini-3CR) tekintjük, mellyel **6** oxovegyületek, **7** karbonsavak és **8** izocianidok kombinálásával a **12** α -aciloxi-karboxamidok képezhetők (3. ábra).^{14,15} A szakirodalom a reakciót koncentrikus és ionos mechanizmussal is magyarázza, azonban a legújabb feltételezések szerint a Passerini-3CR a 3. ábrán vázolt ionos folyamaton keresztül játszódik le.¹⁷ Az első lépésben két karbonsav molekula hidrogén-hidas kölcsönhatást alakít ki a karbonilvegyülettel, elősegítve az izocianid nukleofil addícióját. A keletkező **10** nitrílium intermedier a karbonsav által stabilizálódva a **11** *O*-acil-izoamidot eredményezi, mely 1,4- (*O*→*O*) acilvándorlással vezet a **12** termékhez.

Az Ugi-reakció (Ugi-4CR) során egy negyedik komponens, a **13** amin bevonásával a **18** α -acilamino-karboxamid származékok állíthatók elő (3. ábra).^{14,15} A reakciósor első lépése a **14** imin keletkezése, melyet a karbonsav általi aktiválás, majd az izocianid támadása követ. A **16** nitrílium ion az *in situ* képződött karboxiláttal stabilizálódva a **17** α -addukthoz vezet, melyből 1,4- (*O*→*N*) acilvándorlás (Mumm-átrendeződés) szolgáltatja a **18** végterméket.¹⁸ Az Ugi-4CR, a Passerini-reakcióval szemben, poláris oldószerek alkalmazását preferálja; apoláris oldószerekben kompetitív Passerini-3CR mehet végbe. Mindkét reakció hajtóereje az izocianid szénatomjának oxidációja, mely az irreverzibilis záró lépéssel együttesen teszi lehetővé a **12** és **18** termékek enyhe reakciókörülmények közötti exoterm képződését.¹⁹ Az Ugi- és a Passerini-reakciókban egy-egy új sztereogén centrum alakul ki, melynek konfigurációja a Passerini-3CR során enantioszelektív, vagy királis kiindulási komponensek alkalmazásával diasztereoszelektív módon is befolyásolható.^{8,20} Ezzel szemben katalitikus enantioszelektív klasszikus Ugi-4CR a mai napig nem ismert, melynek hátterében a **16** nitrílium alternatív mechanizmusú képződése állhat; a **15** imínium ionra a kevésbé térgátolt irányból az izocianid helyett a karboxilát anion is addicionálódhat, mely az izocianid szubsztitúciós reakcióját követően a **16** nitrílium köztitermék ellentétes konfigurációjú képződéséhez vezet.^{8,21}

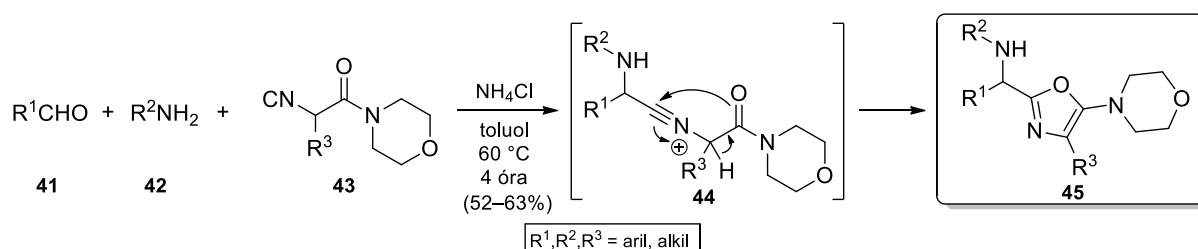


3. ábra. A Passerini-3CR és Ugi-4CR mechanizmusa

2.1.2. Módosított Ugi-reakciók

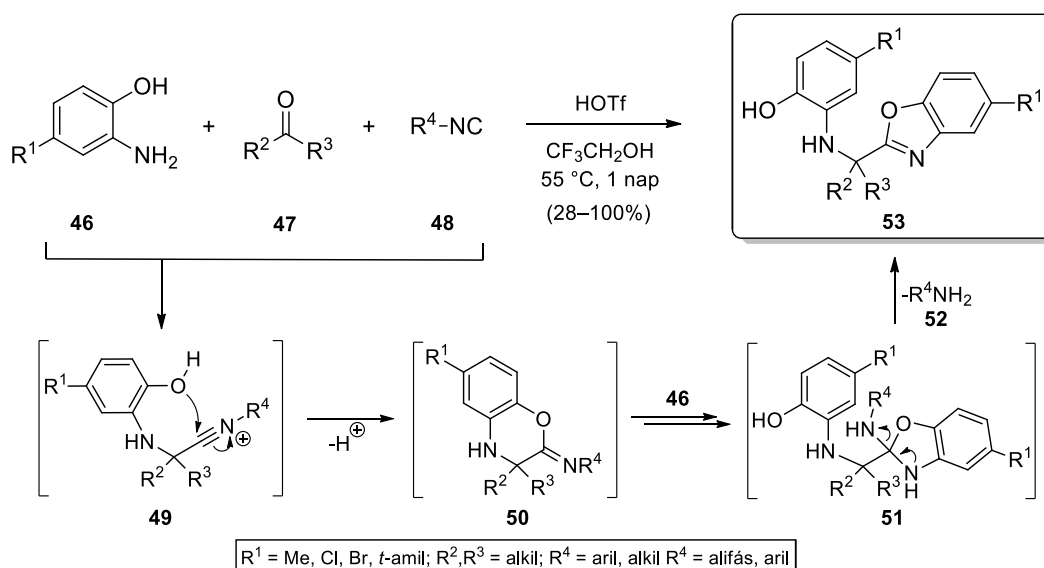
Az Ugi-reakció preparatív szerves kémiai aktualitása és jelentősége a rendkívül változatos szerkezetű kiindulási komponensekkel megvalósítható nagyfokú diverzitáson, valamint az előállított termékek széles skálájú továbbalakítási lehetőségein (poszt-Ugi transzformációk)^{8,11} túl a reakció módosíthatóságában, kiterjeszthetőségében rejlik, mely leggyakrabban a **16** nitrilium kulcsintermedier más nukleofil komponens általi inter- vagy intramolekuláris stabilizálódásán alapul.^{14,22–26} A karbonsav komponenst tiokarbonsavra cserélve Mumm-átrendeződésen keresztül a **20** α -acilamino-tiokarboxamid, izo(tio)ciánsav forrással helyettesítve a **22** addukt intramolekuláris nukleofil addícióját követően a **23** (tio)hidantoin származék, 2- vagy 4-nitro(tio)fenolok alkalmazásával Smiles-átrendeződéssel a **26** arilamino-(tio)karboxamid állítható elő (4. ábra). A nitrilium ion intermolekuláris stabilizálása történhet emellett hidrogén-aziddal, mely a **28** α -addukt 1,5-dipoláris electrociklizációján keresztül a **29** tetrazolhoz vezet, valamint alkoholokból szén-dioxiddal *in situ* képzett szénsav-észterekkel, mely a **32** karbamátot eredményezi. Mivel a **14** imin aktiválását a víz – megfelelő savi erősség hiányában – nem teszi lehetővé, a **34** amino-karboxamid előállítása Brønsted- vagy Lewis-sav (LS) katalízist igényel.

Mivel a rendszerben megfelelő savi erősséggel rendelkező kiindulási komponens nincs jelen, az aldehid és amin kondenzációjával keletkező imin aktiválását ekvimoláris ammónium-klorid végzi. A reakció metanolban alifás aminokkal és aldehidekkel Brønsted-sav katalízis nélkül is végbemegy.^{31,32} A karboxamid *O*-atomján keresztüli gyűrűzárás jelen esetben stabilis *O,N*-heterociklust eredményezett, azonban *primer* karboxamidot tartalmazó bifunkciós komponensek (izocianidok vagy aminok) esetén a stabilizációt követően kialakult gyűrűs intermedier gyűrű→lánc átrendeződést szenvedve karboxamid→karbonitril átalakuláshoz vezethet.^{33,34}



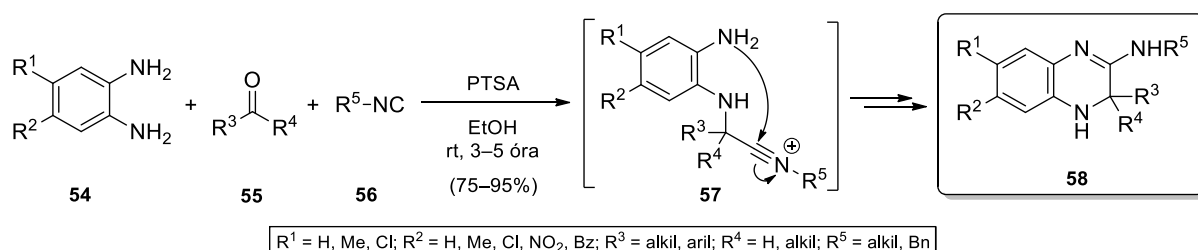
6. ábra. Intramolekuláris *O*-befogás karboxamid *O*-atomján keresztül

Váradi és kutatócsoportja a **46** *o*-aminofenolok, **47** ketonok és **48** izocianidok reakciójával az intramolekuláris *O*-befogás egy új változatát valósította meg (7. ábra).³⁵ A mechanizmus során a fenolos *O*-atommal történő stabilizációt követően a rendkívül reaktív **50** benzoxazin intermedier alakul ki, melyből egy további *o*-aminofenol komponens reakciójával addíciós-eliminációs lépések sorozatán keresztül az **53** benzoxazol származék képződik. A termék szerkezetének kiépüléséhez az izocianid – az **52** amin eliminációja miatt – csak a szénatomjával járul hozzá; az izocianid minősége a reakció kinetikáját (és hozamát) befolyásolja.



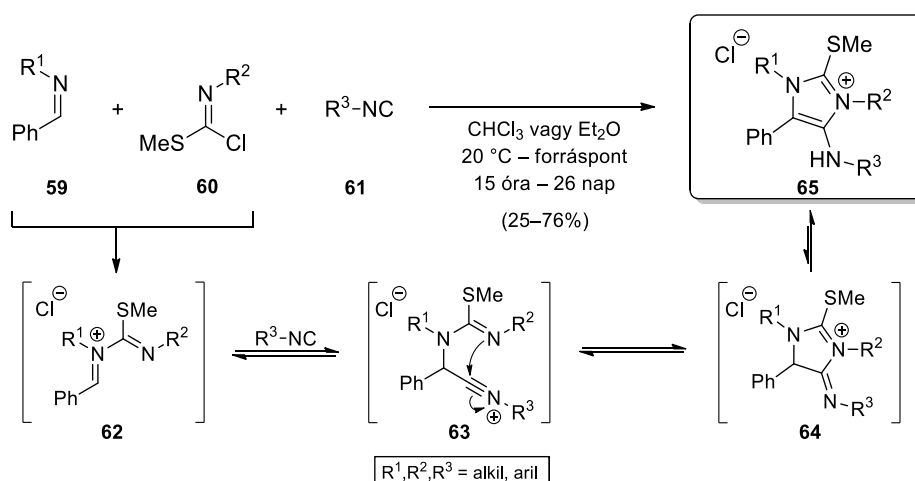
7. ábra. Intramolekuláris *O*-befogás fenolos *O*-atomon keresztül

Az **54** *o*-aminoanilinek alkalmazásakor az **57** nitrílium ion intramolekuláris stabilizációját az *o*-amino funkció végzi, az analóg **50** közttermékkel ellentétben stabilis **58** 3,4-dihidrokinoxalint eredményezve (8. ábra).³⁶ Nem szimmetrikus diaminok esetén ($R^1 \neq R^2$) regioizomer termékelegy képződhet, melyek aránya az aromás gyűrű szubsztituenseinek minőségével befolyásolható.^{36,37} Érdekesség, hogy aldehidek ($R^4 = H$) felhasználásával nyert **58** 3,4-dihidrokinoxalinok levegőn azonnal oxidálódva kinoxalinokká alakulhatnak.³⁷ A reakciót alifás 1,2-diamin vegyületekre vagy 2,3-diamino-maleonitrilre kiterjesztve a megfelelő tetrahidropirazinok vagy dihidropirazinok állíthatók elő.³⁸⁻⁴⁰



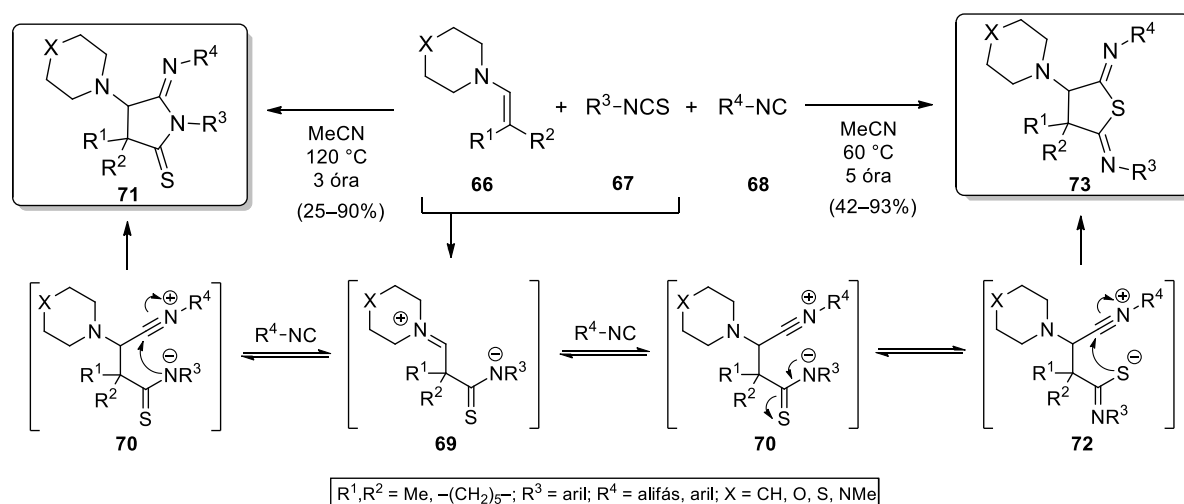
8. ábra. Intramolekuláris *N*-befogás amin funkción keresztül

A kevés *N*-befogáson alapuló nitrílium stabilizációra egy további érdekes példa az **59** imin, **60** metil-klórthioimidát és **61** izocianid háromkomponensű reakciója (9. ábra).⁴¹ A szerzők által javasolt mechanizmus nyitó lépése a **62** *N*-imidoilimínium só keletkezése, melyet az izocianid addíciója követ. A kialakuló **63** nitrílium ion az izotiokarbamid *N*-atomjával stabilizálódva a **64** addukthoz vezet, mely tautomer egyensúlyon keresztül eredményezi a **65** imidazólium-klorid végterméket. A gyűrűzárásban a tiometil-csoport *S*-atomja nem vesz részt.



9. ábra. Intramolekuláris *N*-befogás izotiokarbamid *N*-atomján keresztül

Mironov és kutatócsoportja által kidolgozott háromkomponensű imino-pirrolidon/iminotiolán-szintézis során a **69** bifunkciós aktivált imin a **66** énamin **67** izotiocianátra történő nukleofil addíciójával jön létre (10. ábra).⁴² A reakció érdekessége, hogy az izocianid addícióját követően kialakult **70** nitrílium intermedier a reakciókörülményektől függően a tioamid funkció *N*-atomján (120 °C) vagy *S*-atomján (60 °C) keresztül egyaránt stabilizálódhat, a megfelelő **71** vagy **73** termékeket eredményezve.

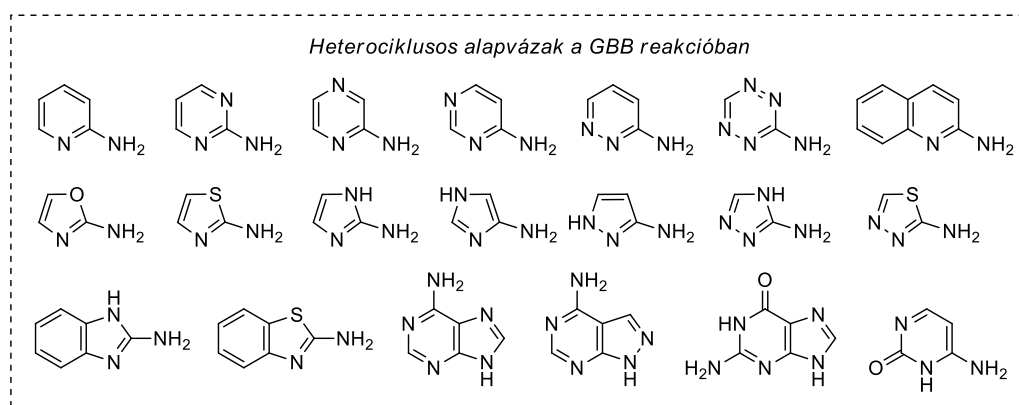
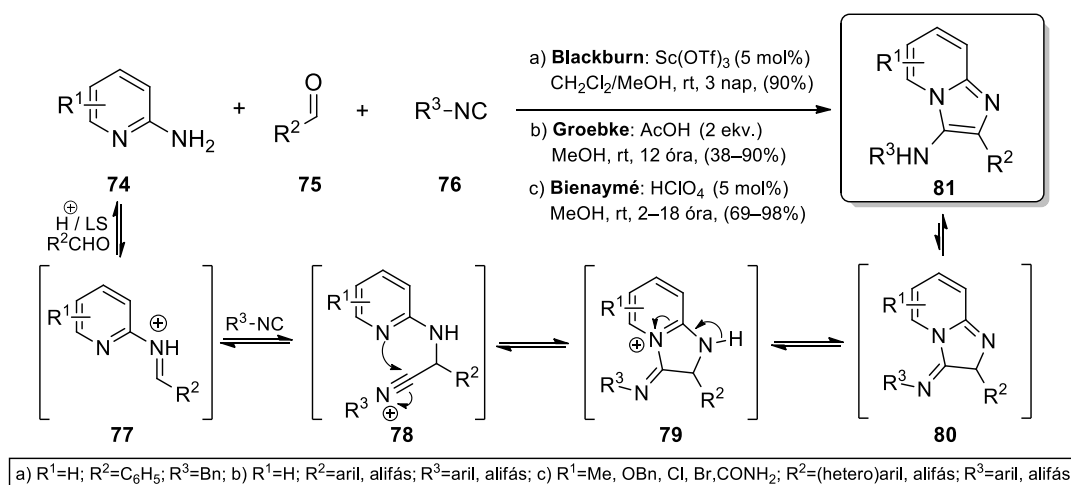


10. ábra. Intramolekuláris *N*- vagy *S*-befogás tioamid funkción keresztül

2.1.3. Groebke-Blackburn-Bienaymé háromkomponensű reakció (GBB-3CR)

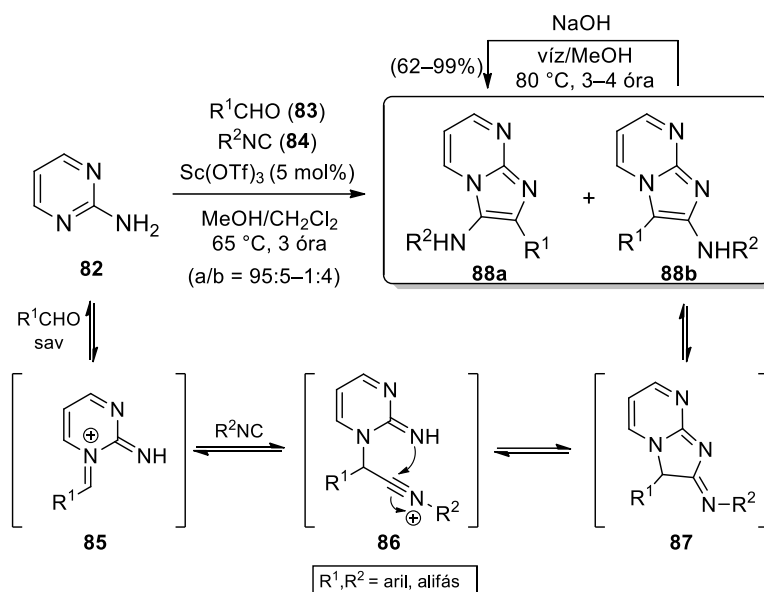
Groebke, Blackburn és Bienaymé egymástól függetlenül, egyidőben számolt be a **74** aminopiridin, **75** aldehid és **76** izocianid savkatalizált háromkomponensű reakciójáról, kidolgozva ezzel az egyik legelterjedtebb *N*-befogáson alapuló módosított Ugi-reakciót (11. ábra).^{43–45} A feltételezett reakciómechanizmus szerint a Brønsted- vagy Lewis-savval aktivált imin és izocianid addíciójából keletkezett **78** nitrílium intermedier a heterociklus váz-nitrogénjén keresztül stabilizálódik, melyből a deprotonálást követően imin-énamin tautóméria vezet a rearomatizált, stabilis **81** imidazo[1,2-*a*]piridin termékhez. Fontos kiemelni, hogy Groebke két ekvivalens ecetsav alkalmazása mellett sem tapasztalt kompetitív Ugi-4CR termékképződést, melyet az intramolekuláris stabilizálás kedvezőbb kinetikájával magyarázott.⁴³ A GBB-3CR 2-aminopiridineken túl számos aminoheterociklusra kiterjeszhető; a szakirodalomban többek között aminodiazinok, -tetrazinok, -azolok, valamint azok kondenzált származékainak alkalmazására találhatók példák.^{46–48} A reakciókörülmények rendkívül változatosak lehetnek: az átalakulások leggyakrabban AcOH, HClO₄, HCl, PTSA, NH₄Cl és TFA Brønsted-, vagy Sc(OTf)₃, ZrCl₄, In(OTf)₃, ZnCl₂ és BiCl₃ Lewis-sav katalízis

mellett MeOH, EtOH, 1,4-dioxán, MeCN, CH₂Cl₂ és toluol oldószerben vagy akár oldószer nélkül mennek végbe.^{46–48}



11. ábra. Intramolekuláris *N*-befogás heteroaromás váznitrogénen keresztül (GBB-3CR)

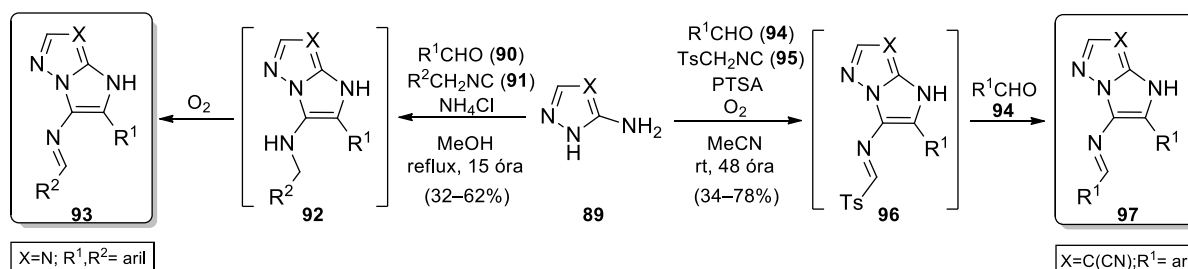
A gyengébb nukleofil karakterrel rendelkező 2-aminopirimidin (**82**) GBB-reakciója metanolt tartalmazó közegben a várt **88a** termék mellett a **88b** regioizomert is eredményezheti, mely a váznitrogénen keresztül megvalósuló **85** imínium-képződésre vezethető vissza (12. ábra).⁴⁹ Emellett az imínium ion az izocianid helyett metanollal vagy a **82** aminopirimidinnel is reakcióba léphet, mely (hemi)aminál melléktermékek megjelenéséhez vezet.⁴⁹ A **88b** regioizomer keletkezése NH₄Cl katalizátor és toluol oldószer alkalmazásával elkerülhető,⁵⁰ vagy adott esetben Dimroth-átrendeződésen keresztül bázikus közegben történő forralással a várt **88a** terméké alakítható.⁵¹ Regioizomer termékkeverék képződésére utaló bizonyíték más gyenge nukleofil aminoheterociklusok GBB-reakciója esetén nem ismert.



12. ábra. Regioizomerek keletkezése alternatív iminképződésen keresztül

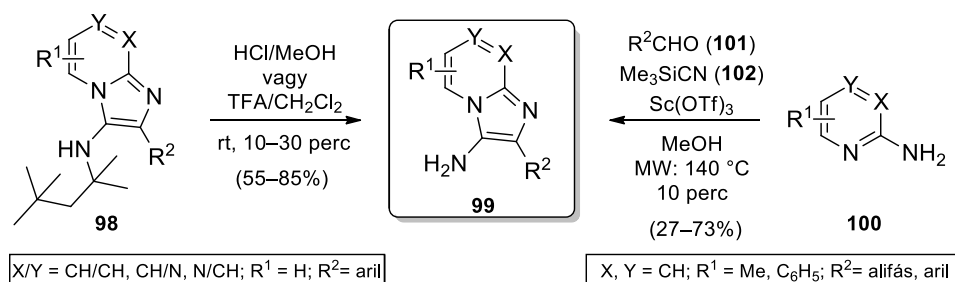
A GBB-3CR karbonil komponenseként alifás és (hetero)aromás aldehidek egyaránt szolgálhatnak, ellenben ketonok GBB-reakciója nem ismert.^{46–48} Formaldehiddel – feltételezhetően a képződő imin instabilitása miatt – alacsony termelések érhetők el; a megfelelő szubsztituátlan analógok jó hozammal történő előállítása a formaldehid ekvivalens glioxálsav alkalmazásával, *in situ* dekarboxileződés mellett lehetséges.^{52,53}

Az izocianid komponens tekintetében változatos *primer*, *szekunder* és *tercier* (akár térgátolt) alifás, illetve elektronvonzó vagy elektronküldő csoportokkal szubsztituált aromás származékok használhatók.^{46–48} Érdekesség, hogy α -metilén funkciót hordozó izocianidok alkalmazása oxidált GBB termékek keletkezésével járhat: 3-amino-1,2,4-triazolból benzil-izocianidokkal a **93** származék,⁵⁴ 3-aminopirazol-4-karbonitrilből tozilmethyl-izocianiddal (TOSMIC) a **96** oxidált intermedier *in situ* transziminálásán keresztül a **97** imin nyerhető (13. ábra).⁵⁵



13. ábra. Oxidált GBB-3CR termékek keletkezése benzil- és tozilmethyl-izocianidok alkalmazásakor

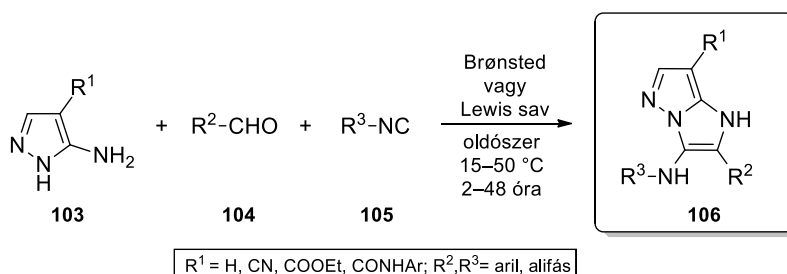
Az 1,1,3,3-tetrametilbutil-izocianid (Walborsky-reagens) felhasználásával nyert GBB termékek *terc*-oktilcsoportja erős sav jelenlétében eltávolítható. Blackburn a **98** biciklusokat enyhe reakciókörülmények között, HCl vagy TFA felhasználásával a **99** primer amin származékokká alakította (14. ábra).⁵⁶ A szintetikus szempontból értékes primer amino funkció módosított GBB-reakcióval is kialakítható; az izocianid ekvivalens trimetilszilil-cianid (**102**) alkalmazásával a **99** termék mikrohullámú besugárzás mellett közvetlenül a **100** aminoheterociklus és **101** aldehid komponensekből állítható elő.^{57,58}



14. ábra. Primer amino funkció kialakítása

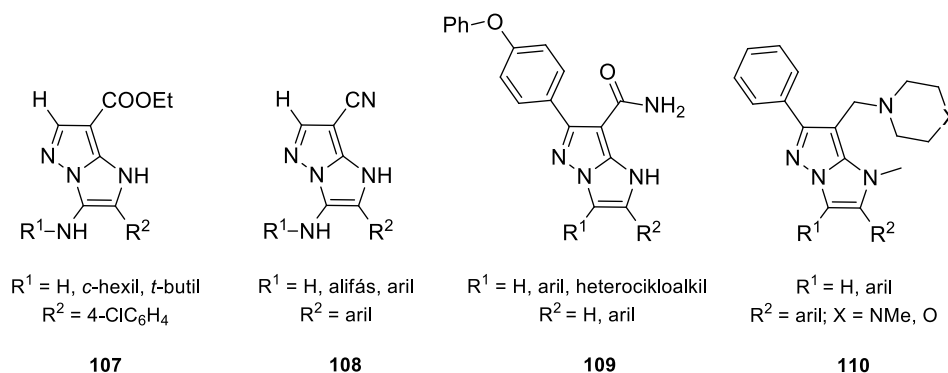
2.1.4. Imidazo[1,2-*b*]pirazolok előállítása és farmakológiai jelentősége

A **103** aminopirazolok, **104** aldehidek és **105** izocianidok GBB-reakciója a farmakológiai szempontból ígéretes imidazo[1,2-*b*]pirazol vegyületcsalád szintézisét teszi lehetővé (15. ábra). A meglepően kevés szakirodalmi példa^{45,59-66} túlnyomórészt 4-es helyzetben nitril- vagy etilészter-szubsztituált aminopirazolok alkalmazásáról számol be; imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid származékok előállítását egyetlen közlemény (2017) ismerteti.⁶⁶ A reakciókat HClO₄, PTSA, TFA vagy ZrCl₄ katalizátorral (5–20 mol%), MeOH, MeCN, CH₂Cl₂ vagy PEG 400 oldószerben végezték, aldehid és izocianid komponensként (hetero)aromás és alifás származékokat egyaránt felhasználtak.



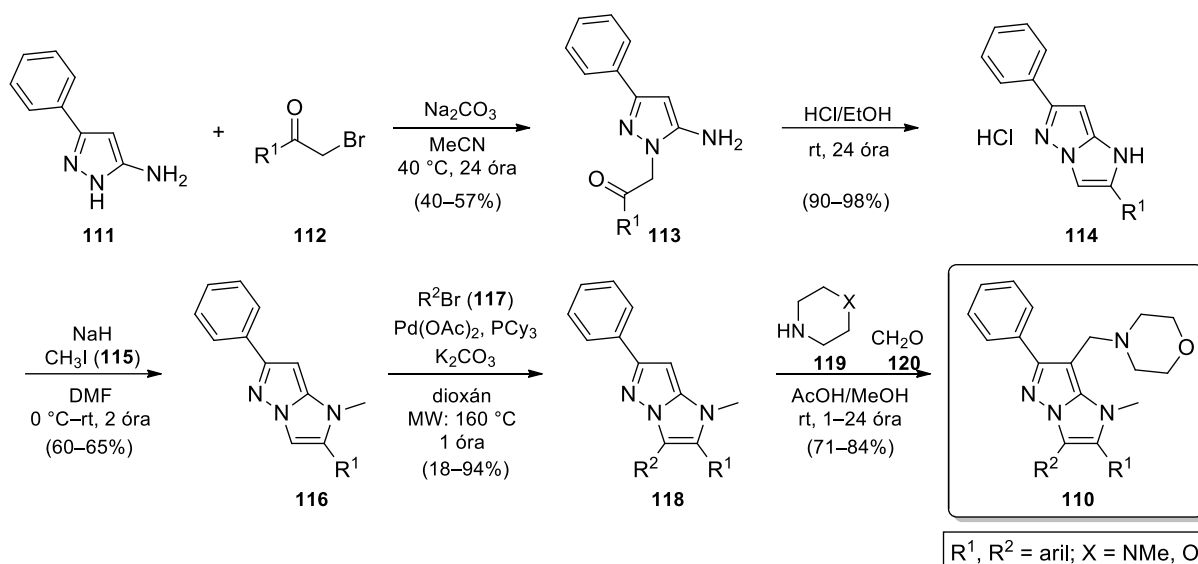
15. ábra. Imidazo[1,2-*b*]pirazolok előállítása GBB-reakcióval

Az imidazo[1,2-*b*]pirazolok antivirális,^{60,67} antibakteriális,^{66,68} illetve gyulladáscsökkentő^{69,70} potenciálját vizsgáló tanulmányok mellett mindössze négy szakirodalmi példa fókuszál az imidazo[1,2-*b*]pirazolok tumorelles hatására.^{61,65,71,72} Baviskar és kutatócsoportja GBB-reakcióval három **107** etilészter származékot állított elő, melyek közül két analóg ($R^1 = H, t\text{-Bu}$) topoizomeráz II α inhibítor aktivitást és HEK 293 humán embrionális vese sejtvonalon mérsékelt *in vitro* citotoxikus hatást mutatott ($LC_{50} = 15$ és $25 \mu M$) (16. ábra).⁶⁵ A C-7 helyzetben karbonitril funkciót hordozó **108** GBB-termékek potens Syk enzimgátló hatásuk révén ($IC_{50} \leq 0,5 \mu M$) bizonyulnak ígéretes vegyületcsaládnak.⁶¹ A **109** imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid származékok, melyet Wang 5-amino-3-(4-fenoxifenil)pirazol-4-karboxamid és 2-brómacetofenonok reakciójával képzett, jelentős Btk enzimgátló aktivitást mutatnak ($IC_{50} = 2,7\text{--}150 \text{ nM}$).⁷¹ Guillaumet és kutatócsoportja egy 39 tagból álló C-2/C-7 di- és C-2/C-3/C-7 triarilezett imidazo[1,2-*b*]pirazol vegyületkönyvtárat szintetizált, majd *in vitro* citotoxikus hatásukat különböző humán (A549, Hs683, U373, MCF7 és SKMEL28), valamint egér (B16F10) tumor sejtvonalakon tesztelte.⁷² A C-7 helyzetben *N*-morfolinometilén vagy *N*-piperazinometilén egységet tartalmazó **110** származékok az összes sejtvonalon jelentős potenciállal rendelkeztek ($IC_{50} = 0,8\text{--}10 \mu M$).



16. ábra. Tumorelles vonatkozású imidazo[1,2-*b*]pirazolok

Multisubsztituált imidazo[1,2-*b*]pirazolok a GBB-reakció mellett többlépéses lineáris szintézissel is előállíthatók, melyre egy kiváló példa a **110** vegyület szintézise (17. ábra).^{72–74} Guillaumet a **110** imidazo[1,2-*b*]pirazol vázrendszerét a **111** aminopirazol és **112** α -brómketon reakciójával nyert **113** *N*-alkilpirazol intramolekuláris kondenzációjával építette fel, majd ezt követően *N*-metilezés, Pd-katalizált C-arilezés, valamint Mannich-reakció révén jutott el a kívánt szubsztituáltságú **110** végtermékhez. A lineáris szintézis hátrányaként megjegyzendő, hogy az egyik diverzitási pont (R^1) az első lépésben került kialakításra.

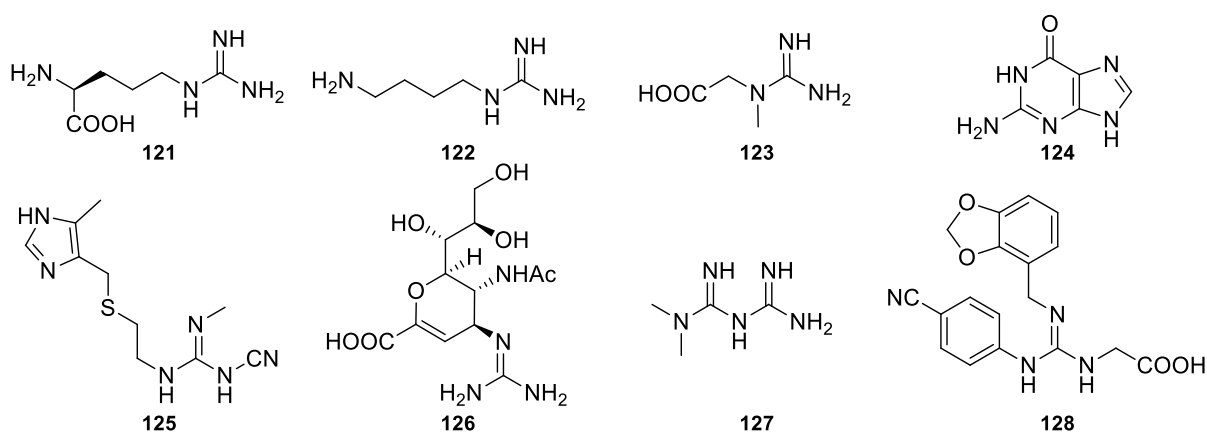


17. ábra. Imidazo[1,2-*b*]pirazolok többlépéses előállítása

Figyelembe véve az aminopirazolok GBB-reakcióinak véges irodalmi háttérét, valamint az imidazo[1,2-*b*]pirazol szerkezet várható biológiai aktivitását, indokoltnak tűnt egy új imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karbonitrilekből és -karboxamidokból álló molekulakönyvtár GBB-reakcióval történő felépítése és farmakológiai hatásának vizsgálata.

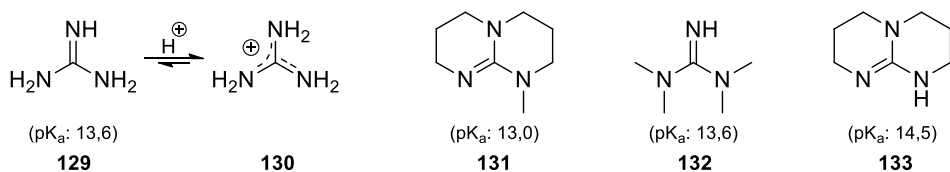
2.1.5. Guanidin származékok jelentősége és előállítása

A guanidin molekularész amellet, hogy olyan alapvető élettani funkciókat betöltő természetes szénvegyületek gyakori szerkezeti eleme, mint például az L-arginin (**121**), az agmatin (**122**), a kreatin (**123**) vagy a guanin (**124**), kiemelt jelentőségű a gyógyszerkutatás területén (18. ábra). A széles spektrumú biológiai hatást mutató nagyszámú guanidin származékok^{75–80} közé tartozik többek között a klinikai használatban lévő hisztamin H₂ receptor antagonistá Cimetidine (**125**), az antivirális Zanamivir (**126**) vagy a 2-es típusú diabetes kezelésére használt Metformin (**127**). Emellett guanidin motívumot tartalmaznak például a neurotoxikus saxitoxinok, a rovarölő hatású Imidacloprid vagy a mesterséges édesítőszer Lugduname (**128**).



18. ábra. Ismertebb természetes és szintetikus guanidin származékok

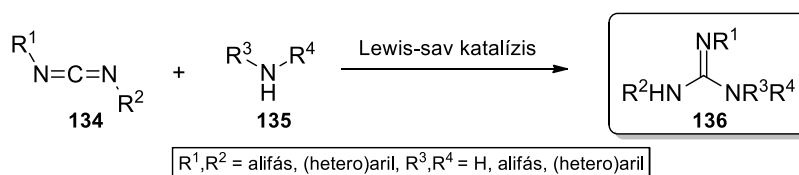
A guanidin a legerősebb szerves bázisok⁸¹ közé tartozik, mely a protonált formájának kiemelkedő stabilitásának következményeként két okra vezethető vissza: (1) a guanidínium kation pozitív töltése a trigonális szerkezetben elhelyezkedő három nitrogén atom között egyenletesen, delokalizált kötésrendszeren keresztül oszlik el; (2) a guanidínium kationt víz és más poláris oldószerek jól szolvatálják.^{82,83} A bázicitás alifás szubsztituensekkel növelhető; az MTBD (**131**), TMG (**132**) és TBD (**133**) alifás guanidin származékok gyakran alkalmazott erős bázisok (19. ábra).⁸¹ Hidrofób környezetben a guanidínium kation elektrosztatikus erők és hidrogénhidás kötések együttes eredményeként oxoanionokkal (például karboxilát, foszfát) erős kölcsönhatást alakít ki, ami a molekuláris felismerésben és a fehérjék harmadlagos szerkezetének belső sóhidak általi stabilizálásában játszik fontos szerepet.^{84,85}



19. ábra. Gyakran alkalmazott guanidin-bázisok (a pK_a a konjugált sav savi disszociációs állandója vízben)⁸⁶

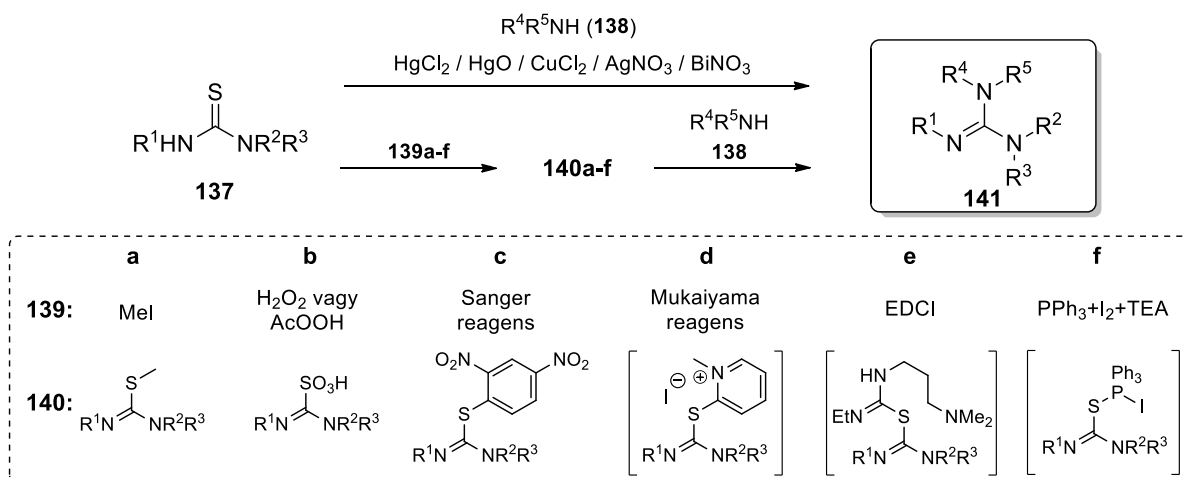
A szerves kémiai reakciók során a guanidinek legtöbbször Brønsted-bázis szerepet töltenek be. Nukleofil organokatalizátorként való alkalmazásuk újabb területnek számít; többek között aszimmetrikus és enantioszelektív aldol, Strecker, Baylis-Hilman, Horner-Emmons és Michael reakcióban bizonyultak hatékony katalizátornak.^{87–92} Preparatív kémiai jelentőségüket tovább erősíti, hogy a guanidinek számos heterociklusos, például pirimidin-, benzimidazol- vagy kinazolin-vázás vegyület prekursorai lehetnek.^{93–95}

A guanidin molekularész kialakítását célzó szintetikus módszerek túlnyomó részben karbodiimidek, tiokarbamidok vagy guanilálószerkezetek és aminok reakcióján, illetve a már meglévő guanidin struktúra derivatizálásán alapulnak.^{96–98} A guanidinszintézis egyik módja a **134** karbodiimidek és **135** aminok nukleofil addíciós reakciója (20. ábra). Az átalakulás additív nélkül kizárólag alifás aminokkal, erélyes körülmények között (>100 °C) megy végbe.⁹⁸ Aromás aminok addíciója karbodiimid-aktiválást igényel, melyhez változatos ritkaföld- és átmenetifém komplexeken^{99–105} túl fémorganikus vegyületek,^{106–108} valamint alumínium(III)-, ¹⁰⁶ cink(II)-¹⁰⁹ és vas(II)-sók¹¹⁰ használhatók. A reakcióban alifás és aromás karbodiimidek egyaránt alkalmazhatók.



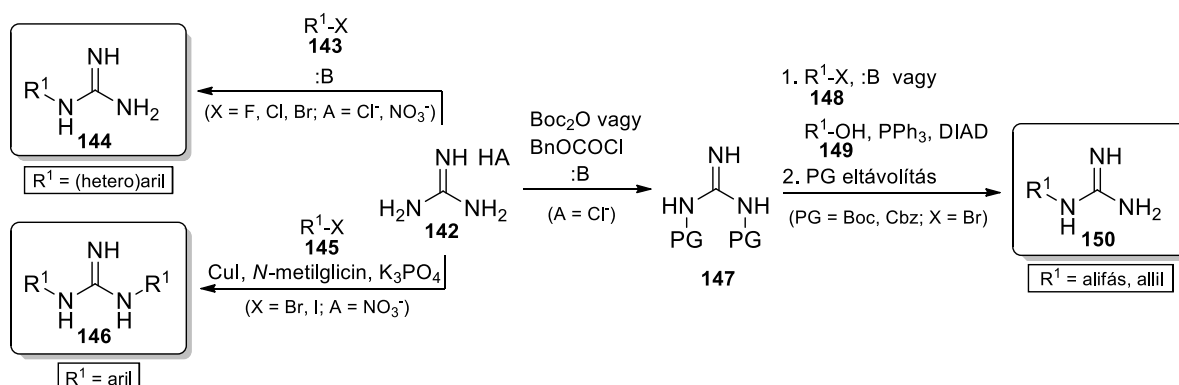
20. ábra. Guanidinek előállítása karbodiimidekből

A **137** tiokarbamidok **138** aminok jelenlétében sztöchiometrikus mennyiségű tiofil Lewis-sav (főként higany(II)-klorid vagy -oxid) által indukált deszulfurizációs reakcióban **141** guanidinekké alakíthatók (21. ábra).^{111–115} Az egy lépéses módszer legfőbb hátránya a toxikus higany-sók alkalmazása, melynek mellőzésére alternatív tiokarbamid-aktiválási protokollok kerültek kifejlesztésre. Gyakori eljárás a **140a** S-metil-izotiókarbamid képzése, mely az izolálást követően aminok nukleofil szubsztitúciójával tiofil fémsó hozzáadása nélkül vezethet a **140** termékhez.^{97,116} A tiokarbonil-csoport reaktivitása emellett S-oxidációval (**140b**)^{117–119} vagy Sanger-reagens (1-F-2,4-di-NO₂-C₆H₃) révén S-arilezéssel (**140c**)^{120,121} is fokozható. Mukaiyama-reagens (2-klór-1-metilpiridínium-jodid),¹²² EDCI kapcsolószer^{123–125} vagy PPh₃/I₂/TEA rendszer¹²⁶ alkalmazásával az aktiválás és az azt követő szubsztitúciós lépés a megfelelő **140** intermedier izolálása nélkül, egy edényben végezhető el. Érdemes kiemelni, hogy a tiokarbamid reakciókészsége elektronvonzó Boc- és Cbz-védőcsoportokkal (R¹ és/vagy R²) tovább növelhető.



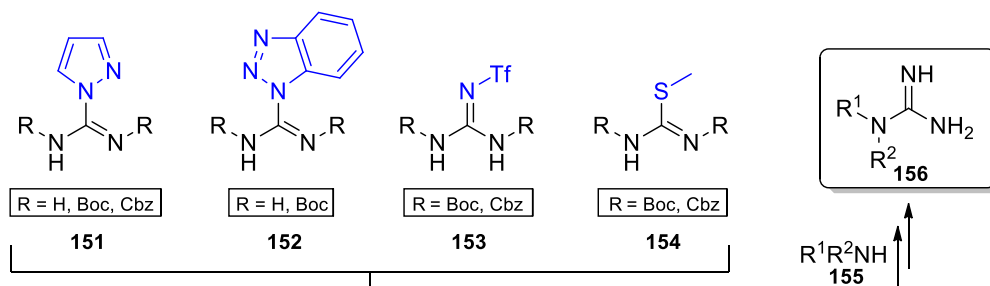
21. ábra. Guanidinek előállítása tiokarbamidból

A guanidin (**142**) derivatizálására korlátolt szintetikus eszköztár vehető igénybe, mely feltételezhetően a guanidin gyenge nukleofil karakterére vezethető vissza; a szakirodalomban túlnyomórészt *N*-acilezésen alapuló példák találhatók. Az *N*-acilezésen túl a guanidin aromás nukleofil szubsztitúcióra hajlamos heterociklusos vegyületekkel vagy benzol származékokkal erős bázis jelenlétében *N*-arilezhető (22. ábra).¹²⁷ A keletkező **144** termék további szubsztitúciós reakcióban nem vesz részt, a **146** *N,N'*-diarilguanidin képzésére módosított Ullmann-reakció áll rendelkezésre.¹²⁸ Alifás származékok guanidinból közvetett módon állíthatók elő;^{129–132} a szintézisút első lépése a Boc- vagy Cbz-védőcsoport kialakítása és a **147** vegyület izolálása, melyet a **148** alifás brómvegyület, vagy Mitsunobu körülmények között a **149** alkohol szubsztitúciós reakciója követ. A könnyebben deprotonálható karbamát-védett nitrogéneken végbemenő származékképzést követően a **147** védőcsoportjának eltávolítása vezet a monoszubsztituált **150** guanidinhez.



22. ábra. A guanidin arilezése és alkilezése

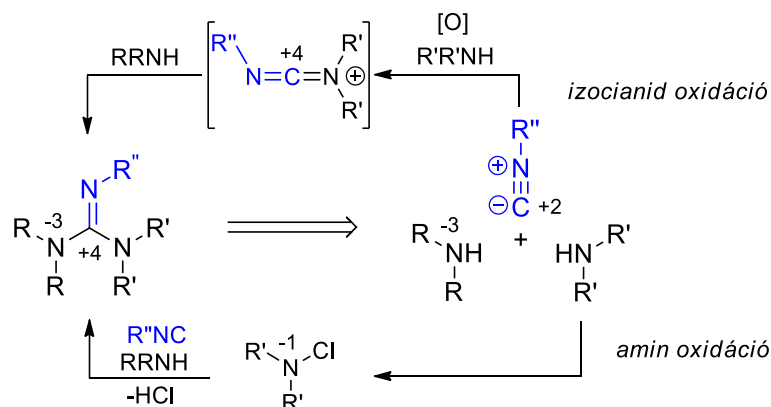
Az *N*-arilezés vagy *N*-alkilezés során alkalmazható **143**, **145**, **148** halogénvegyületek (vagy a **149** alkoholok) száma és diverzitása viszonylag korlátozott. Változatosabb szubsztitúciós mintázatú *N*-szubsztituált guanidinek szintézise a kereskedelmi forgalomban elérhető **151–154** guanilálószer alkalmazásával érhető el (23. ábra).^{133–136} Az adott guanilálószer pirazol, benzotriazol, trifluormetánszulfonsav-amid vagy metiltio molekularészének **155** alifás vagy (hetero)aromás *primer* vagy *szekunder* aminokra történő cserélésével a **156** guanidinek enyhe reakciókörülmények között állíthatók elő.



23. ábra. *N*-szubsztituált guanidinek előállítása guanilálószerből

2.1.6. Izocianid alapú guanidinszintézis

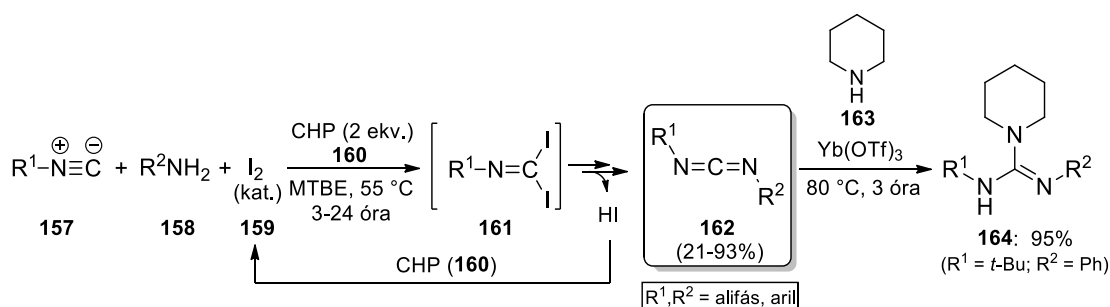
Guanidinek a hagyományos módszereken túl izocianidok és aminok felhasználásával is előállíthatók, amennyiben az izocianid vagy az egyik amin komponens oxidációjával a reakciójukhoz szükséges megfelelő oxidációs állapot biztosított (24. ábra). A szakirodalomban hat izocianid alapú guanidin szintézismódszer ismert, melyek mindegyike kizárólag *N,N,N'*-szubsztituált guanidinek előállítását teszi lehetővé.^{137–143}



24. ábra. Guanidinek izocianid alapú előállításának általános stratégiái

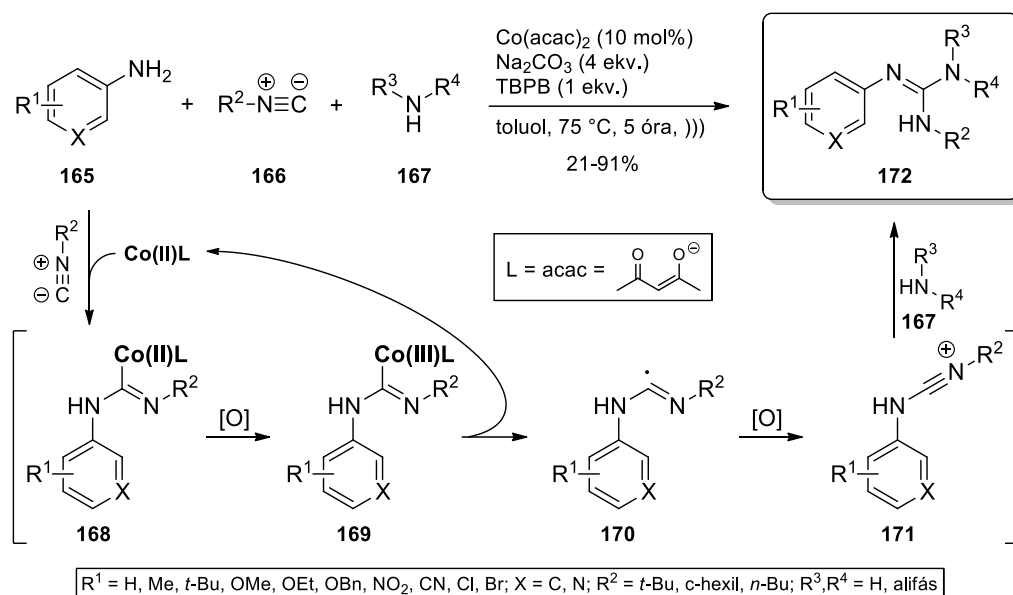
A Zhu és kutatócsoportja által kifejlesztett módszer az izocianidok és halogének α -addíciós reakcióján¹⁴⁴ alapul; alifás, illetve aromás **157** izocianidokból és **158** *primer*

aminokból jód/kumol-hidroperoxid (CHP) rendszer segítségével a korábban ismert **161** dijódiszocianid intermediereken keresztül a **162** karbodiimideket állították elő (25. ábra).¹³⁷ A reakció során az izocianidot a katalitikus mennyiségben alkalmazott elemi jód oxidálja, míg a peroxid reagens (CHP) az eliminálódó hidrogén-jodid oxidálásával és elvonásával egyrészt a katalitikus ciklus létrejöttét, másrészt a karbodiimid-képződés folyamatának egyirányúságát biztosítja. A közlemény ugyan karbodiimidek előállítására fókuszál, azonban a módszer további alkalmazhatóságát demonstrálva az egyik terméket piperidinnel a **164** guanidinné alakították. Megemlítendő, hogy karbodiimidek azidok és izocianidok Pd-katalizált keresztkapcsolásával is előállíthatók.¹³⁸



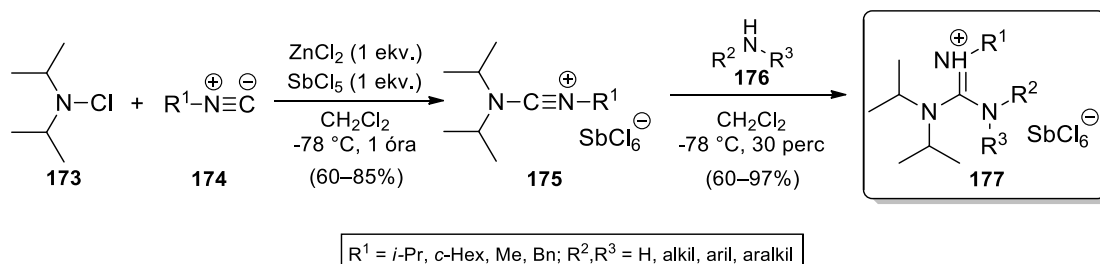
25. ábra. Guanidinszintézis izocianidok jód-katalizált oxidációján keresztül

N,N',N''-multiszubsztituált guanidinek előállítására Zhu a fent ismertetett eljárás mellett egy kobalt(II) katalizált, izocianidokból és aminokból kiinduló egyedényes egy lépéses eljárást is kidolgozott (26. ábra).¹³⁹ A reakcióban kizárólag a **165** primer anilin vagy piridin származékok és **167** primer/szekunder alifás aminok kombinációja alkalmazható, ami az elérhető diverzitást nagymértékben korlátozza. A szerzők a **165** és **167** amin komponensek eltérő karakterének szükségességét a reakció mechanizmusával magyarázták; az izocianid kobalt(II) komplexe és a **165** amin reakciójából elsőként a **168** karbén komplex jön létre, mely feltételezhetően csak aromás amin esetén stabilis. Ezt követően az oxidálószer (TBPB: *tert*-butil-peroxi-benzoát) jelenlétében a **169** kobalt(III) köztitermék alakul ki, melyből homolitikus hasadással a **170** imidoil gyök, valamint – a katalitikus ciklust biztosítva – a kiindulási kobalt(II) só keletkezik. Végül egy újabb oxidatív lépés után a reaktívabb **167** alifás amin **171** nitrílium ionra történő nukleofil addíciója, majd tautomerizáció és deprotonálódás vezet a **172** végtermékhez. További hátrányként megjegyzendő, hogy aromás izocianidok a reakcióban nem alkalmazhatók.



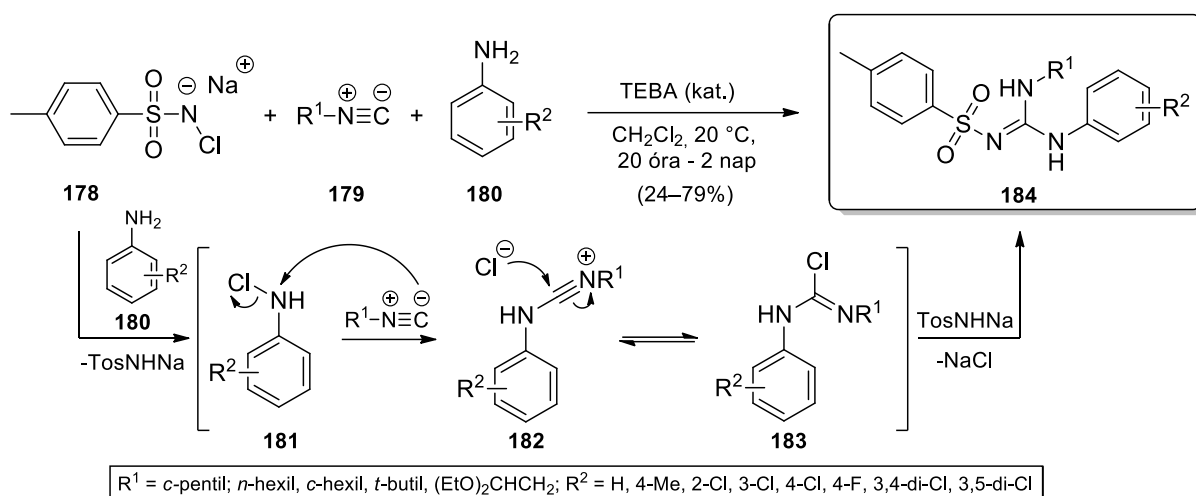
26. ábra. Guanidinek kobalt(II)-katalizált előállítás izocianidokból és aminokból

Az előbb ismertetett szintetikus stratégiákkal ellentétben az izocianid alapú guanidinszintézis az egyik kiindulási amin komponens oxidációján vagy oxidált származékának alkalmazásán is alapulhat. Jochims és kutatócsoportja a **173** *N*-klór-diizopropilamint **174** izocianidokkal reagáltatva sztöchiometrikus mennyiségű antimon(V)-pentaklorid és cink(II)-klorid jelenlétében a **175** ciánamidium hexakloroantimonát köztitermékeket állították elő, melyeket az izolálást követően különböző *szekunder* aminok addíciónaltatásával a **177** guanidínium-hexakloroantimonát sókká alakítottak (27. ábra).¹⁴⁰ A nehezen kezelhető antimon(V)-pentaklorid feltételezhetően a **175** intermedier képződéséhez vezető konszekutív egyensúlyi elemi lépések eltolódását biztosítja, míg a cink(II)-klorid stabilis komplex kialakulása révén az izocianid polimerizációját gátolja. Érdekesség, hogy az alacsony hőmérsékletet (-78 °C) igénylő kísérletek során csak *primer* és *szekunder* alifás izocianidok vezettek guanidin termékhez; *terc*-butil-izocianid alkalmazásakor a **175** intermedier keletkezése helyett *N,N*-diizopropil-ciánamid és *terc*-butil-klorid képződését tapasztalták.



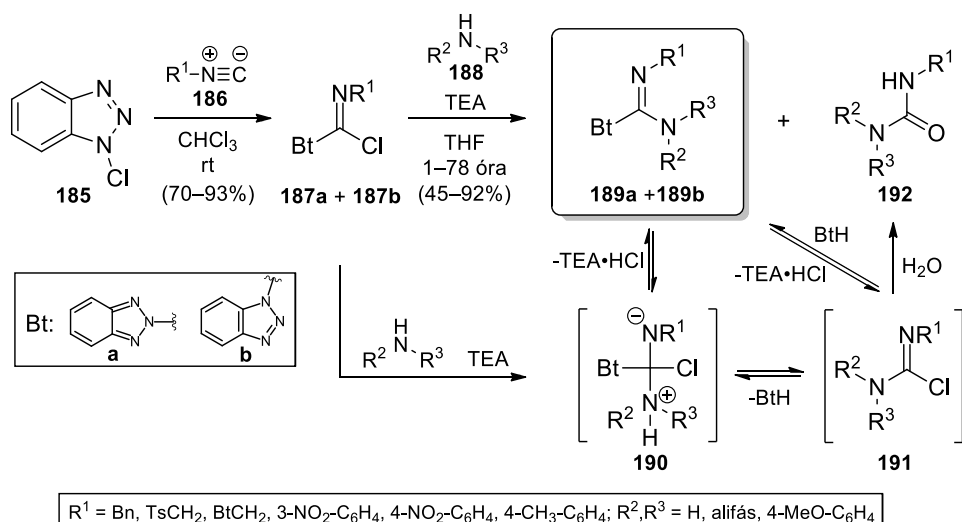
27. ábra. Guanidínium-hexakloroantimonát sók izocianid alapú előállítása

Bossio egyedényes eljárással *N*-klór-*p*-toluolszulfonsav-amid nátrium sójából (**178**, Klóramin T), **179** alifás izocianidokból és **180** anilin származékokból kiindulva a **184** *N*-tozilguanidineket állította elő (28. ábra).^{141,142} A fázistranszfer (TEBA) katalizált reakció javasolt mechanizmusa szerint az izocianid *N*-elektrofil partnereként a **181** *N*-klór-arilamin származék szolgál, mely a **180** amin és Klóramin T interakciójából jön létre. Az izocianid addíciója a **182** intermediereken keresztül a **183** adduktot eredményezi, melyből a tozilamid nátrium sójával végbemenő nukleofil szubsztitúciós folyamat vezet a **184** végtermékhez. Megjegyzendő, hogy a reakcióban alifás aminok nem alkalmazhatók, melyet a szerzők az adott amin sikertelen *N*-klórozásával indokoltak.



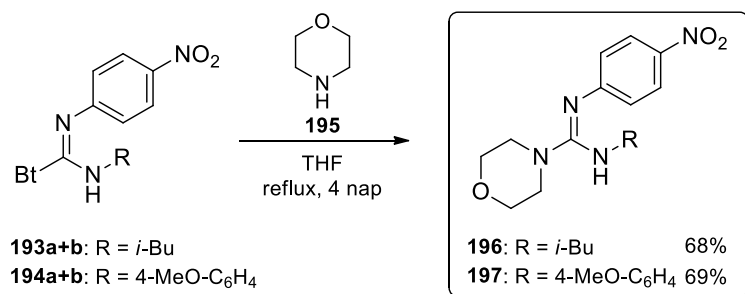
28. ábra. *N*-tozilguanidinek izocianid alapú előállítása

Katritzky és kutatócsoportja elektrofil aminforrásként *N*-klórbenztriazolt (**185**) választva egy újszerű izocianid alapú, kétlépéses guanidinszintézist dolgozott ki (29. ábra).¹⁴³ Elsőként *N*-klórbenztriazol és izocianidok reakciójával a **187a** és **187b** α -adduktokat képezték, melyeket 1:1 arányú regioizomer keverékként, jó hozammal (70–93%) izoláltak. Ezt követően a **187** regioizomer keverék és a **188** amin nukleofil szubsztitúciós reakciójával a **189a** és **189b** *N*-benztriazolo-guanidineket alakították ki. A távozó sósav semlegesítésére sztöchiometrikus mennyiségű trietilamint alkalmaztak. A közepes-jó hozammal (45–92%), 1–78 óra alatt lejátszódó reakciókat a **192** karbamid melléktermék képződése kísérte, mely feltételezhetően a **190** intermedierekből benztriazol eliminálódásával keletkező **191** átmeneti terméken keresztül az oldószerben jelen lévő víz révén képződhetett. Érdeemes megjegyezni, hogy a reakciókörülmények egy részét a szerzők nem ismertették, alifás izocianidokkal és – egy példától (R²=4-MeO-C₆H₄, R³=H) eltekintve – aromás aminokkal kísérletek nem történtek, valamint a reakciók sok esetben kizárólag a **192** karbamidot eredményezték.



29. ábra. *N*-benzotriazolo-guanidinek izocianid alapú előállítása

Nagyobb diverzitású guanidinek előállítási lehetőségét vizsgálva a szerzők kísérletet tettek a benzotriazol funkció aminra történő cserélésére (30. ábra). A nukleofil szubsztitúció elősegítéséként a **193** és **194** elektronszívó csoporttal (4-NO₂-C₆H₄) szubsztituált *N*-benzotriazolo-guanidineket az erős nukleofil morfolinnal reagáltatták, azonban a **196** és **197** *N,N',N''*-multiszubsztituált guanidinek képzése ennek ellenére is reflux hőmérsékletet és négy nap reakcióidőt igényelt.

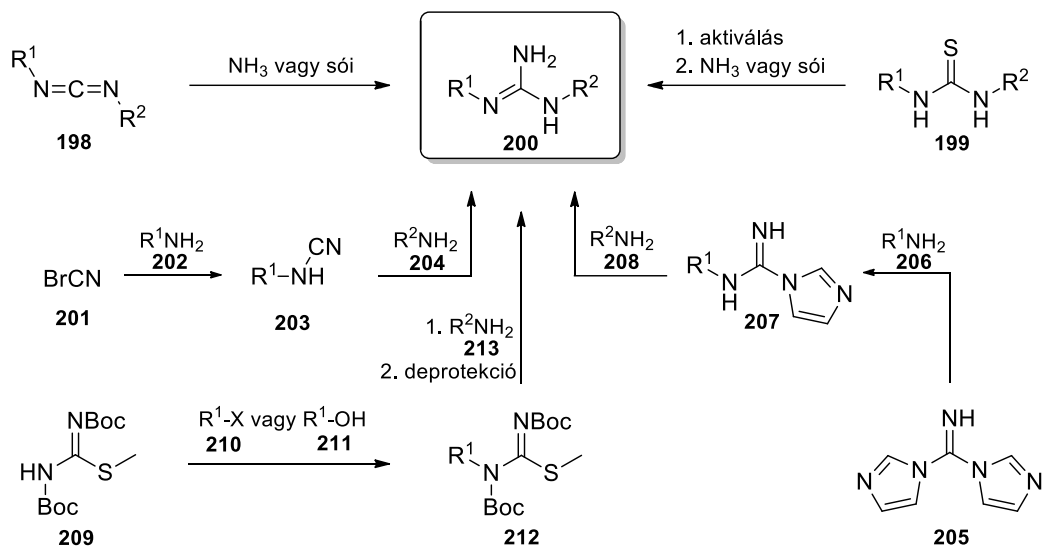


30. ábra. *N*-benzotriazolo-guanidinek továbbalakíthatósága

Fontos kiemelni, hogy a fent tárgyalt izocianid alapú szintézisek kizárólag *N,N',N''*-multiszubsztituált guanidinek előállítását teszik lehetővé, *N,N'*-diszubsztituált származékok izocianid alapú képzése nem ismert.

2.1.7. *N,N'*-diszubsztituált guanidinek előállítása

N,N'-diszubsztituált guanidinekhez egyfelől a korábban ismertetett karbodiimidekből és tiokarbamidokból kiinduló klasszikus módszerek adaptálásával, másfelől specifikusan erre a célra kifejlesztett szintetikus módszerek révén lehet eljutni, melyek általános reakciósémáit a 31. ábra összegzi.



31. ábra. *N,N'*-diszubsztituált guanidinek leggyakoribb szintézismódszerei

A **200** *N,N'*-diszubsztituált guanidin a **198** karbodiimidből ammónia vagy ammónium-só (ammónium-klorid vagy ammónium-karbonát) addíciójával, a karbodiimid elektrofilitásától függően többnyire hosszú reakcióidő alatt (1–2 nap) és/vagy magas reakcióhőmérsékleten állítható elő.^{145–147} A **199** tiokarbamid a korábban már részletezett aktiválási protokollok (például *S*-metilezés, *S*-oxidáció, kapcsolószeres vagy tiofil sók használata, stb.) alkalmazását követően – melyek egy része a **198** karbodiimid képződéséhez vezet – ammóniaforrás jelenlétében *N,N'*-diszubsztituált guanidinné konvertálható.^{148–150} A csökkent elektronsűrűséggel rendelkező aril, acil vagy Boc/Cbz szubsztituált tiokarbamidok fokozottabb reaktivitással rendelkeznek, míg alifás származékok erélyesebb reakciókörülményeket igényelhetnek.

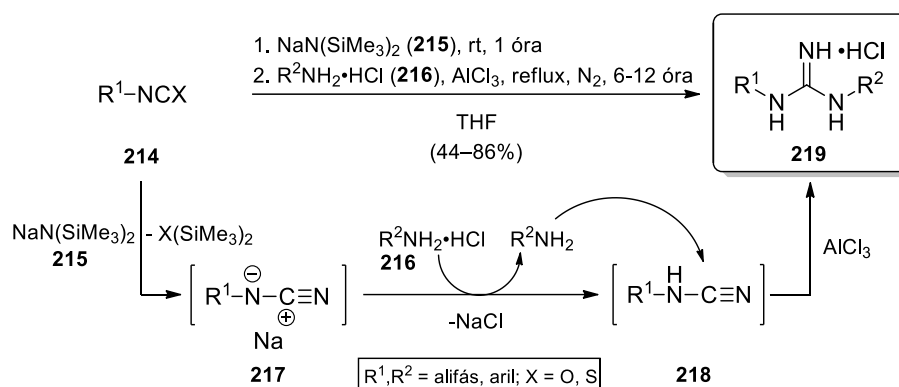
A **198** és **199** prekursorok hozzáférhetőségétől függően egy adott **200** guanidin előállítása további szintézislépéseket igényelhet. Azok a módszerek, melyek két amin komponens beépülésén alapulnak, változatosabb szubsztituens-mintázat könnyebb kialakítását teszik lehetővé. Gyakran alkalmazott stratégia a **203** ciánamid képzése, mely brómcian (**201**) és *primer* alifás vagy aromás amin nukleofil szubsztitúciós reakciójával enyhe körülmények

között (-20–25 °C) rendszerint néhány óra alatt végbemegy.^{151–155} A ciánamid izolálását követően érélyes reakciókörülmények (>100 °C) mellett egy újabb amin molekula nukleofil addíciója szolgáltatja a **200** guanidin terméket.^{151–155} Az addíciós lépés elősegítésére, a ciánamid reaktivitásának növelésére ekvimoláris Brønsted-sav (gyakran sósav) alkalmazható.

A di-(imidazol-1-il)-metánimin (**205**) imidazolil-csoportjait két egymást követő lépésben *primer* aminokra cserélve a toxikus brómcián alkalmazását mellőzve juthatunk *N,N'*-diszubsztituált guanidinhez.^{156–159} Az első nukleofil szubsztitúció szobahőmérsékleten, aromás és alifás aminokkal egyaránt végbemegy, azonban a heteroaromás gyűrű cseréjét követően a guanidin szénatomjának elektrofil karaktere, így reaktivitása lecsökken. A **207** termék – mely lényegében a **203** ciánamid szintetikus ekvivalense – további nukleofil szubsztitúciós reakcióban csak magasabb hőmérsékleten (55–120 °C) vesz részt. Az előállítható **200** guanidinek diverzitását jelentősen meghatározza, hogy a második lépésben *primer* aminként szinte kizárólag alifás vegyületek alkalmazhatók. Erős nukleofil reakciópartner hiányában (például anilin származékok esetében) a **207** termék imidazol eliminációja mellett ciánamiddá alakulhat, melyből trimerizációval 1,3,5-triazin képződhet.¹⁵⁷

N,N'-diszubsztituált guanidin a **209** izotiokarbamid *N*-funkcionalizálásával, majd a metiltio-csoportjának aminra cserélésével is előállítható. A **209** guanilálószer NH funkciója alkil- vagy alil-halogenidekkel^{160–162} erős bázis jelenlétében, vagy alkoholokkal^{163,164} Mitsunobu-reakcióval szubsztituálható; *N*-arilezett származékhoz vezető reakció nem ismert. Az aminnal történő nukleofil szubsztitúciót követően a Boc-védőcsoport savas hidrolízise vezet a **200** guanidinhez.

A konvencionális megközelítéseken túl elegáns példaként szolgál a Chen és kutatócsoportja által kidolgozott izo(tio)cianát alapú egyedényes, kétlépéses eljárás (32. ábra).¹⁶⁵ A protokoll első lépésében a **214** izocianát vagy izotiocianát és nátrium-hexametil-diszilazán (**215**) reakciójában a **217** ciánamid só jön létre, amit a megfelelő **216** amin-hidroklorid hozzáadása követ. Az így létrejövő **218** intermedier a semleges amin komponenssel végbemenő Lewis-sav katalizált nukleofil addíciós reakcióban a **219** *N,N'*-diszubsztituált guanidineket eredményezi. A módszer előnye, hogy a kiindulási vegyületek tekintetében aromás és alifás izo(tio)cianátok és aminok egyaránt alkalmazhatók, érdekessége pedig az intermedier **218** ciánamid képzésének új fajta megközelítése.

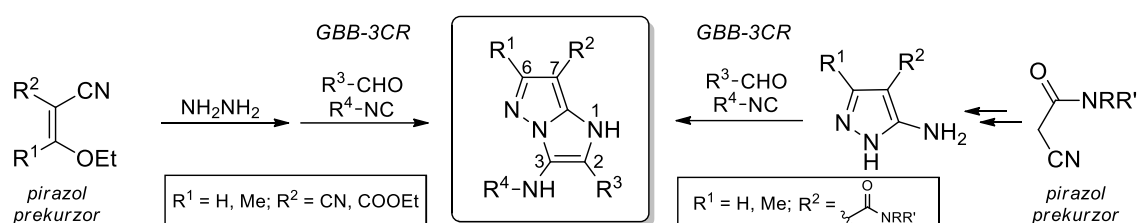


32. ábra. *N,N'*-diszubsztituált guanidinek előállítása izocianátokból vagy izotiocianátokból

Figyelembe véve, hogy az *N,N'*-diszubsztituált guanidinek előállítását célzó ismert módszerek (1) egyike sem izocianid alapú, illetve a termékek sok esetben csak (2) erélyes reakciókörülmények között, (3) több lépésben, (4) korlátolt szubsztituens-mintázattal érhetők el, indokoltnak tűnt egy olyan új típusú izocianid alapú egyedényes szintézismódszer kidolgozása, mely enyhe reakciókörülmények között aromás és alifás karakterű kiindulási komponensek tetszőleges kombinációjú alkalmazásával változatos *N,N'*-diszubsztituált guanidineket szolgáltatathat.

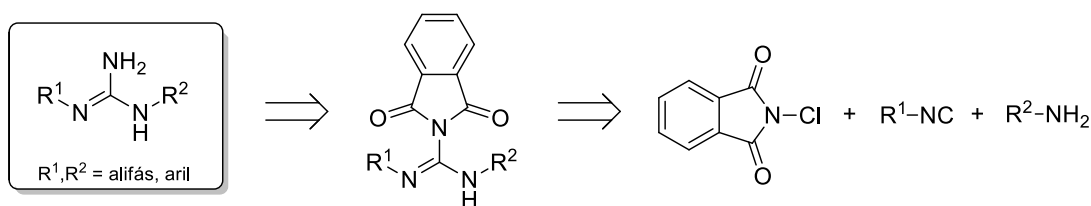
2.2. Célkitűzés

Az irodalmi előzmények ismeretében doktori munkám egyik fő célja új, várhatóan tumorellenes hatású imidazo[1,2-*b*]pirazolok GBB-reakción alapuló szintézise volt (33. ábra). Munkánk során 7-es helyzetben (R^2) karbonitril-, etoxikarbonil-, valamint karboxamid-csoportokkal szubsztituált imidazo[1,2-*b*]pirazolokból álló vegyületkönyvtárakat terveztünk felépíteni. A karbonitril és etilészter származékok szintézisére egy új szekvenciális egyedényes, kétlépes eljárást kívántunk kidolgozni (módszerfejlesztés és optimalizálás). Az Avidin Kft.-vel együttműködve további célunk volt az előállított imidazo[1,2-*b*]pirazolok *in vitro* citotoxikus hatásának vizsgálata különböző humán és egér tumorsejtvonalakon.



33. ábra. Az imidazo[1,2-*b*]pirazolok tervezett szintézise

Doktori munkám másik fő célja egy *N,N'*-diszubsztituált guanidinek előállítását célzó új típusú, izocianid alapú, szekvenciális egyedényes szintézismódszer kifejlesztése volt. A guanidin szerkezet kialakítását *N*-klórtfalimid, izocianidok és aminok felhasználásával, az irodalomban eddig ismeretlen reakcióval terveztük megvalósítani (34. ábra). Olyan módszer kidolgozására és optimalizálására törekedtünk, mellyel alifás-alifás, aril-aril és alifás-aril szubsztituens-mintázat (R^1 , R^2) egyaránt, tetszőlegesen kialakítható.



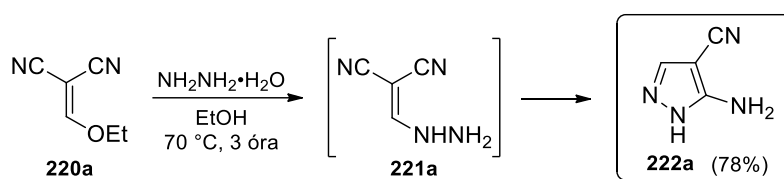
34. ábra. *N,N'*-diszubsztituált guanidinek tervezett új típusú szintézise

További célunk volt az előállított vegyületek szerkezetének nagyműszeres analitikai módszerekkel (NMR, MS) alátámasztott meghatározása.

2.3. Kísérleti eredmények tárgyalása

2.3.1. Imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karbonitrilek szintézise [166]

Kísérleti munkánk első részében az 5-aminopirazol-4-karbonitril (**222a**), *p*-tolualdehid (**223a**) és *tert*-butil-izocianid (**224a**) GBB-reakcióját tanulmányoztuk. A kiindulási **222a** aminopirazol előállítását etoximetilidén-malononitril (**220a**) és hidrazin-monohidrát gyűrűzárási reakciójával valósítottuk meg (35. ábra).^{167,168} A teljes átalakulás etanolban 70 °C-on 3 óra alatt ment végbe, a terméket oszlopkromatográfiás tisztítás után 78% hozammal nyertük.

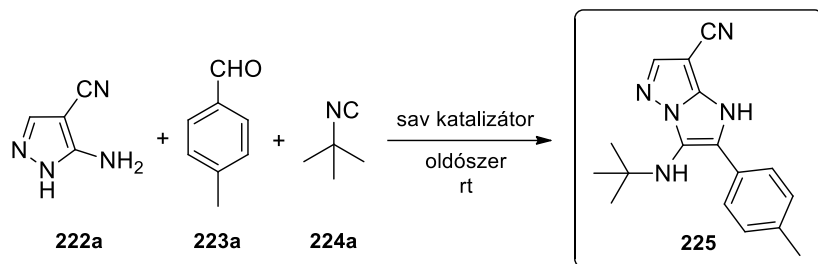


35. ábra. A kiindulási 5-aminopirazol-4-karbonitril előállítása

Az első kísérletet etanolban, szobahőmérsékleten, a GBB-3CR gyakori Brønsted-sav katalizátorával, perklórsavval (20 mol%) végeztük (1. táblázat, 1. kísérlet). Néhány perc elteltével intenzív hőfejlődés mellett csapadékkiválást észleltünk; 15 perc reakcióidő követően a szakirodalmi előzmények ismeretében meglepő módon a vékonyréteg-kromatográfiás (VRK) analízis az aminopirazol teljes konverzióját jelezte. A szűrt, egységes csapadék szerkezetigazolása (^1H -NMR, ^{13}C -NMR, 2D NMR technikák, MS) a várt **225** GBB termék keletkezését igazolta. A szerkezetigazolást követően a reakciókörülmények változtatásával (katalizátor, majd oldószer) a modellreakció optimalizálását végeztük el (1. táblázat). A GBB-3CR gyakori promóterei közül trifluorecetsav (TFA) alkalmazása bizonyult a leghatékonyabbnak, mely etanolban 74% izolált hozammal eredményezte a **225** végterméket (1. táblázat, 1–6 kísérlet). A tesztelt Brønsted- és Lewis-savak a reakcióidőre jelentős hatást nem gyakoroltak; 15 perc alatt minden esetben az aminopirazol teljes átalakulását tapasztaltuk. Ezzel szemben katalizátor hiányában termékképződést 72 óra elteltével sem detektáltunk (1. táblázat, 7. kísérlet). Ezt követően az oldószer modellreakcióra gyakorolt hatását tanulmányoztuk, 20 mol% TFA alkalmazása mellett (1. táblázat, 8–15. kísérlet). Protikus és aprotikus poláris oldószerek esetén jelentős oldószerhatást nem tapasztaltunk (1. táblázat, 11–15. kísérlet), azonban diklórmetánban az aminopirazol teljes átalakulása 20 óra reakcióidőt igényelt (1. táblázat, 9. kísérlet). A legmagasabb termelést (79%) EtOH/víz elegy (1/1) alkalmazásakor érték el (1. táblázat, 15. kísérlet). A TFA mennyiségét csökkentve arányosan

növekvő reakcióidőt, illetve csökkenő hozamot figyeltünk meg, így az optimális katalizátormennyiséget 20 mol%-ban állapítottuk meg (1. táblázat, 16–19. kísérlet). Figyelembe véve az elért magas hozamot és a rövid reakcióidőt, a hőmérsékletet nem változtattuk.

1. táblázat. 5-aminopirazol-4-karbonitrilből (**222a**) kiinduló GBB-3CR körülményeinek optimalizálása



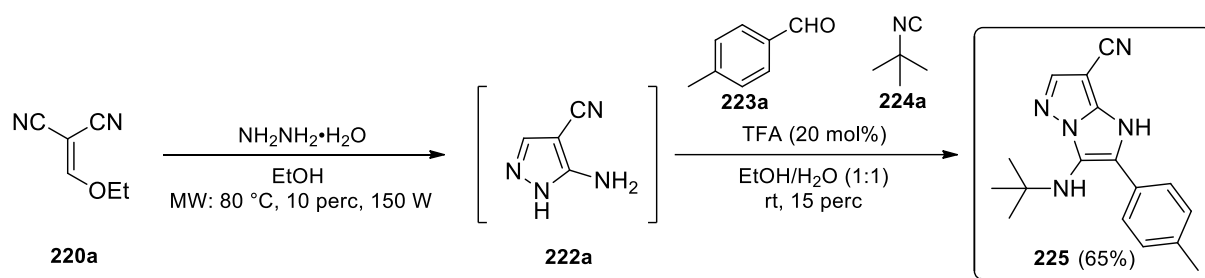
Kísérlet	Katalizátor	Kat. mennyiség (mol%)	Oldószer	Reakcióidő	Hozam (%)
1	HClO ₄	20	EtOH	15 perc	59 ^a
2	In(OTf) ₃	20	EtOH	15 perc	61 ^a
3	InCl ₃	20	EtOH	15 perc	67 ^a
4	TMSCl	20	EtOH	15 perc	64 ^a
5	TsOH·H ₂ O	20	EtOH	15 perc	52 ^a
6	TFA	20	EtOH	15 perc	74 ^a
7	–	–	EtOH	> 72 óra	0
8	TFA	20	CH ₂ Cl ₂	15 perc	35 ^b
9	TFA	20	CH ₂ Cl ₂	20 óra	59 ^a
10	TFA	20	CH ₂ Cl ₂ /MeOH=1/1	15 perc	68 ^a
11	TFA	20	MeCN	15 perc	68 ^a
12	TFA	20	THF	15 perc	74 ^a
13	TFA	20	MeOH	15 perc	71 ^a
14	TFA	20	H ₂ O	15 perc	63 ^b
15	TFA	20	EtOH/H ₂ O=1/1	15 perc	79 ^a
16	TFA	10	EtOH/H ₂ O=1/1	25 perc	76 ^a
17	TFA	5	EtOH/H ₂ O=1/1	1 óra	75 ^a
18	TFA	2	EtOH/H ₂ O=1/1	20 óra	62 ^a
19	TFA	1	EtOH/H ₂ O=1/1	36 óra	46 ^a

Reakciókörülmények: **222a** (0,50 mmol); **223a** (0,55 mmol), **224a** (0,55 mmol), oldószer (1 ml), rt.

^[a] Izolált hozam egyszerű szűrést követően.

^[b] Izolált hozam oszlopkromatográfiás tisztítást követően.

Az optimális reakcióparaméterek ismeretében kísérletet tettünk a **225** imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karbonitril etoximetilidén-malononitrilből (**220a**) kiinduló szekvenciális egyedényes szintézisére (36. ábra). Az aminopirazol-képződés reakcióidejének csökkentése érdekében az első lépés során mikrohullámú besugárzást (max. 150 W) alkalmaztunk; EtOH/víz elegyben (1/1) 80 °C-on, 10 perc alatt teljes konverziót, ugyanakkor komplex reakcióelegy keletkezését tapasztaltuk, feltehetően a víz jelenléte miatt. A kísérletet abszolút EtOH-ban megismételve a gyűrűzárt **222a** intermediér egységes termékként képződött. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtve, majd a nyers elegyhez megfelelő mennyiségű vizet, **223a** aldehidet, **224a** izocianidot és TFA katalizátort hozzáadva a GBB-3CR 65%-os izolált összhozammal eredményezte a **225** terméket.

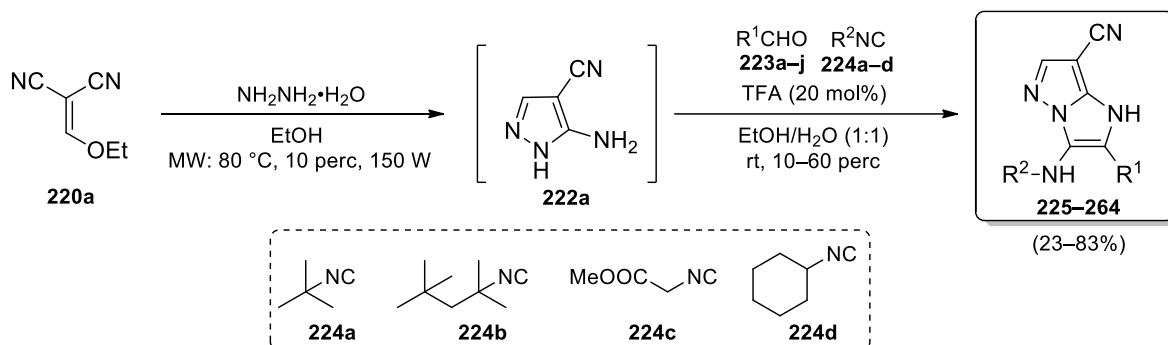


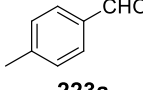
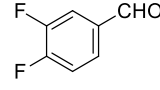
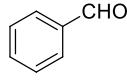
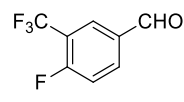
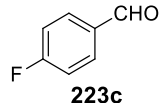
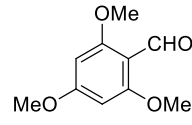
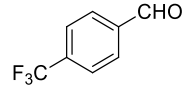
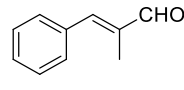
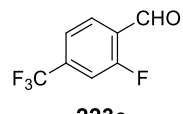
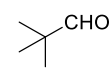
36. ábra. A **225** imidazo[1,2-*b*]pirazol szekvenciális egyedényes előállítása

Az általunk kifejlesztett szekvenciális egyedényes módszerrel egy 40 tagból álló imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karbonitril molekulakönyvtárát szintetizáltunk (2. táblázat). A reakció aldehid komponenseként elektronküldő és elektronszívó csoportokkal szubsztituált **223a–h** benzaldehideket, **223i** fahéjaldehid származékot, valamint alifás aldehidek egy reprezentatív példaként pivalaldehidet (**223j**) használtunk fel, melyeket *tert*-butil- (**224a**), *tert*-oktil- (**224b**) és ciklohexil-izocianiddal (**224d**), valamint metil-izocianoacetáttal (**224c**) kombináltunk. A **222** aminopirazol intermediér *in situ* képzését követő GBB reakciólépés szobahőmérsékleten minden esetben 1 óra alatt végbement. A **225–260** GBB termékek izolálása egyszerű szűrést igényelt, míg a **261–264** analógok esetében oszlopkromatográfiás tisztítás volt indokolt. A kísérletek során jelentős szubsztituenshatást nem tapasztaltunk. A karbonil komponens tekintetében az elektronküldő **223a** *p*-metil- vagy **223h** 2,4,6-trimetoxi-, illetve az elektronszívó **223c** *p*-fluor- vagy **223d** *p*-trifluormetil-csoporttal szubsztituált aromás aldehidek a benzaldehydhez (**223b**) hasonló (35–83%), míg az elektronszívó csoportokkal diszubsztituált **223e–g** származékok alacsonyabb hozamokat (23–59%) eredményeztek. Alifás pivalaldehiddel (**223j**) közepes, 40–50%-os termeléseket értünk el, mely feltételezhetően a reakció során keletkező imin instabilitására vezethető vissza. Metil-izocianoacetát (**224c**) alkalmazásakor rendszerint jelentősebb mértékű melléktermék-képződést és alacsonyabb

izolált termeléseket tapasztaltunk, mely feltehetőleg az izocianid reaktív α -metilénecsoportja által indukált mellékreakcióknak és/vagy oxidált GBB termék keletkezésének (a 13. ábrán ismertetett szerkezetekhez analóg módon) köszönhető. A melléktermékeket a reakcióelegyből nem izoláltuk.

2. táblázat. Az imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karbonitril molekulakönyvtár szintézise



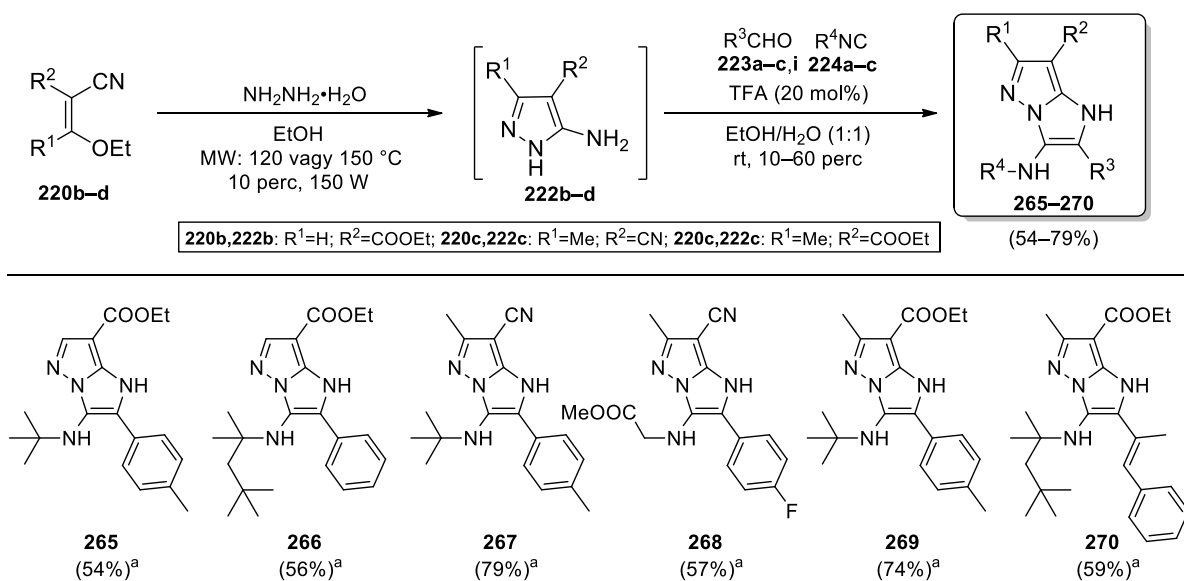
Termék	R ¹ CHO	R ² NC	Hozam (%)	Termék	R ¹ CHO	R ² NC	Hozam (%)
225		224a	65 ^a	245		224a	59 ^a
226		224b	66 ^a	246		224b	53 ^a
227		224c	58 ^a	247		224c	28 ^a
228		224d	75 ^a	248		224d	24 ^a
229		224a	68 ^a	249		224a	53 ^a
230		224b	70 ^a	250		224b	41 ^a
231		224c	70 ^a	251		224c	33 ^a
232		224d	69 ^a	252		224d	46 ^a
233		224a	67 ^a	253		224a	70 ^a
234		224b	71 ^a	254		224b	83 ^a
235		224c	41 ^a	255		224c	48 ^a
236		224d	74 ^a	256		224d	48 ^a
237		224a	63 ^a	257		224a	61 ^a
238		224b	59 ^a	258		224b	67 ^a
239		224c	35 ^a	259		224c	26 ^a
240		224d	66 ^a	260		224d	63 ^a
241		224a	59 ^a	261		224a	50 ^b
242		224b	39 ^a	262		224b	45 ^b
243		224c	23 ^a	263		224c	47 ^b
244		224d	46 ^a	264		224d	40 ^b

Reakciókörülmények: **220a** (0,50 mmol), hidrazin-monohidrát (0,55 mmol), etanol (0,5 ml), MW (10 perc, 80 °C, 150 W), majd víz (0,5 ml), **223a–j** (0,55 mmol), TFA (0,10 mmol), **224a–d** (0,55 mmol), rt, 10–60 perc.

^[a] Izolált hozam egyszerű szűrést követően.

^[b] Izolált hozam oszlopkromatográfiás tisztítást követően.

A kísérleti munka befejező részében a szekvenciális egyedényes protokoll kiterjeszhetőségét vizsgáltuk; etil-2-ciano-3-etoxiakrilátból (**220b**), (1-etoxietilidén)-malononitrilből (**220c**) és etil-(*E*)-2-ciano-3-etoxikrotonátból (**220d**) kiindulva kísérletet tettünk multisubsztituált imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karbonitrilek és -etilészterek előállítására (37. ábra). Az etoximetilidén-malononitrilhez (**220a**) viszonyítva a **220b–d** analógok csökkent reaktivitást mutattak; a hidrazin-monohidráttal történő gyűrűzárás teljes konverzióval 10 perc mikrohullámú besugárzás mellett magasabb hőmérsékleten, 120, illetve 150 °C-on ment végbe. A **222b–d** aminopirazolok *in situ* képzését követő GBB-reakciólépés komponenseiként a könnyebb összehasonlíthatóság érdekében *p*-tolualdehidet (**223a**) és *tert*-butil-izocianidot (**224a**), valamint egy-egy véletlenszerű aldehyd-izocianid kombinációt választottunk. Az optimalizált reakciókörülményeket alkalmazva a **265–270** termékek a reakcióelegyből minden esetben kiváltak, melyeket egyszerű szűréssel, 54–79%-os termeléssel izoláltunk. A **225**, **265**, **267** és **269** analógok hozamait összehasonlítva megállapítható, hogy míg az elektronküldő metil szubsztituens jelenléte kedvezően befolyásolja a reakció hatékonyságát, addig a ciano funkció etoxikarbonil-csoportra cserélése jelentősen nem változtat az elérhető hozamokon.

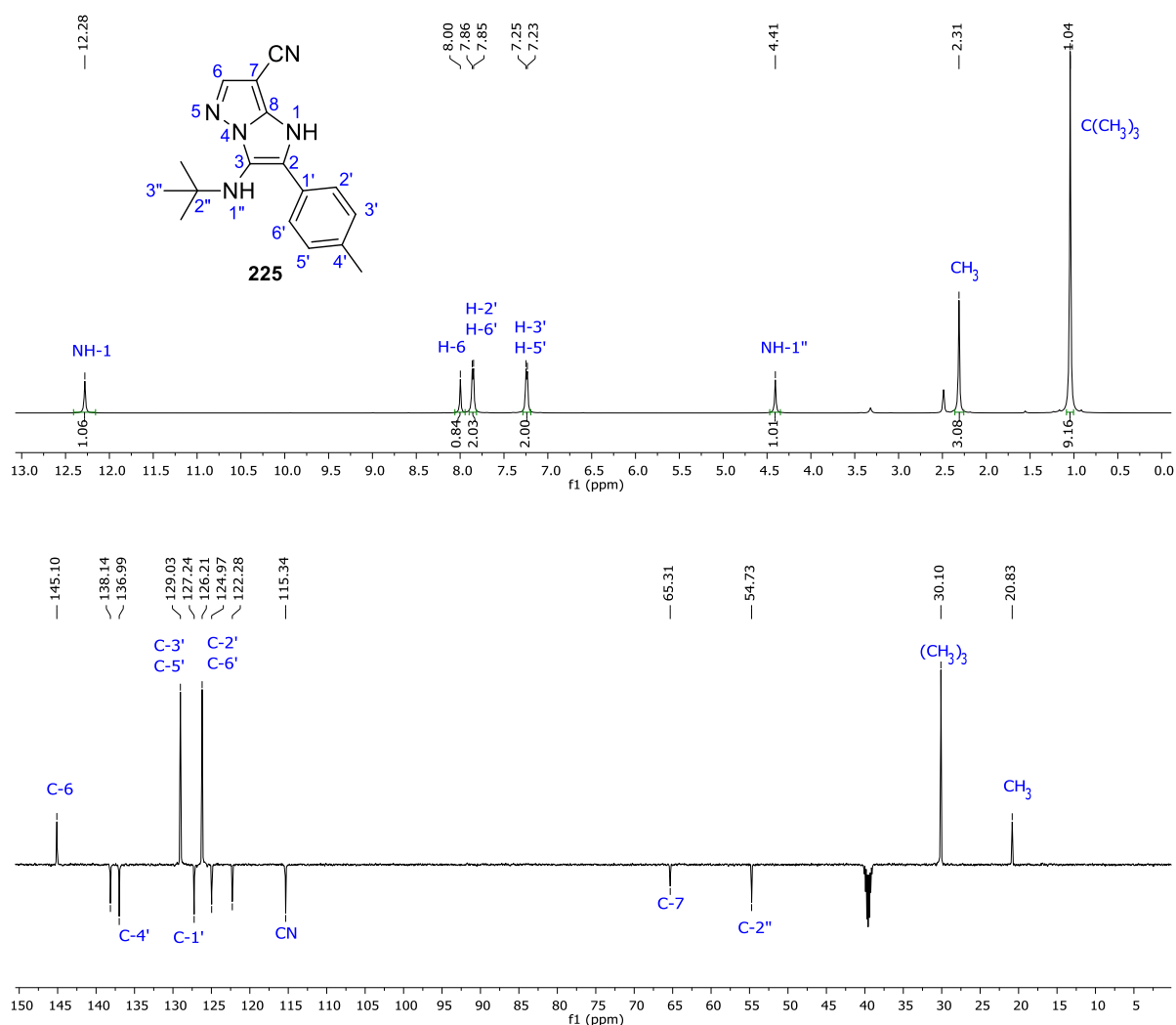


Reakciókörülmények: **220b–d** (0,50 mmol), hidrazin-monohidrát (0,55 mmol), etanol (0,5 ml), MW (10 perc; **220b**: 150 °C, **220c,d**: 120 °C; 150 W), majd víz (0,5 ml), **223a–c, i** (0,55 mmol), TFA (0,10 mmol), **224a–c** (0,55 mmol), 10–60 perc, rt.

^[a] Izolált hozam egyszerű szűrést követően.

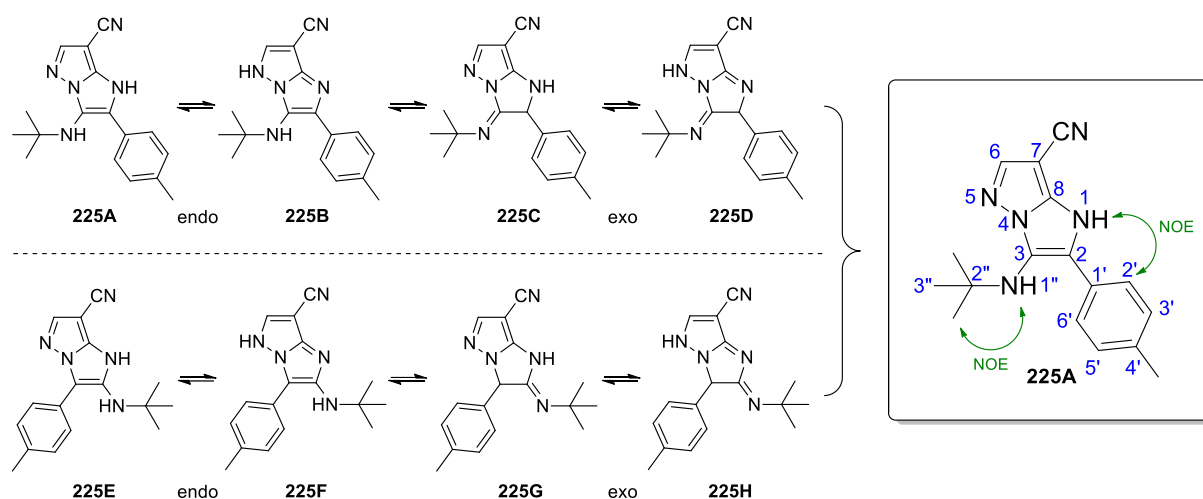
37. ábra. Multisubsztituált **265–270** imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karbonitrilek és -etilészterek előállítása

A szekvenciális egyedényes eljárással előállított **225–270** termékek szerkezetigazolása minden esetben ^1H - és ^{13}C -NMR spektroszkópai technikák, valamint tömegspektrometria alkalmazásával valósult meg. A **225** modellvegyület szerkezetét emellett HSQC, HMBC, COSY és NOESY kétdimenziós NMR módszerek támasztották alá. Az összesített NMR adatok alapján a **225** termék ^1H -NMR spektrumán teljes jelhozzárendelést végeztünk (38. ábra). A molekula egyes jellegzetes részegységei, mint például a *terc*-butil- (1,04 ppm, s) és a *p*-tolil-csoportok (ArCH: 7,85 és 7,24 ppm, d; CH₃: 2,31 ppm, s), valamint a két NH (12,28 és 4,41 ppm, s) és a biciklusos vázrendszer CH funkciója (8,00 ppm, s) egyértelműen azonosíthatók. A ^{13}C -NMR spektrum analízise során a fent említett részegységekhez tartozó jeleken túl a CN csoport szignálját (115,3 ppm) is azonosítottuk.



38. ábra. A **225** imidazo[1,2-*b*]pirazol ^1H - és ^{13}C -NMR spektrumai (DMSO-*d*₆)

A **225** termékhez vezető GBB-reakció a 2.1.3. fejezetben tárgyalt módon elméletileg két regioizomer keletkezését eredményezheti, melyeknek négy tautomer formája létezhet (39. ábra, **225A–H**). Kétdimenziós NMR technikák alkalmazásával a szakirodalomban elsőként határoztunk meg GBB-reakcióval képzett imidazo[1,2-*b*]pirazol pontos szerkezetét. HSQC spektrum alapján az *exo* kettőskötésű tautomerek (**225C**, **225D**, **225G** és **225H**) keletkezését nem tartottuk valószínűnek, mivel H-2 vagy H-3 jelekre utaló keresztcsúcsot nem detektáltunk. (Feltevésünket a ^{13}C -NMR spektrum *tercier* szénatomjainak száma is alátámasztotta). Miután a heterociklus NH funkciója (12,28 ppm) és a H-6 proton (8,00 ppm) közötti korrelációra COSY és NOESY mérések alapján nem találtunk bizonyítékot (**225B** és **225F**), a megfelelő NOESY keresztcsúcsok a **225E** regioizomerrel szemben a **225A** tautomer forma jelenlétét igazolták. Érdeemes kiemelni, hogy a **225–270** imidazo[1,2-*b*]pirazolok szintézise során regioizomer-képződést nem tapasztaltunk, továbbá az izolált termékek DMSO- d_6 oldószerben egységes tautomerként vannak jelen.



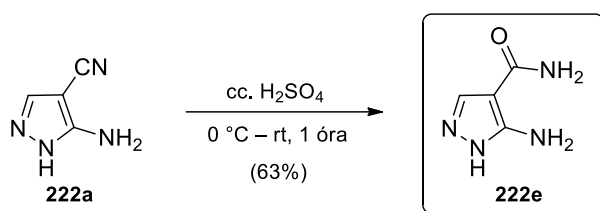
39. ábra. A **225** imidazo[1,2-*b*]pirazol lehetséges regioizomer és tautomer formái

Az Avidin Kft. biológus munkatársai az előállított **225–270** imidazo[1,2-*b*]pirazol származékokat *in vitro* citotoxicitási vizsgálatoknak vetették alá A549 humán tüdőkarcinóma sejtvonalon. A vegyületek többsége 20 μM -nál nagyobb IC_{50} értékkel rendelkezett, vagy a tesztelt koncentrációtartományban inaktívnak bizonyult. Az előállított 46 vegyület közül kettő mutatott mérsékelt tumorelles hatást ($\text{IC}_{50} = 10\text{--}20\ \mu\text{M}$), míg 10 μM -nál alacsonyabb IC_{50} értékkel öt származék rendelkezett ($\text{IC}_{50} = 5\text{--}10\ \mu\text{M}$).

2.3.2. Imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamidok szintézise, farmakológiai hatása, szerkezet-hatás összefüggések ismertetése [169]

Figyelembe véve, hogy a **225–270** imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karbonitrilek és -etilészterek kiemelkedő citotoxikus hatást nem mutattak, a továbbiakban C-7 karboxamid analógok előállítására fókuszáltunk. Az imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid vegyületkönyvtár felépítését a biológiai eredmények ismeretében megállapított szerkezet-hatás összefüggések vezették.

A kísérleti munka első fázisában GBB-reakcióval *primer* karboxamid származékokat állítottunk elő. A GBB-3CR kiindulási **222e** aminopirazol komponensét 5-aminopirazol-4-karbonitril (**222a**) tömény kénsavban végbemenő hidrolízisével nyertük (40. ábra).¹⁷⁰



40. ábra. 5-aminopirazol-4-karboxamid előállítása

Az 5-aminopirazol-4-karboxamid (**222e**) első GBB-reakcióit benzaldehidek és *terc*-butil-izocianid felhasználásával, az imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karbonitril analógok szintézise során alkalmazott reakciókörülményekkel (EtOH/víz oldószer, 20 mol% TFA katalizátor, szobahőmérséklet) végeztük, azonban a **222e** aminopirazol átalakulása 12 óra reakcióidőt követően sem volt teljes, komplex reakcióelegyek keletkezését tapasztaltuk, illetve a termékek izolálása oszlopkromatográfiás tisztítást igényelt. Rövid optimalizálást követően – a gyakori GBB-promóter HClO₄ (20 mol%) és MeCN oldószer alkalmazása mellett döntve – a **271–285** imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid származékokat képeztük, melyeket egyszerű szűrést követően 46–85%-os hozammal nyertünk (3. táblázat). Annak ellenére, hogy az alkalmazott reakciókörülmények mellett a **222e** aminopirazol sok esetben 1 óra elteltével teljes mértékben átalakult, a termékeket egységesen 6 óra reakcióidőt követően izoláltuk. A **271–275** származékok (R¹ = fenil) hozamait összehasonlítva megállapítottuk, hogy az izocianid jellege a reakció hatékonyságát nagymértékben nem befolyásolja. Az aldehid komponens tekintetében szignifikáns szubsztituenshatást nem figyeltünk meg; elektronvonzó és elektronküldő csoportokkal szubsztituált benzaldehidekkel, valamint a heteroaromás nikotinaldehiddel (**223m**) egyaránt jó hozamok érhetők el (például **277**: 85%, **283**: 80% és **284**: 82%).

3. táblázat. 5-aminopirazol-4-karboxamid, izocianidok és aromás aldehidek GBB-reakciója, az előállított *primer* karboxamidok citotoxikus aktivitása

NC(=O)c1c[nH]c[nH]1 (222e) + R¹-CHO + R²-NC $\xrightarrow[\text{MeCN, rt, 6 óra}]{\text{HClO}_4 (20 \text{ mol}\%)}$ NC(=O)c1c[nH]c[nH]1 (271-285)

223	R ¹	224	R ²	Termék	Hozam (%) ^a	4T1 (μM) ^b	MCF-7 (μM) ^b	HL-60 (μM) ^b
223b		224a		271	69	>50	>50	>50
223b		224b		272	51	>50	>50	50,5
223b		224c		273	46	>50	>50	9,73
223b		224d		274	51	>50	>50	22,7
223b		224e		275	48	>50	>50	>50
223a		224b		276	66	12,3	17,0	12,6
223k		224b		277	85	25,2	18,6	19,0
223l		224b		278	50	34,1	40,6	26,6
223h		224c		279	74	>50	>50	>50
223c		224b		280	69	>50	>50	17,5
223c		224c		281	53	>50	>50	15,9
223d		224b		282	69	20,9	12,7	13,2
223f		224a		283	80	>50	>50	>50
223m		224b		284	82	>50	37,5	>50
223i		224a		285	65	>50	>50	29,2
<i>Doxorubicin</i>						0,057	0,024	0,052

Reakciókörülmények: 222e (0,50 mmol); 223 (0,55 mmol), 224 (0,55 mmol), HClO₄ (20 mol%), MeCN (0,5 ml), argon atmoszféra, rt, 6 óra.

^[a] Izolált hozam egyszerű szűrést követően.

^[b] IC₅₀ érték (72 óra inkubálást követően).

Az Avidin Kft. biológus munkatársai a disszertációban bemutatott imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid származékokat *in vitro* citotoxicitási vizsgálatoknak vetették alá 4T1 egér emlőkarcinóma, MCF-7 humán emlőkarcinóma és HL-60 humán leukémia sejtvonalakon.

Az IC_{50} értékeket legalább két párhuzamos kísérlet eredményeiből határozták meg. Az előállított **271–285** termékek jelentős tumorelles hatást nem mutattak (3. táblázat). A citotoxikus aktivitás és az alkalmazott aldehid vagy izocianid komponens szterikus/elektronikus sajátságai között nem találtunk összefüggést. A legjobb IC_{50} értékekkel a *terc*-oktil-izocianiddal képzett **276** ($R^1 = 4\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$) és **282** ($R^1 = 4\text{-CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4$) vegyületek rendelkeztek ($IC_{50} = 12,3\text{--}20,9 \mu\text{M}$).

Mivel a farmakológiai vizsgálatok alapján aromás aldehidekkel történő további terméképítés nem tűnt indokoltnak, figyelmünk az alifás aldehidek alkalmazása felé irányult (4. táblázat). Míg az $R^1 =$ fenil szubsztituens flexibilisebb ciklohexil-gyűrűre történő cseréje a citotoxikus hatás növekedését eredményezte (**272**: $IC_{50} > 50 \mu\text{M} \rightarrow$ **286**: $IC_{50} = 9,35\text{--}12,3 \mu\text{M}$), addig a nyílt láncú **287** *n*-heptil analóg a tesztelt koncentrációtartományban továbbra sem mutatott aktivitást (**271** \rightarrow **287**: $IC_{50} > 50 \mu\text{M}$). Miután a *terc*-butil egység beépítésével a biológiai hatást nagymértékben fokoztuk (**288**: $IC_{50} = 2,95\text{--}4,24 \mu\text{M}$), az $R^1 = t\text{-Bu}$ csoportot rögzítve az izocianid komponens változtatásával a **289–292** analógokat szintetizáltuk. Az optimális R^2 szubsztituens keresve a flexibilis ciklohexil szerkezeti elemet a kompaktabb *terc*-butil csoportra cserélve a tumorelles hatás csökkenését tapasztaltuk (**288** \rightarrow **289**: $IC_{50} = 4,99\text{--}27,9 \mu\text{M}$), míg a fenilgyűrű bevezetése az inhibíciós aktivitás elvesztését eredményezte 4T1 és MCF-7 sejtvonalakon (**288** \rightarrow **290**: $R^2 = 4\text{-MeO-C}_6\text{H}_4$ és **291**: $R^2 = 4\text{-F-C}_6\text{H}_4$). Meglepő módon a ciklohexil szerkezet nagy térkitöltésű, elágazó szénláncú *terc*-oktilcsoporttal való helyettesítésével a tumorelles potenciált mindhárom sejtvonalon sikerült tovább növelnünk (**288** \rightarrow **292**: $IC_{50} = 1,24\text{--}1,88 \mu\text{M}$). Ezt követően az $R^2 =$ *terc*-oktilcsoportot rögzítve visszatértünk az R^1 szubsztituens változtatásához. A **223p–t** aldehidek felhasználásával nyert **293–297** termékek előállításával az R^1 csoport térkitöltésének biológiai aktivitásra gyakorolt hatását vizsgáltuk. Megállapítottuk, hogy a *terc*-butil struktúra kisebb izopropil-, ciklopropil- és etilcsoportra cserélése (**292** \rightarrow **295** \rightarrow **293** \rightarrow **294**), vagy az R^1 szubsztituens méretének növelése (**292** \rightarrow **296** \rightarrow **297**) a citotoxikus hatás fokozatos elvesztésével jár.

A GBB-3CR az alifás **223j,n–t** aldehidekkel alacsonyabb hozammal (35–56%) ment végbe, mely a reakció során képződő alifás imin gyengébb elektrofil karakterével és reaktivitásával magyarázható. A pivalaldehiddel (**223j**) képzett **288–292** termékek hozamait összehasonlítva az izocianid jellege és a reakció hatékonysága között ezúttal sem tapasztaltunk összefüggést. A legalacsonyabb, 35%-os termelést a **297** vegyület esetén értük el, mely feltehetőleg a **223t** aldehid nagy térkitöltése révén szterikus okokra vezethető vissza. A **286–297** biciklusok a reakcióelegyből minden esetben kiváltak, izolálásuk egyszerű szűréssel történt.

4. táblázat. 5-aminopirazol-4-karboxamid, izocianidok és alifás aldehidek GBB-reakciója, az előállított primer karboxamidok citotoxikus aktivitása

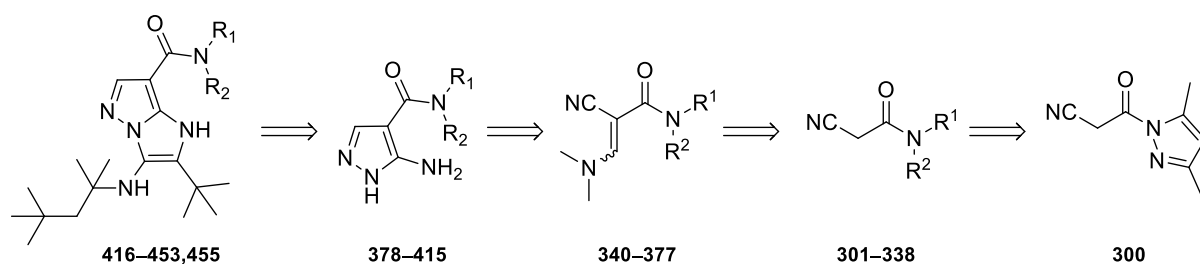
223	R ¹	224	R ²	Termék	Hozam (%) ^a	4T1 (μM) ^b	MCF-7 (μM) ^b	HL-60 (μM) ^b
223n		224b		286	39	12,3	11,1	9,35
223o		224a		287	44	>50	>50	>50
223j		224d		288	43	4,24	4,07	2,95
223j		224a		289	49	23,9	27,9	4,99
223j		224e		290	41	>50	>50	8,80
223j		224f		291	54	>50	40,5	24,4
223j		224b		292	54	1,88	1,49	1,24
223p		224b		293	56	>50	>50	5,49
223q		224b		294	51	>50	>50	27,9
223r		224b		295	42	3,63	10,6	7,79
223s		224b		296	45	9,95	8,29	1,37
223t		224b		297	35	11,6	18,0	14,8
<i>Doxorubicin</i>						0,057	0,024	0,052

Reakciókörülmények: **222e** (0,50 mmol); **223** (0,55 mmol), **224** (0,55 mmol), HClO₄ (20 mol%), MeCN (0,5 ml), argon atmoszféra, rt, 6 óra.

^[a] Izolált hozam egyszerű szűrést követően.

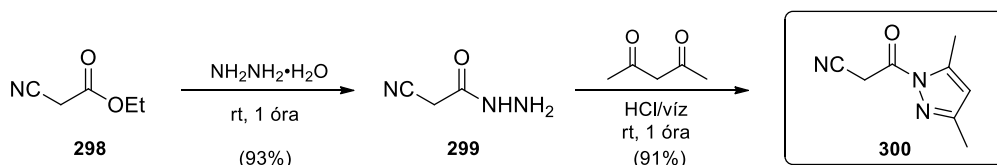
^[b] IC₅₀ érték (72 óra inkubálást követően).

A továbbiakban a C-7 karboxamid funkció diverzifikálásával kísérletet tettünk a kiemelkedő citotoxikus hatással rendelkező **292** imidazo[1,2-*b*]pirazol biológiai aktivitásának fokozására (41. ábra). A GBB-3CR **378–415** aminopirazol komponenseit a **300** ciánecetsav származékából kiindulva, három lépésben szintetizáltuk (41. ábra).^{171–175} A R¹ és R² szubsztituenseket szakaszosan, a szerkezet-hatás összefüggések ismeretében terveztük meg, illetve alakítottuk ki.



41. ábra. Szekunder/tercier karboxamidokkal C-7 szubsztituált imidazo[1,2-*b*]pirazolok retroszintézise

Az aminopirazol-szintézis kiinduló lépésében **301–338** ciánacetamidokat állítottunk elő. Az első kísérleteket a szakirodalomban gyakran alkalmazott szintézismódszerrel végeztük: ciánecetsavból oxalil-klorid és katalitikus mennyiségű DMF felhasználásával 0 °C-on, 2 óra kevertetés mellett ciánecetsav-kloridot képeztünk, melyből TEA jelenlétében különböző aminok hozzáadásával jutottunk a megfelelő ciánacetamid származékokhoz (2–12 óra, 0 °C–szobahőmérséklet). A termékeket a legtöbb esetben oszlopkromatográfiás tisztítást követően közepes hozammal (50–60%) izoláltuk. Ezzel szemben a **300** *N*-acilpirazol és különböző alifás, illetve aromás aminok szubsztitúciós reakciója a **301–338** ciánecetsav-amidok magasabb hozamú előállítását tette lehetővé, egyszerűbb izolálási protokoll mellett (5. táblázat). Az átalakításokat toluolban, illetve egyes toluolban korlátoltan oldódó amin reagens esetén DMF-ben végeztük. A **300** *N*-acilpirazol 80 °C-on 6 óra alatt teljes mértékben átalakult, a **301–338** termékeket 25–97% hozammal nyertük. A legalacsonyabb termeléseket metil- és ciklopropilamin (**301** és **304** vegyületek), valamint a gyengébb nukleofil karakterrel rendelkező heteroaromás aminok (**310**, **312**, **313** és **336** vegyületek) felhasználásával értük el. Anilinek alkalmazásakor jelentős szubsztituenshatást nem tapasztaltunk; elektronküldő és elektronvonzó csoportokkal rendelkező anilinekkel egyaránt kiváló hozamok érhetők el (**315–334** vegyületek). A kiindulási **300** *N*-acilpirazol származékot az etil-cianoacetát (**298**) és hidrazin-monohidrát acil szubsztitúciós reakciójával előállított **299** hidrazid intermedier acetilacetonnal végbemenő savkatalizált kondenzációjával nyertük (42. ábra).¹⁷⁶



42. ábra. A kiindulási **300** ciánecetsav származék előállítása

5. táblázat. 301–338 ciánacetamidok előállítása

R¹	R²	Termék	Hozam (%) ^a	R¹	R²	Termék	Hozam (%) ^a	R¹	R²	Termék	Hozam (%) ^a
H	Me	301	62	H		314	77 ^c	H		327	88
H		302	84	H		315	85	H		328	79
H		303	79	H		316	68	H		329	88
H		304	50	H		317	91	H		330	91
H		305	92	H		318	97	H		331	90
		306	85	H		319	92	H		332	85
		307	74 ^b	H		320	49	H		333	90
H		308	95	H		321	86	H		334	92
H		309	91	H		322	84	H		335	96
H		310	62 ^{b,c}	H		323	91	H		336	61 ^{b,c}
H		311	77 ^{b,c}	H		324	83	H		337	87 ^c
H		312	25 ^{c,d}	H		325	92	Me		338	89
H		313	55 ^c	H		326	93				

Reakciókörülmények: **300** (4,00 mmol); R¹R²NH (4,80 mmol), toluol (2 ml), 80 °C, 6 óra.

^[a] Izolált hozam extrakciót, majd átkristályosítást követően.

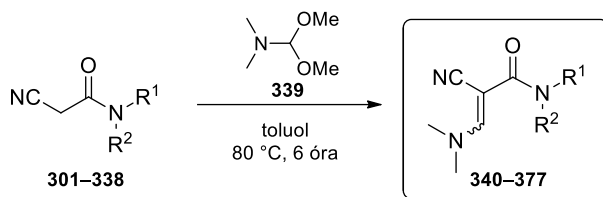
^[b] Izolált hozam oszlopkromatográfiás tisztítást követően.










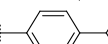
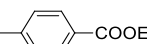




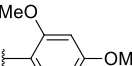

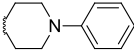



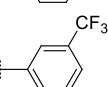


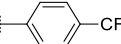
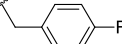











^[c] DMF (2 ml) oldószer toluol helyett.

^[d] 12 óra reakcióidő.

A következő lépésben az előállított **301–338** ciánacetamidokat *N,N*-dimetilformamid-dimetil-acetál (DMFDMA) felhasználásával a **340–377** énamin származékokká alakítottuk (6. táblázat). A ciánacetamidok aktív metilénsoportjának formilezése toluolban, 80 °C-on, 6 óra reakcióidőt követően minden esetben teljes konverzió mellett végbement. A stabil **340–377** termékeket egyszerű szűrést, vagy átkristályosítást követően 49–98%-os termeléssel izoláltuk.

6. táblázat. A 339–376 énamin intermedierek előállítása



R ¹	R ²	Termék	Hozam (%) ^a	R ¹	R ²	Termék	Hozam (%) ^a	R ¹	R ²	Termék	Hozam (%) ^a
H	Me	340	89	H		353	87	H		366	90
H		341	60	H		354	93	H		367	88
H		342	98	H		355	90	H		368	91
H		343	65	H		356	69	H		369	87
H		344	49	H		357	84	H		370	93
		345	96	H		358	93	H		371	90
		346	93	H		359	79	H		372	72
H		347	90	H		360	53	H		373	83
H		348	95	H		361	77	H		374	74
H		349	89	H		362	64	H		375	90
H		350	88	H		363	68	H		376	91
H		351	87	H		364	84	Me		377	88
H		352	78	H		365	88				

Reakciókörülmények: **301–338** (3,00 mmol); DMFDMA (**339**) (3,90 mmol), toluol (9 ml), 80 °C, 6 óra.

^[a] Izolált hozam szűrést és/vagy átkristályosítást követően.

A pirazolszintézis befejező lépésében a **340–377** énamin intermediereket hidrazin-monohidráttal reagáltattuk (7. táblázat). A gyűrűzárási reakciót etanolban történő forralással, 12 órán keresztül végeztük, mikrohullámú besugárzást jelen esetben nem alkalmaztunk. A nyers reakcióelegyeket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk, a **378–415** aminopirazol-4-karboxamid termékeket 35–91%-os hozammal nyertük. A legalacsonyabb termeléssel izolált **384** vegyület szintézise során meglepő módon az aminopirazol termék mellett a **307** ciánacetamid prekursor is keletkezett. Az énamin intermedier megfelelő ciánacetamiddá történő visszalakulását más esetben nem tapasztaltuk.

7. táblázat. A **378–415** aminopirazol-4-karboxamidok előállítása

$$\text{NC-CH(R}^1\text{)-C(=O)-N(R}^2\text{)} \xrightarrow[\text{EtOH, 78 °C, 12 órá}]{\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}}$$

R ¹	R ²	Termék	Hozam (%) ^a	R ¹	R ²	Termék	Hozam (%) ^a	R ¹	R ²	Termék	Hozam (%) ^a
H	Me	378	69	H		391	81	H		404	63
H		379	63	H		392	64	H		405	57
H		380	51	H		393	80	H		406	59
H		381	68	H		394	61	H		407	55
H		382	48	H		395	58	H		408	69
		383	37	H		396	63	H		409	53
		384	35	H		397	53	H		410	91
H		385	57	H		398	85	H		411	69
H		386	63	H		399	78	H		412	61
H		387	74	H		400	44	H		413	88
H		388	74	H		401	82	H		414	52
H		389	82	H		402	69	Me		415	37
H		390	75	H		403	83				

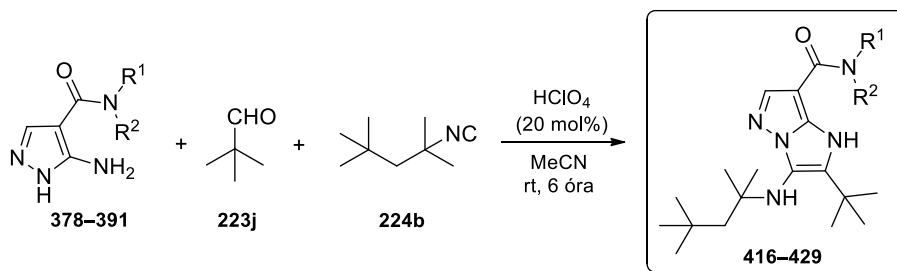
Reakciókörülmények: **340–377** (2,00 mmol); hidrazin-monohidrát (2,20 mmol), etanol (4 ml), 78 °C, 12 óra.

^[a] Izolált hozam oszlopkromatográfias tisztítást követően.

A *szekunder/tercier* karboxamidokkal C-7 szubsztituált imidazo[1,2-*b*]pirazol vegyületsalád első tagjaiként a **378–391** aminopirazolok, pivalaldehid (**223j**) és *terc*-oktil-izocianid (**224b**) GBB-reakciójával, majd a reakcióelegy oszlopkromatográfias tisztításával a **416–429** biciklusokat állítottuk elő (8. táblázat). A karboxamid funkció R¹/R² csoportjaiként alifás, benzil, fenil és heteroaromás szubsztituenseket választottunk. A kisméretű metil- vagy ciklopropil-csoporttal *N*-szubsztituált **416** és **419** származékok a **292** referenciavegyülethez hasonló hatáserősséget mutattak (**416** és **419**: IC₅₀ = 1,52–4,66 μM), míg az *n*-butil vagy *terc*-

butil fragmenst tartalmazó **417** és **418** analógok esetén a citotoxicitás jelentős, illetve teljes elvesztését tapasztaltuk. Nagyobb térkitöltésű alifás szubsztituensek kialakítása DMSO-ban korlátoltan oldódó (**420**: $R^1 = H$, $R^2 = c$ -pentil és **421**: $NR^1R^2 =$ piperidin), vagy tumorellenes hatással nem rendelkező (**422**: $NR^1R^2 = N$ -fenilpiperazin) termékeket eredményezett. A **423** *N*-benzil-karboxamid származék előállítása sem vezetett pozitív változáshoz ($IC_{50} = 6,26$ – $9,31$ μM). Meglepő módon fenilgyűrű beépítésével HL-60 leukémia sejtvonalon nanomólos IC_{50}

8. táblázat. A **416–429** szekunder/tercier karboxamidok előállítása, citotoxikus aktivitása



R^1	R^2	Termék	Hozam (%) ^a	4T1 (μM) ^b	MCF-7 (μM) ^b	HL-60 (μM) ^b
H	H	292	54	1,88	1,49	1,24
H	Me	416	31	4,66	4,46	1,52
H		417	43	>50	34,1	2,72
H		418	66	>50	>50	>50
H		419	57	4,01	1,69	1,61
H		420	38	— ^c	— ^c	— ^c
		421	60	— ^c	— ^c	— ^c
		422	59	>50	>50	>50
H		423	49	9,31	8,57	6,26
H		424	55	28,5	18,3	0,604
H		425	29	6,91	8,35	4,38
H		426	31	2,59	1,90	0,934
H		427	23	4,34	2,55	2,71
H		428	44	2,41	1,95	2,86
H		429	40	2,85	1,70	0,935
<i>Doxorubicin</i>				0,057	0,024	0,052

Reakciókörülmények: **378–391** (0,50 mmol); **223j** (0,55 mmol), **224b** (0,55 mmol), $HClO_4$ (20 mol%), MeCN (0,5 ml), argon atmoszféra, rt, 6 óra.

^[a] Izolált hozam oszlopkromatográfiás tisztítást követően.

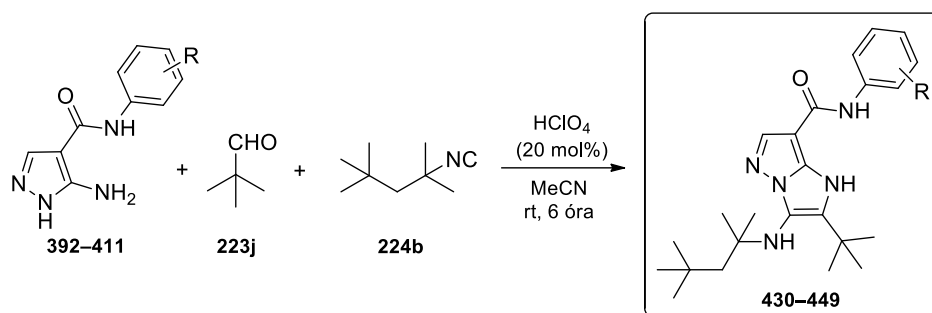
^[b] IC_{50} érték (72 óra inkubálást követően).

^[c] Oldhatósági probléma miatt nem meghatározható.

értéket értünk el (**424**: HL-60: $IC_{50} = 0,604 \mu M$). Fontos kiemelni, hogy a szignifikáns HL-60 aktivitás mellé jelentős szelektivitás is társult, mivel a **424** vegyület 4T1 és MCF-7 emlő sejtvonalakon lényegesen gyengébb inhibíciót mutatott ($IC_{50} = 28,5$ és $18,3 \mu M$). Ezzel szemben a szintetizált heteroaromás *szekunder* karboxamidok a **292** referenciavegyülethez képest csökkent (**425** 2-piridil származék: $IC_{50} = 4,38\text{--}8,35 \mu M$), vagy hasonló (**426–429** 3- és 4-piridil, tiazol és izoxazol származékok: $IC_{50} = 0,935\text{--}4,34 \mu M$) citotoxikus aktivitással rendelkeztek.

Figyelembe véve a **424** *N*-fenil-karboxamid származék HL-60 sejtvonalon tapasztalt szelektivitását és a nanomólos koncentrációban mutatott tumorelles hatását, figyelmünk a továbbiakban a fenilgyűrű derivatizálására irányult. A 9. táblázatban ismertetett vegyületkönyvtár felépítéskor elsősorban a HL-60 aktivitás fokozására fókuszáltunk. Elektronküldő alkil (metil és izopropil) vagy MeO, illetve elektronvonzó CF_3 szubsztituensek jelenléte (**430–437** vegyületek) a citotoxikus aktivitás számottevő csökkenését vagy megszűnését (**433** vegyület esetén stagnálását) eredményezte. Meglepő módon *p*-fluor szubsztituenssel szignifikáns hatásnövekedést értünk el: a **440** vegyület HL-60 sejtvonalon kiemelkedő 183 nM -os IC_{50} értékkel rendelkezett. Ezzel szemben az *orto* és *meta* regioizomerek rendre gyengébb aktivitást mutattak (**438**: $R = 2\text{-F}$ és **439**: $R = 3\text{-F}$ vegyületek, HL-60: $IC_{50} = 2,04$ és $4,47 \mu M$), így a továbbiakban *p*-szubsztituált analógok szintézisére fókuszáltunk. Amennyiben a *p*-helyzetű fluoratomot más halogénnel helyettesítettük ($F \rightarrow Cl$ és Br), a biológiai hatékonyság romlását észleltük (**440**→**441**: $R = 4\text{-Cl}$ és **442**: $R = 4\text{-Br}$ vegyületek, HL-60: $IC_{50} = 3,05$ és $19,7 \mu M$). Elektronvonzó nitro, nitril és etoxikarbonil *p*-szubsztituensek beépítésével a tumorelles aktivitás szintén csökkent (**443–445** vegyületek, HL-60: $IC_{50} = 1,50\text{--}8,50 \mu M$). Míg a fluoratom elektronküldő tiometil-csoportra cserélésével pozitív változást nem értünk el (**440**→**446**, HL-60: $IC_{50} = 0,183\text{--}3,93 \mu M$), addig a **447** *p*-dimetilaminofenil analóg megközelítette a **440** vegyület citotoxikus potenciálját (HL-60: $IC_{50} = 0,297 \mu M$). A **448** és **449** *N*-difluorfenil-karboxamid származékok előállításával egy újabb *F*-atom jelenlétének biológiai aktivitásra gyakorolt hatását vizsgáltuk. A tumorelles hatást nem sikerült fokoznunk; az eredmények a **438** ($R = 2\text{-F}$) és **439** ($R = 3\text{-F}$) vegyületek esetén tapasztalt tendenciával korreláltak. Mindazonáltal fontos kiemelni, hogy a **449** származék ($R = 3,4\text{-di-F}$) amellet, hogy HL-60 leukémia sejtvonalon továbbra is nanomólos IC_{50} értékkel rendelkezett ($0,628 \mu M$), a 4T1 és MCF-7 sejtvonalakon a tesztelt koncentrációtartományban inaktívnak bizonyult.

9. táblázat. Az **440–449** *N*-aril-szubsztituált karboxamidok előállítása és citotoxikus aktivitása



R	Termék	Hozam (%)^a	4T1 (μM)^b	MCF-7 (μM)^b	HL-60 (μM)^b
<i>H</i>	424	55	28,5	18,3	0,604
2-Me	430	30	>50	30,6	2,12
3,5-di-Me	431	51	>50	>50	>50
4- <i>i</i> Pr	432	49	>50	>50	>50
4-MeO	433	59	24,7	17,8	1,11
2,4-di-MeO	434	39	>50	>50	>50
2-CF ₃	435	34	>50	>50	>50
3-CF ₃	436	54	35,4	>50	11,4
4-CF ₃	437	39	>50	29,0	>50
2-F	438	39	>50	>50	2,04
3-F	439	47	23,5	17,3	4,47
4-F	440	49	7,43	2,35	0,183
4-Cl	441	50	30,7	29,3	3,05
4-Br	442	42	>50	>50	19,7
4-NO ₂	443	38	27,1	9,94	7,64
4-CN	444	48	>50	9,71	1,50
4-COOEt	445	60	>50	>50	8,50
4-SMe	446	28	>50	21,9	3,93
4-NMe ₂	447	37	11,8	10,0	0,297
2,4-di-F	448	45	>50	>50	0,628
3,4-di-F	449	34	19,0	10,3	2,41
<i>Doxorubicin</i>			0,057	0,024	0,052

Reakciókörülmények: **392–411** (0,50 mmol); **223j** (0,55 mmol), **224b** (0,55 mmol), HClO₄ (20 mol%), MeCN (0,5 ml), argon atmoszféra, rt, 6 óra.

^[a] Izolált hozam oszlopkromatográfiás tisztítást követően.

^[b] IC₅₀ érték (72 óra inkubálást követően).

A vezérmolekulának választott **440** vegyület szerkezetén további módosításokat végeztünk (10. táblázat, **450–455** vegyületek). A **450–453** és **455** analógokat a megfelelő **412–415** és **458** aminopirazolból kiindulva GBB-reakcióval állítottuk elő. A **454** származékot formaldehid, ecetsav és Na(CN)BH₃ alkalmazásával a **440** vegyület redukív metilezésével (Eschweiler-Clarke reakció) képeztük. A **455** vegyület **458** aminopirazol prekursorát a **325** ciánacetamid és *N,N*-dimetilacetamid-dimetil-acetál (**456**) reakciójával keletkező **457**

énaminon keresztül nyertük, a korábban ismertetett **378–415** pirazol-analógok szintézisstratégiája során alkalmazott reakciókörülmények adaptálásával (43. ábra). Amennyiben a karboxamid és *p*-fluorfenil szerkezeti elemek közé metilcsoportot ékeltünk be (benzil-szerkezet), vagy a benzolgyűrű vázának *orto*-pozíciójába *N*-atomot helyeztünk el (2-piridil-szerkezet), a biológiai aktivitás egy nagyságrenddel csökkent (**450** és **451** vegyületek, $IC_{50} = 2,38–15,6 \mu M$). Ezzel szemben a **452** 3-piridil analóg a **440** vegyülethez képest 4T1 sejtvonalon nagyobb ($IC_{50} = 7,43 \rightarrow 3,21 \mu M$), ugyanakkor HL-60 sejtvonalon gyengébb ($IC_{50} = 0,183 \rightarrow 0,501 \mu M$) tumorelleses hatást mutatott. Ezt követően a molekula három, eddig nem vizsgált diverzitási pontján metilcsoportokat helyeztünk el (**453–455** vegyületek). A **453** és **454** vegyületek előállításával a hidrogénhid-donor NH funkciók jelentőségét tanulmányoztuk; a **453** *N*-metil-karboxamid származék esetén a HL-60 sejtvonalon elért hatáserősség egy nagyságrenddel csökkent (**440**→**453**: HL-60: $IC_{50} = 0,183 \rightarrow 2,50 \mu M$), míg a *terc*-oktilamino funkció *N*-metilezése a citotoxikus hatás teljes elvesztését vonta maga után (**454**: HL-60: $IC_{50} > 50 \mu M$). Megemlítendő, hogy az imidazo[1,2-*b*]pirazol vázrendszer NH-funkciójának metilezésére tett kísérletek eredménytelenül zárultak. Végül megállapítottuk, hogy a **455** imidazo[1,2-*b*]pirazol származék C-6 szénatomján lévő H-atom metilcsoportra történő cseréje a citotoxikus aktivitást mindhárom sejtvonalon jelentősen csökkenti (**440**→**455**).

10. táblázat. A **440** vegyület szerkezetének módosításai, a **450–455** analógok citotoxikus aktivitása

450
(33%)^a

451
(34%)^a

452
(25%)^a

453
(42%)^a

454
(25%)^b

455
(52%)^a

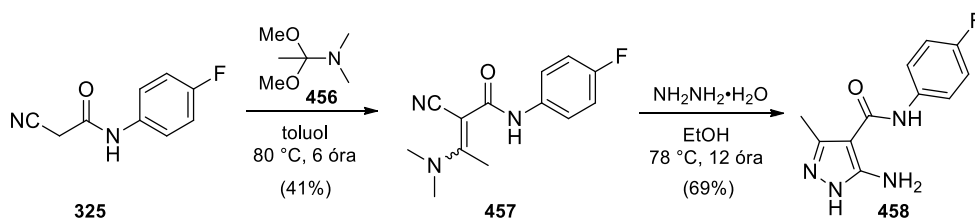
R =

Termék	4T1 (μ M) ^c	MCF-7 (μ M) ^c	HL-60 (μ M) ^c	Termék	4T1 (μ M) ^c	MCF-7 (μ M) ^c	HL-60 (μ M) ^c
450	15,6	10,1	8,70	453	9,06	8,44	2,50
451	14,6	11,8	2,38	454	43,8	11,8	>50
452	3,21	2,34	0,501	455	>50	>50	16,6
440	7,43	2,35	0,183	<i>Doxorubicin</i>	0,057	0,024	0,052

^[a] GBB-3CR reakcióval előállítva. Reakciókörülmények: **412–415** vagy **458** (0,50 mmol); **223j** (0,55 mmol), **224b** (0,55 mmol), $HClO_4$ (20 mol%), MeCN (0,5 ml), argon atmoszféra, rt, 6 óra. Izolált hozam oszlopkromatográfiás tisztítást követően.

^[b] Reduktív metilezéssel előállítva. Izolált hozam oszlopkromatográfiás tisztítást követően.

^[c] IC_{50} érték (72 óra inkubálást követően).



43. ábra. A 458 aminopirazol-4-karboxamid előállítása

Az előállított **301–338** ciánacetamidok, a **378–415** és **458** aminopirazolok, valamint a **271–297** és **416–455** imidazo[1,2-*b*]pirazol végtermékek szerkezetét ^1H - és ^{13}C -NMR, valamint tömegspektrometriai mérésekkel igazoltuk. A **440** vezérmolekula szerkezetét emellett HSQC, HMBC és NOESY kétdimenziós NMR technikák alkalmazásával is alátámasztottuk. A **271–297** és **416–455** végtermékek keletkezése a várt GBB-reakciómechanizmust követte, karboxamidon keresztüli *O*- vagy *N*-befogásra utaló bizonyítékot nem találtunk.

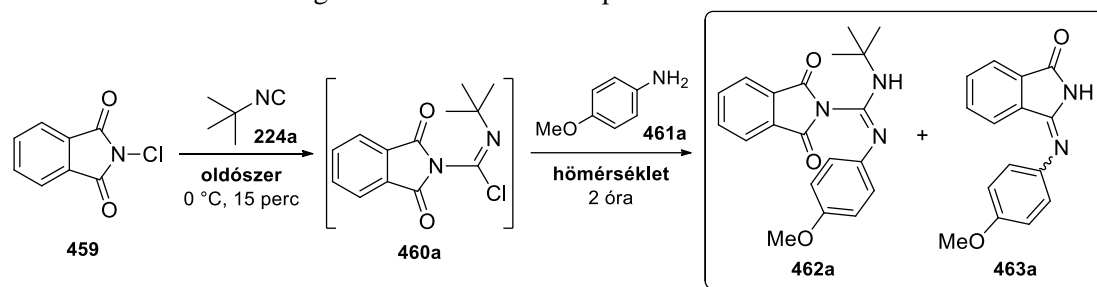
2.3.3. *N,N'*-diszubsztituált guanidinek előállítása *N*-ftaloilguanidineken keresztül [177]

Az új izocianid alapú *N,N'*-diszubsztituált guanidinszintézis kidolgozására irányuló kísérleti munka első részében a szakirodalomban ismeretlen *N*-ftaloilguanidin vegyületcsalád előállítási lehetőségeit tanulmányoztuk. Katritzky *N*-klórbenzotriazollal végzett hasonló kísérletei alapján (2.1.6 fejezet, 29. ábra) az *N*-klórftalimid (**459**) és *tert*-butil-izocianid (**224a**) reakciójában a **460a** addukt keletkezését vártuk (11. táblázat reakciósémája). Az első kísérletet diklórmétánban, szobahőmérsékleten végeztük, mely során intenzív hőfejlődés mellett komplex reakcióelegyet kaptunk. A kísérletet 0 °C-on megismételve a VRK analízis 15 perc reakcióidőt követően az *N*-klórftalimid teljes konverzióját jelezte, azonban a **460a** imidoil-klorid detektálására (VRK, LC-MS) és izolálására tett kísérletek rendszerint *N*-ftaloil-*N'*-(*tert*-butil)-karbamid képződéséhez vezettek, ami a **460a** intermedier instabilitására és vízérzékenységére engedett következtetni. A **460a** addukt létrejöttét feltételezve a reakcióelegyhez *p*-anizidint adva néhány perc elteltével csapadékkiválást figyeltünk meg. Az oszlopkromatográfiás tisztítást követően a várt **462a** *N*-ftaloilguanidin mellett a **463a** izoindolinon keletkezését igazoltuk (^1H -NMR, ^{13}C -NMR, HSQC, HMBC, NOESY, MS).

Ezt követően különféle oldószerek alkalmazásával a **462a**:**463a** termékarány változását vizsgáltuk (11. táblázat, 1–15. kísérlet). A karbamid típusú melléktermék-képződés elkerülése érdekében vízmentes oldószereket használtunk. A reakciókat HPLC segítségével követtük, az egyes hozamokat az izolált **462a** és **463a** termékek kalibrációja révén határoztuk meg. A kísérletek során szignifikáns oldószerhatást tapasztaltunk; apoláris oldószerek és éterek esetén a reakció főtermékeként a **463a** izoindolinon keletkezett (11. táblázat, 1. és 4–8. kísérlet), míg

poláris aprotikus közeg főként a **462a** guanidin képződésének kedvezett (11. táblázat, 10–12. és 14. kísérlet). Érdekeség, hogy protikus szolvensek esetén IPA alkalmazása jó (66%), míg MeOH elhanyagolható hozammal (1%) eredményezte a **462a** terméket (11. táblázat, 3. és 13. kísérlet). A reakció leghatékonyabb közegének az abszolút MeCN bizonyult (11. táblázat, 14. kísérlet, **462a**: 75%), azonban a **462a** guanidin víztartalmú acetonitrilben is közel azonos hozammal keletkezett (11. táblázat, 15. kísérlet, **462a**: 72%). Alacsonyabb hőmérsékleten a **462a** guanidin hozamának csökkenését tapasztaltuk, míg a hőmérséklet növelése jelentősen nem befolyásolta a reakció hatékonyságát (11. táblázat, 16–20. kísérlet).

11. táblázat. A **462a** *N*-ftaloilguanidin szintézisének optimalizálása



Kísérlet	Oldószer	Hőmérséklet ^a	Hozam	
			462a (%) ^b	463a (%) ^b
1	CH ₂ Cl ₂	rt	12	40
2	DMSO	rt	0	0
3	MeOH	rt	1	8
4	1,4-Dioxán	rt	5	26
5	THF	rt	7	32
6	Et ₂ O	rt	11	24
7	CHCl ₃	rt	16	30
8	Toluol	rt	4	46
9	EtOAc	rt	20	26
10	DMF	rt	26	3
11	Aceton	rt	45	18
12	CH ₃ NO ₂	rt	48	8
13	IPA	rt	66	10
14	MeCN	rt	75	5
15	MeCN ^c	rt	72	7
16	MeCN	-40 °C	29	5
17	MeCN	-20 °C	30	13
18	MeCN	0 °C	47	11
19	MeCN	40 °C	73	2
20	MeCN	60 °C	66	6

Reakciókörülmények: *N*-klórfталimid (0,25 mmol), vízmentes oldószer (0,50 ml), *tert*-butil izocianid (1,1 ekv.), 15 perc, 0 °C, majd *p*-anizidin (1,2 ekv.), 2 óra.

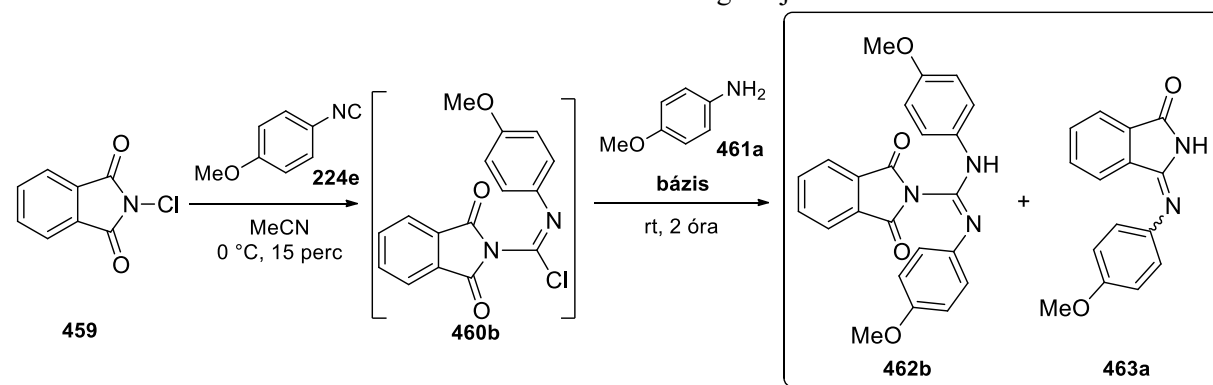
^[a] Hőmérséklet a *p*-anizidin hozzáadása után.

^[b] HPLC-vel meghatározott hozam (**462a** és **463a** kalibrációjával).

^[c] Nem abszolút oldószer.

A reakciókörülmények beállítását követően aromás izocianidok alkalmazhatóságát kívántuk tanulmányozni, azonban a modellreakciót 4-metoxifenil-izocianiddal (**224e**) elvégezve a várt **462b** guanidin helyett a **463a** izoindolinon keletkezését tapasztaltuk (12. táblázat, 1. kísérlet). A reakciósor részlépéseinek vizsgálata során megállapítottuk, hogy az *N*-klórfáltimid és a **224e** izocianid között végbemenő reakció detektálható, és feltehetőleg az aromás fenilgyűrű által biztosított kiterjedt konjugációnak köszönhetően stabilis, izolálható **460b** adduktot eredményezett. A **460b** imidoil-klorid *in situ* képzését követően a reakcióelegyhez különböző bázisokat (és **461a** *p*-anizidint) hozzáadva a távozó sósav semlegesítésén keresztül kísérletet tettünk a szubsztitúciós reakciólépés elősegítésére, a **462b** guanidin képződésének biztosítására (12. táblázat, 2–12. kísérlet). Megfigyeltük, hogy míg sztöchiometrikus mennyiségű heteroaromás bázisok a **463a** izoindolinon keletkezését segítették (12. táblázat, 4–6. kísérlet), trialkilamin származékok alkalmazásával a **462b** guanidin elfogadható hozammal képződött (12. táblázat, 10–12. kísérlet). A leghatékonyabb bázisnak a trietilamin (TEA) bizonyult, mellyel 48% hozamot értünk el. A bázisok erőssége és a **462b**:**463a** termékarány között összefüggést nem találtunk. A trietilamin **460b** intermedierképzést megelőző alkalmazása komplex reakcióelegy keletkezéséhez vezetett. Fontos kiemelni, hogy a későbbi szintézisek során – az izocianid minőségétől függetlenül – minden esetben alkalmaztunk trietilamin.

12. táblázat. Bázisok hatása a **224e** aromás izocianiddal végrehajtott modellreakcióban



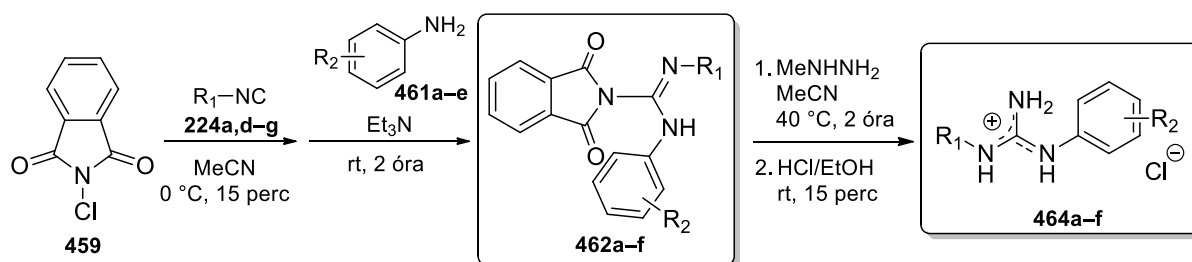
Kísérlet	Bázis	Hozam (%) ^a		Kísérlet	Bázis	Hozam (%) ^a	
		462b	463a			462b	463a
1	–	0	32	7	KOtBu	1	16
2	TMG	0	13	8	DBU	2	13
3	Proton Sponge	0	23	9	Na ₂ CO ₃	10	32
4	Piridin	0	45	10	DABCO	39	28
5	DMAP	0	46	11	DIPEA	47	41
6	<i>N</i> -metilimidazol	0	48	12	NEt ₃	48	31

Reakciókörülmények: *N*-klórfáltimid (0,25 mmol), vízmentes MeCN (0,50 ml), 4-metoxifenil-izocianid (1,1 ekv.), 15 perc, 0 °C, majd bázis (1,0 ekv.) és *p*-anizidin (1,2 ekv.), 2 óra, szobahőmérséklet.

^[a] HPLC-vel meghatározott hozam (**462b** és **463a** kalibrációjával).

A munka következő fázisában a ftaloilcsoport eltávolíthatóságát vizsgáltuk. Elsőként az optimalizált protokollt követve alifás, benzil és aromás izocianidok (**224a,d-g**), valamint elektronküldő és -vonzó csoportokkal szubsztituált anilinek (**461a-e**) felhasználásával hat, elektronikus szempontból eltérő tulajdonságú *N*-ftaloilguanidint szintetizáltunk (13. táblázat). A **462a-f** termékeket oszlopkromatográfiás tisztítást követően 28–68%-os hozammal, szabad bázis formában nyertük. A **462a-f** *N*-ftaloilguanidinek és metilhidrazin reakciója 40 °C-on, 2 óra reakcióidő alatt teljes konverzióval eredményezte a kívánt **464a-f** *N,N'*-diszubsztituált guanidineket. A termékeket – melyeket a könnyebb izolálás érdekében sósavas sóvá alakítottunk – kiváló termeléssel (94–98%) nyertük. Hidrazin-monohidrát felhasználásával megegyező hatékonyságot értünk el, azonban a termékek tisztítása a keletkező ftálhidrazid melléktermék hasonló polaritása miatt bonyolultabb volt. A guanidinszintézisek reakcióelegyeit minden esetben kvantitatív ¹H-NMR analízisnek vetettük alá; a maximálisan elérhető (elméleti) hozam meghatározásával az alkalmazott tisztítási eljárás hatékonyságát jellemeztük.

13. táblázat. *N*-ftaloilguanidinek szintézise és hidrazinolízise



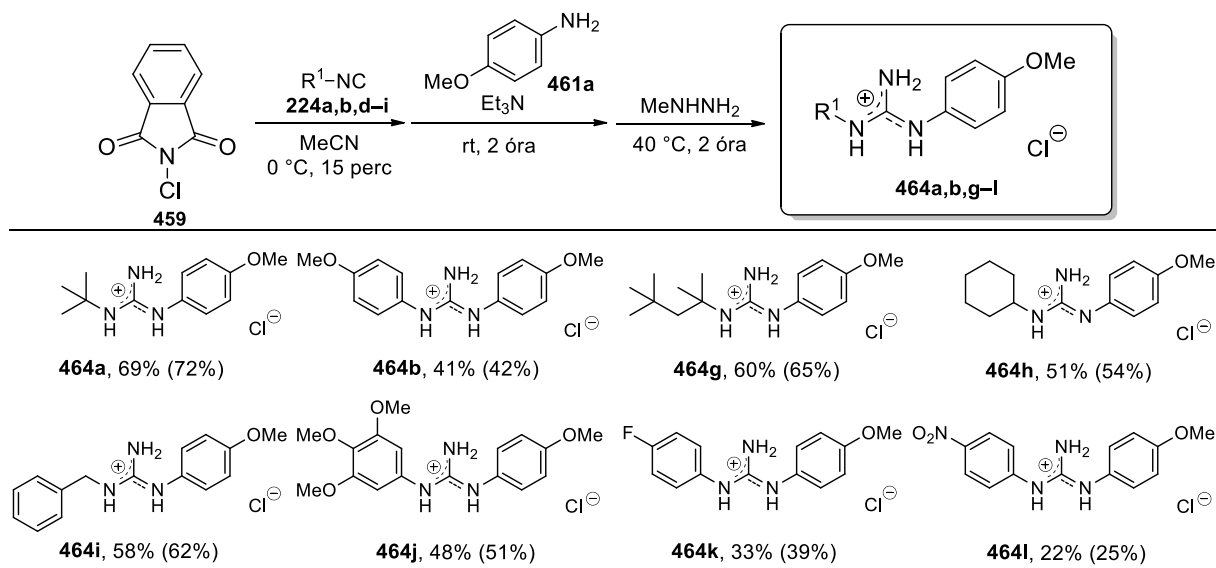
Izocianid	R ¹	Amin	R ²	462	Hozam (%) ^a	464	Hozam (%) ^a
224a	<i>t</i> -Bu	461a	4-MeO	462a	68 (73)	464a	98 (99)
224e	4-MeO-C ₆ H ₄	461a	4-MeO	462b	31 (49)	464b	94 (98)
224e	4-MeO-C ₆ H ₄	461b	4-Br	462c	28 (44)	464c	96 (99)
224d	<i>c</i> -Hex	461c	3,5-di-Me	462d	29 (64)	464d	96 (98)
224g	Bn	461d	4-F	462e	48 (54)	464e	97 (99)
224f	4-F-C ₆ H ₄	461e	H	462f	30 (47)	464f	96 (99)

Reakciókörülmények az **462a-f** szintézisének: *N*-klórfthalimid (1,0 mmol), vízmentes MeCN (2,0 ml), **224** izocianid (1,1 ekv.), 0 °C, 15 perc, majd Et₃N (1,0 ekv.) és **461** anilin (1,2 ekv.), szobahőmérséklet, 2 óra.

Reakciókörülmények a **464a-f** szintézisének: guanidin **462a-f** (0,25 mmol), MeCN (0,5 ml), MeNHNH₂ (1,5 ekv.), 40 °C, 2 óra, majd HCl/EtOH (3 ekv.), rt, 15 perc.

^[a] Izolált hozam (zárójelben NMR-hozam). Az NMR-hozam meghatározása ¹H-NMR mérésel, 1,3,5-trimetoxibenzol belső standard alkalmazásával történt.

Figyelembe véve, hogy a **462a–f** *N*-ftaloilguanidinek egyedi kromatográfiás körülményeket igénylő tisztítása a legtöbb esetben jelentős hozamcsökkenéssel járt (például **462d** vegyület: 64% NMR, 29% izolált hozam), a **464** *N,N'*-diszubsztituált guanidinek szintézisét egy *N*-ftaloilguanidinek izolálását mellőző háromlépéses szekvenciális egyedényes protokollá fejlesztettük. A kombinált egyedényes eljárás hatékonyságát alifás és aromás izocianidok (**224a,b,d–i**) alkalmazásával teszteltük, amin komponenseként *p*-anizidint (**461a**) választva (44. ábra). Az izocianidok nukleofil karaktere összefüggést mutatott a kapott termelésekkel; a legjobb izolált hozamokat benzil és alifás izocianidok felhasználásával érték el (**464a** és **464g–i**: 51–69%), míg a 3,4,5-trimetoxi-, *p*-metoxi-, *p*-fluor- és *p*-nitro-szubsztituált fenilizocianidok rendre alacsonyabb hozamokat eredményeztek (**464j**: 48%, **464b**: 41%, **464k**: 33% és **464l**: 22%). Aromás izocianidok esetén a **463a** izoindolinon melléktermék mellett *N*-aril-*N'*-(4-metoxifenil)-karbamidok képződését figyeltük meg. Az α -helyzetben aktív metilénsoportot tartalmazó metil-izocianoacetát és tozil-metil-izocianid, valamint a heteroaromás 2- és 3-izocianopiridin alkalmazásakor *N,N'*-diszubsztituált guanidin keletkezését nem tapasztaltuk. Az egyedényes háromlépéses eljárás hatékonyságát többek között a **464b** vegyület példája igazolja; míg a **462b** *N*-ftaloilguanidin kinyerésével, majd hidrazinolízisével a **464b** analógot 29% összesített izolált hozammal, a kombinált egyedényes módszerrel 41% termeléssel nyertük.



Reakciókörülmények: *N*-klórftalimid (1,0 mmol), vízmentes MeCN (2,0 ml), **224** izocianid (1,1 ekv.), 0 °C, 15 perc, majd Et₃N (1,0 ekv.) és *p*-anizidin (1,2 ekv.), szobahőmérséklet, 2 óra, végül MeNHNH₂ (1,5 ekv.), 40 °C, 2 óra. A termékeket a feldolgozás során sósavas sóvá alakítottuk. Az izolált hozamok mellett zárójelben az NMR-hozam szerepel. Az NMR-hozam meghatározása ¹H-NMR méréssel, 1,3,5-trimetoxibenzol belső standard alkalmazásával történt.

44. ábra. Izocianidok tesztelése az egyedényes háromlépéses guanidinszintézisben

A továbbiakban különböző aromás aminok alkalmazhatóságát vizsgáltuk. Elektronküldő és elektronvonzó csoportokkal szubsztituált anilinek és a **224a,b,d-i** izocianidok felhasználásával 14 *N,N'*-szubsztituált guanidint állítottunk elő (14. táblázat). Az azonos izocianid egységekből felépülő termékek NMR-hozamait összehasonlítva megállapítottuk, hogy az anilin szubsztituenseinek (R^3) elektronikus tulajdonsága – a nitrocsoporttól eltekintve (**464q** termék) – a reakció hatékonyságát nem befolyásolja. A kifejlesztett szintézismódszerrel előállítható *N,N'*-diszubsztituált guanidinek hozamát főként az alkalmazott izocianid reagens határozza meg: benzil- és alifás izocianidok felhasználásával közepes-jó hozamokat értünk el (**464d**, **464e** és **464m-r**: 35–73%), míg aromás izocianidokkal a reakció alacsony-közepes termeléssel ment végbe (**464c**, **464f** és **464s-v**: 27–43%). *N*-metilanilint (**461g**) alkalmazva egy példán keresztül megmutattuk, hogy az eljárás *N,N,N'*-trisubsztituált guanidinek szintézisére is alkalmazható (**464n**: 66%). Heteroaromás aminok, például 2-aminopiridin, 2-aminotiazol és 3-aminoizoxazol tesztelése során a várt guanidin célvegyületek helyett a megfelelő **463** izoindolinon melléktermékek képződését észleltük.

14. táblázat. Anilinek tesztelése az egyedényes háromlépéses guanidinszintézisben

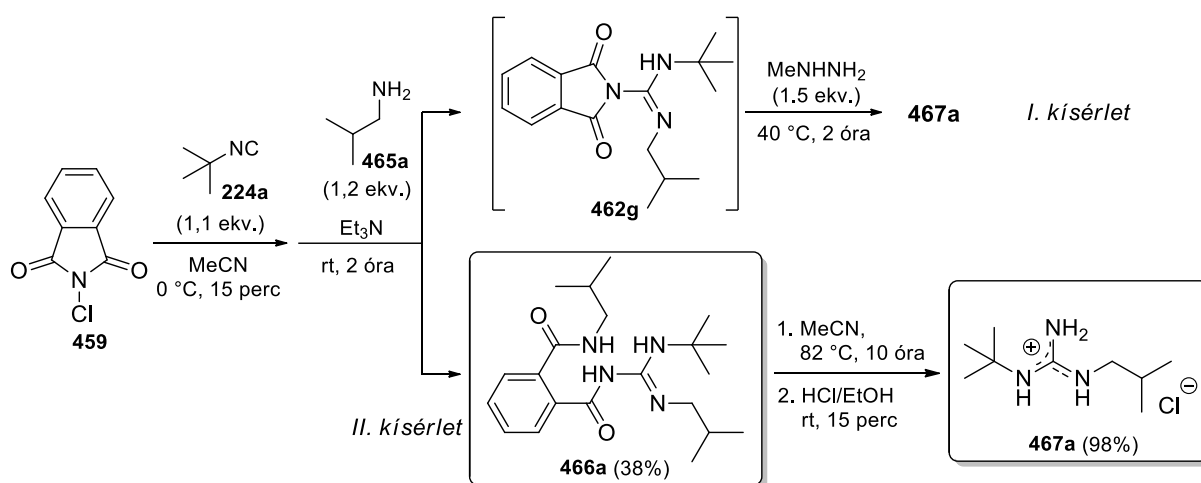
Reaction scheme: **459** (N-chlorophthalimide) reacts with **224a,b,d-i** (R^1-NC) in MeCN at 0 °C for 15 min, then with **461b-l** (R^3-NHR^2) in Et₃N at room temperature for 2 hours, and finally with MeNHNH₂ at 40 °C for 2 hours to yield **464c-f, m-v** (guanidines).

Izocianid R^1	Amin R^2	R^3	464	Hozam (%) ^a
224a <i>t</i> -Bu	461f H	2,4-di-F	464m	73 (78)
224a <i>t</i> -Bu	461g Me	H	464n	66 (71)
224b <i>t</i> -Oktil	461h H	4-CF ₃	464o	55 (61)
224b <i>t</i> -Oktil	461i H	3-I	464p	64 (68)
224d <i>c</i> -Hex	461c H	3,5-di-Me	464d	56 (58)
224d <i>c</i> -Hex	461j H	4-Me-3-NO ₂	464q	35 (38)
224g Bn	461d H	4-F	464e	52 (54)
224g Bn	461k H	4-(NMe ₂)	464r	47 (51)
224e 4-MeO-C ₆ H ₄	461e H	H	464s	42 (43)
224e 4-MeO-C ₆ H ₄	461b H	4-Br	464c	34 (42)
224h 3,4,5-tri-MeO-C ₆ H ₂	461e H	H	464t	43 (45)
224f 4-F-C ₆ H ₄	461e H	H	464f	37 (39)
224f 4-F-C ₆ H ₄	461l H	4-CN	464u	27 (33)
224i 4-NO ₂ -C ₆ H ₄	461e H	H	464v	35 (37)

Reakciókörülmények: *N*-klórfthalimid (1,0 mmol), vízmentes MeCN (2,0 ml), **224** izocianid (1,1 ekv.), 0 °C, 15 perc, majd Et₃N (1,0 ekv.) és **461** anilin (1,2 ekv.), szobahőmérséklet, 2 óra, végül MeNHNH₂ (1,5 ekv.), 40 °C, 2 óra. A termékeket a feldolgozás során sósavas sóvá alakítottuk.

^[a] Izolált hozam (zárójelben NMR-hozam). Az NMR-hozam meghatározása ¹H-NMR méréssel, 1,3,5-trimetoxibenzol belső standard alkalmazásával történt.

A következő fázisban az egyedényes háromlépéses *N,N'*-diszubsztituált guanidinszintézis kiterjesztheségét vizsgáltuk alifás aminokra. Az optimalizált protokollt követve *tert*-butil-izocianid (**224a**) és izobutilamin (**465a**) komponensek felhasználásával a várt **467a** termék meglepő módon nyomokban képződött (45. ábra, I. kísérlet). Ezt követően kísérletet tettünk a **462g** intermedier előállítására, azonban a reakcióelegy LC-MS analízise a **462g** guanidin jelenlétét nem igazolta; oszlopkromatográfiás tisztítással a **466a** származékot izoláltuk, mely feltételezésünk szerint a kialakult **462g** *N*-ftaloilguanidin azonnali továbbalakulásával keletkezhetett (45. ábra, II. kísérlet). Mivel az izobutilaminnal végbemenő *in situ* gyűrűfelnyílást alacsony hőmérsékleten (-40°C) sem sikerült megakadályozni, a **467a** *N,N'*-diszubsztituált guanidin előállítását az izolált **466a** termék intramolekuláris nukleofil szubsztitúció révén végbemenő debenzoilezésével kívántuk elérni. A szakirodalomban ismeretlen reakcióval a **466a** guanidint 10 óra acetonitrilben történő forralással, majd sósavas só képzéssel kiváló izolált hozammal (98%) alakítottuk át a **467a** célvegyületté.

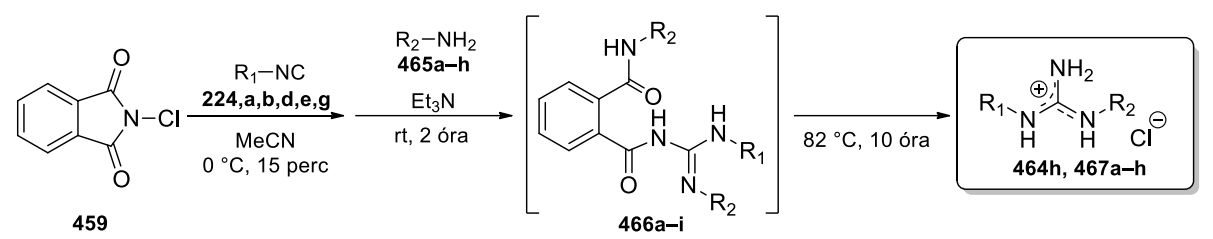
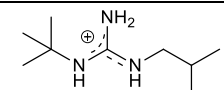
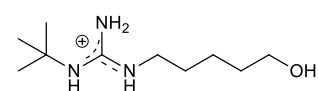
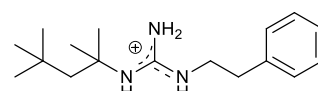
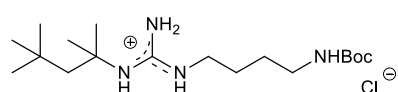
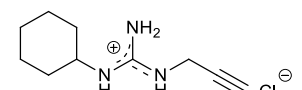
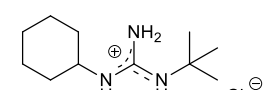
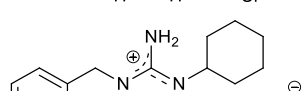
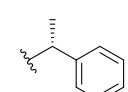
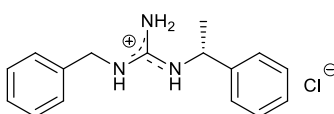
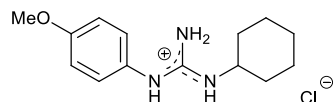


45. ábra. Kísérletek izobutilaminnal

Alifás aminok sikeres alkalmazása céljából a szekvenciális egyedényes protokollt módosítottuk; a reakció első lépésében keletkező **460** addukthoz TEA jelenlétében 2,2 ekvivalens **465** amint adtunk, majd a képződő **466** intermediert izolálás és metilhidrazin felhasználása nélkül, egyszerű forralással alakítottuk át a megfelelő **467** *N,N'*-diszubsztituált guanidinné. A módosított egyedényes háromlépéses eljárással, különböző *primer* benzil és alifás aminok felhasználásával 9 guanidin származékot állítottunk elő (15. táblázat). A **466a–i** köztitermékek 10 óra reakcióidő alatt minden esetben teljes mértékben átalakultak, a **467a–h** és **464h** guanidineket az oszlopkromatográfiás tisztítást követően közepes-jó hozammal (44–81%) nyertük. A reakció amin komponenseként *primer* (**465a**), *szekunder* (**465g**) és térgátolt *tercier* (**465f**) alifás aminokon túl bifunkciós aminok, mint például a **465b** aminoalkohol, a

465d *N*-Boc védett diamin, vagy propargilamin (**465e**) egyaránt szolgálhatnak, mely a módszer széleskörű alkalmazhatóságát igazolja. Annak ellenére, hogy a módosított eljárással *N,N'*-dialkil-szubsztituált guanidinek szintézisére fókuszáltunk, a **464h** származék ciklohexilaminból történő szintézisével megmutattuk, hogy aromás izocianid és alifás amin reaktánsok felhasználásával az *N*-alkil-*N'*-arilguanidinek alternatív módon (jelen esetben magasabb hozammal (44. ábra, 51%; 15. táblázat, 66%)) is előállíthatók.

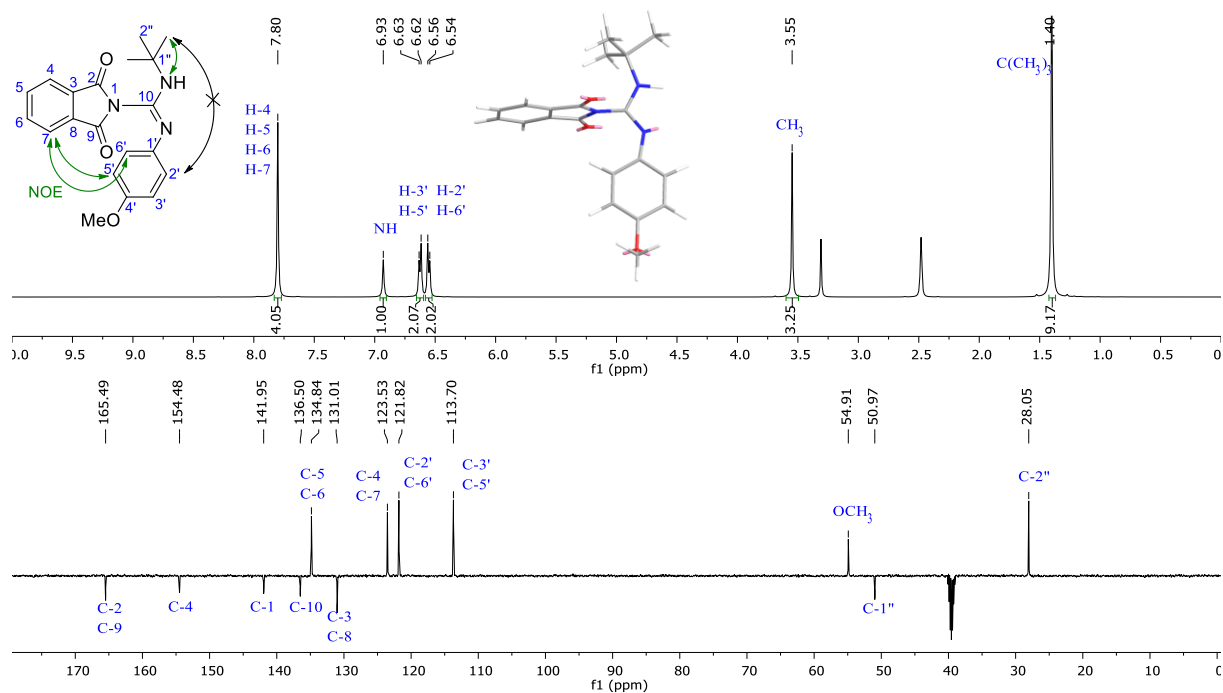
15. táblázat. Benzil és alifás aminok tesztelése a módosított egyedényes guanidinszintézisben

			
Izocianid R ¹	Amin R ²	Termék	Hozam (%) ^b
224a <i>t</i> -Bu	465a <i>i</i> -Bu		467a 81 (84)
224a <i>t</i> -Bu	465b HO(CH ₂) ₅		467b 80 (85)
224b <i>t</i> -Oktil	465c C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂		467c 72 (78)
224b <i>t</i> -Oktil	465d BocNH(CH ₂) ₄		467d 55 (62)
224d <i>c</i> -Hex	465e HCCCH ₂		467e 44 (47)
224d <i>c</i> -Hex	465f <i>t</i> -Bu		467f 64 (68)
224g Bn	465g <i>c</i> -Hex		467g 71 (75)
224g Bn	465h 		467h 53 (64)
224e 4-MeOC ₆ H ₄	465g <i>c</i> -Hex		464h 66 (70)

Reakciókörülmények: *N*-klórfthalimid (1,0 mmol), vízmentes MeCN (2,0 ml), **224** izocianid (1,1 ekv.), 0 °C, 15 perc, majd Et₃N (1,0 ekv.) és **465** amin (2,2 ekv.), szobahőmérséklet, 2 óra, végül 82 °C, 10 óra. A termékeket a feldolgozás során sósavas sóvá alakítottuk.

^[a] Izolált hozam (a zárójelben NMR-hozam). Az NMR-hozam meghatározása ¹H-NMR méréssel, 1,3,5-trimetoxibenzol belső standard alkalmazásával történt.

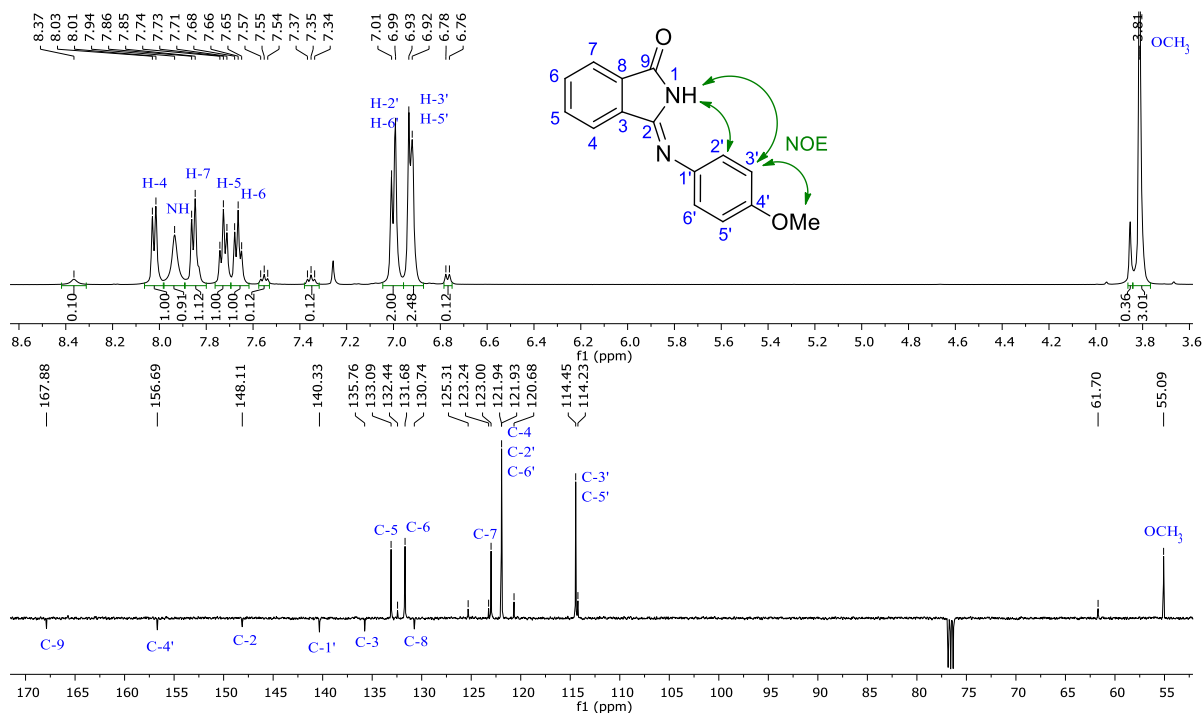
Az előállított termékek (**462a–f**, **463a**, **464a–v**, **466a** és **467a–h**) szerkezetét ^1H - és ^{13}C -NMR, valamint tömegspektrometriai mérésekkel igazoltuk. Emellett a **462a** *N*-ftaloilguanidin és **463a** izoindolinon ^1H - és ^{13}C -NMR spektrumain HSQC, HMBC és NOESY kétdimenziós NMR módszerek segítségével teljes jelhozzárendelést végeztünk (46. és 47. ábra). A **462a** vegyület szerkezeti elemeinek, úgy mint a *terc*-butil- (1,40 ppm, s), a *p*-metoxifenil- (ArCH: 6,62 és 6,55 ppm, d; OCH₃: 3,55 ppm, s) és a ftaloilcsoport (ArCH: 7,80 ppm, s) jelei a ^1H -NMR spektrumon egyértelműen azonosíthatók. A molekula az oldatban egységes tautomerként van jelen. NOESY mérés alapján, a megfelelő NOE korrelációk azonosításával (NH \leftrightarrow H-2'', H-7 \leftrightarrow H-5', H-7 \leftrightarrow H-6' keresztcsúcsok) megállapítottuk, hogy a molekula a vizsgált körülmények között az 46. ábrán vázolt tautomerként és geometriai izomerként van jelen, mely feltehetőleg a fenilgyűrűvel történő kiterjedt konjugációnak, illetve az aromás gyűrűk között fellépő π - π kölcsönhatásnak tulajdonítható.



46. ábra. A **462a** *N*-ftaloilguanidin ^1H - és ^{13}C -NMR spektrumai (DMSO-*d*₆)

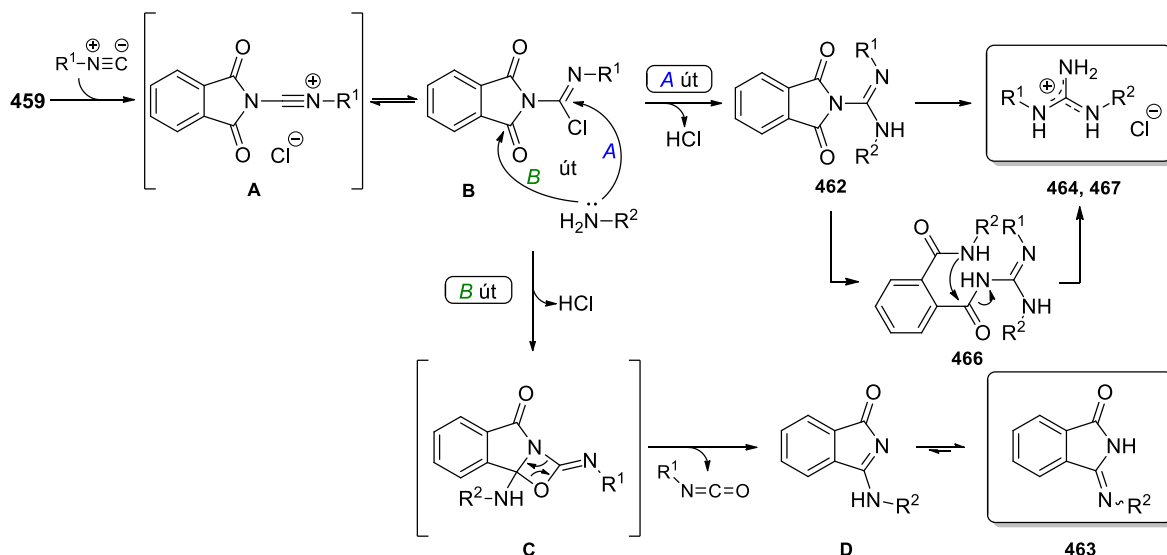
A **463a** vegyület ^1H -NMR spektrumán a *p*-metoxifenil-csoport (ArCH: 7,00 és 6,93 ppm, d; OCH₃: 3,81 ppm, s), valamint az iminoizoindolinon egység NH-funkciójának (7,94 ppm, s) és a kémiaiag nem ekvivalens négy aromás protonjának (ArCH: 8,02 ppm, d; 7,86 ppm, d; 7,73 ppm, t; 7,66 ppm, t) jelei egyaránt azonosíthatók (47. ábra). Emellett a HMBC és NOESY spektrumok megfelelő keresztcsúcsai alapján megállapítottuk, hogy a vizsgált

körülmények között a C=N kettőskötés *exo* helyzetű, illetve a molekula túlnyomó részben *Z* geometriai izomerként van jelen, mely az irodalmi előzményekkel összhangban áll.¹⁷⁸



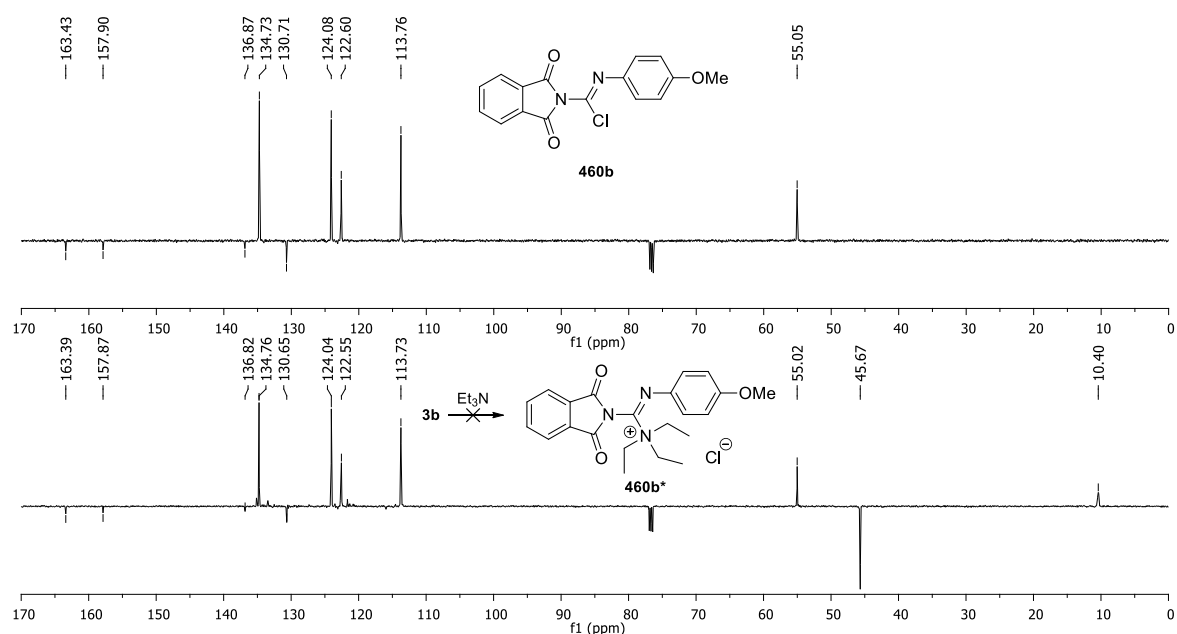
47. ábra. A **463a** izoindolinon ¹H- és ¹³C-NMR spektrumai (CDCl₃)

A fent ismertetett eredmények alapján a reakció mechanizmusára javaslatot tettünk, melyet a 48. ábra szemléltet. Elsőként az *N*-klórftálimid és izocianid α -addíciós reakciójával az **A** ionos addukton keresztül a **B** imidoil-klorid intermedier keletkezik. Ezt követi az amin nukleofil támadása, mely az imidoil funkció szénatomján (A út), illetve a ftálimid karbonil-csoportján (B út) egyaránt megvalósulhat. Az A reakcióút eredményeként sósav távozása mellett a **462** *N*-ftaloilguanidin képződik, melyből a ftálimid molekularész eltávolítása (hidrazinolízissel vagy **466** intermedieren keresztül) vezet a **464** és **467** *N,N'*-diszubsztituált guanidinekhez. A B reakcióút értelmében az amin addícióját követően intramolekuláris nukleofil szubsztitúcióval (Cl \rightarrow O) a **C** intermedier alakulhat ki, mely egy retro [2+2] cikloaddíció-szerű átrendeződéssel, izocianát képződése mellett a **D** izoindolont eredményezi. A stabilabb¹⁷⁸ **463** izoindolinon melléktermék keletkezéséhez végül tautomer egyensúly vezet. A tapasztalatok alapján a reakció kimenetele az alkalmazott oldószeren túl az amin nukleofilításától függ; míg alifás aminok és anilinek a guanidinszintézis során egyaránt alkalmazhatók (A út), a gyengébb nukleofil karakterrel rendelkező heteroaromás származékok (50. oldal; 2-aminopiridin, 2-aminotiazol, 3-aminoizoxazol) kizárólag izoindolinon terméket eredményeztek (B út).



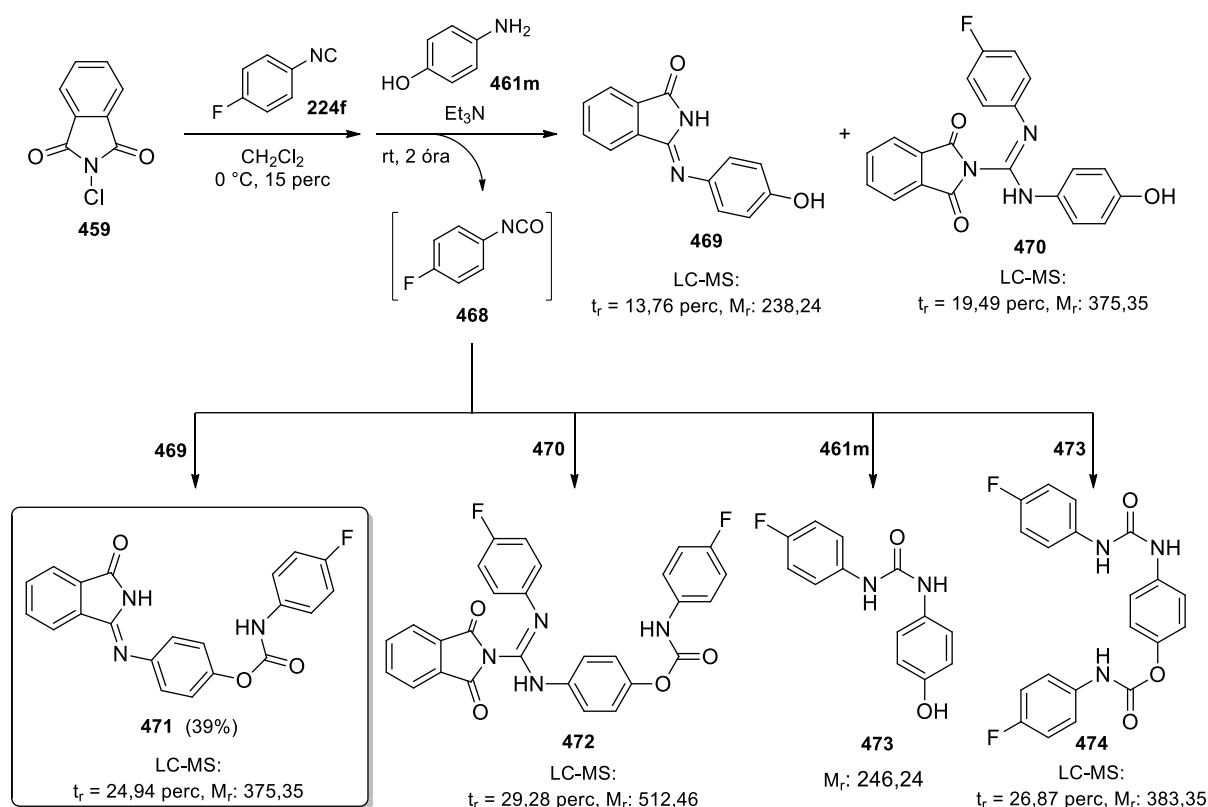
48. ábra. Javasolt reakciómechanizmus

A feltételezett reakciómechanizmus alátámasztására kontrollkísérleteket végeztünk. A **B** imidoil-klorid létrejöttét a **460b** közttermék detektálásával és izolálásával korábban már bizonyítottuk (47. oldal). A szintézisek során a TEA hozzáadásakor színváltozást figyeltünk meg, melyből a **B** imidoil-klorid és TEA között végbemenő reakcióra, a bázis funkcion túl esetleges aktiváló szerepre következtettünk. A **460b** intermedier deuterokloroformos oldatához sztöchiometrikus mennyiségű trietilamint adva a **460b*** intermedier keletkezését vártuk, azonban a ^{13}C -NMR mérések a feltételezésünket nem támasztották alá, mivel a **460b** imidoil-klorid intermedier spektruma TEA hozzáadására nem változott meg (TEA referencia ^{13}C -NMR spektruma: CH_3 : 11,62 ppm, CH_2 : 46,25 ppm) (49. ábra). (A kísérletet CD_3CN -ben elvégezve megegyező eredményre jutottunk.)



49. ábra. A **460b** intermedier ^{13}C -NMR spektruma TEA hozzáadása előtt és után

Figyelembe véve, hogy a feltételezett *B* reakcióút értelmében a **463** izoindolinonnal megegyező anyagmennyiségű izocianát keletkezik, valamint apoláris oldószerek alkalmazása az izoindolinon termék képződésének kedvezett (46. oldal, 11. táblázat), az izocianát-képződés bizonyítására egy kontrollkísérletet terveztünk. *N*-klórfálimidet diklórmetánban *p*-fluorfenil-izocianiddal (**224f**), majd TEA jelenlétében 4-aminofenollal (**461m**) reagáltatva azt feltételeztük, hogy amennyiben a reakció során a reaktív **468** aromás izocianát létrejön, a **469** izoindolinon és **470** guanidin termékek mellett az izocianát *in situ* addíciójának következtében a megfelelő **471** és **472** karbamát származékok is keletkeznek (50. ábra). Amellett, hogy a reakcióelegy LC-MS analízisével a **471**, **472** és **474** izocianát-adduktok jelenlétét igazoltuk, a **471** karbamát, mint főtermék izolálásával (39% hozam) és szerkezetigazolásával egyértelműen alátámasztottuk a *B* reakcióúttal járó izocianát-képződést. Fontos kiemelni, hogy az aromás izocianidok alkalmazásakor korábban megfigyelt *N*-aril-*N'*-(4-metoxifenil)-karbamid melléktermékek (49. oldal) egyaránt a képződő izocianátnak köszönhetők.



50. ábra. Izocianát-keletkezés bizonyítása *in situ* karbamátképzéssel

3. Általános kísérleti rész

Az NMR spektrumok felvétele Bruker Avance DRX500 vagy Bruker Avance Neo 500 készülékkel, 298 K-en történt, a TMS vagy az oldószer, illetve ^{19}F -NMR esetén a hexafluorbenzol jelét használva belső standardként. A mérések során alkalmazott deuterált oldószereket a megfelelő adatoknál tüntettük fel.

A tömegspektrumok Waters Acquity SQD, Agilent 1946D vagy Thermo Scientific Q Exactive Plus (HRMS esetén) spektrométerrel, ESI vagy APCI ionizációs technikával, pozitív ion módban készültek.

Az olvadáspontokat Stuart SMP10 olvadáspontmérővel, korrekció nélkül határoztuk meg.

A HPLC méréseket Agilent 1100/1200 típusú készüléken végeztük.

Az optikai forgatóképességet Optical Activity AA-55 polariméterrel határoztuk meg.

A mikrohullámú reakciókat CEM Discover készülékkel hajtottuk végre.

A vékonyréteg-kromatográfiás analízishez szilikagél lapokat (Merck, Kieselgel 60 F₂₅₄) használtunk. Az alkalmazott eluenseket a vegyületek R_f-értékeinél jelöltük. A kromatogramokat UV-fénnyel (254 vagy 365 nm), KMnO₄ oldattal, jódgőzzel vagy Dragendorff reagenssel hívtuk elő.

Az oszlopkromatográfiás elválasztások szilikagél (Merck, 60 Å, 0,063–0,200 mm) vagy külön megjelölt esetekben semleges alumínium-oxid (Merck, 90 Å, 0,063–0,200 mm, activity stage I) állófázison történtek. A flash-kromatográfiás elválasztásokat Teledyne Isco CombiFlash Rf készülékkel, szilikagéllal vagy semleges alumínium-oxiddal töltött RediSep Rf oszlopok felhasználásával végeztük.

Az előállított vegyületek NMR-, valamint MS-adatait a Melléklet tartalmazza.

4. Részletes kísérleti rész

4.1. Az 5-aminopirazol-4-karbonitril (222a) előállítása

A **222a** vegyület szintézisét szakirodalomban ismertetett módszerek alapján végeztük.^{167,168} Etoximetilidén-malononitrilt (**220a**, 1,22g, 10 mmol) etanolban (10 ml) oldottunk, majd hidrazin-monohidrátot (534 µl, 11 mmol) csepegtettünk hozzá. A reakcióelegyet 3 órán keresztül 70 °C-on kevertettük, majd bepároltuk és oszlopkromatográfiával (hexán/EtOAc gradiens elúció) tisztítottuk.

222a: 841 mg (78%); halványsárga, szilárd; Op. 171–172 °C (173 °C)¹⁶⁷; $R_f = 0,35$ (hexán/EtOAc = 1:3).

4.2. A 225–264 imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karbonitrilek előállításának általános leírása

Etoximetilidén-malononitril (**220a**, 61 mg, 0,50 mmol) etanolos oldatához (0,5 ml) hidrazin-monohidrátot (26,7 µl, 0,55 mmol) csepegtettünk, majd mikrohullámmal (max. 150 W) 80 °C-on, 10 percig besugároztuk. Ezt követően a reakcióelegyhez vizet (0,5 ml), megfelelő aldehidet (**223a–j**, 0,55 mmol), TFA-t (7,7 µl, 0,10 mmol), végül megfelelő izocianidot (**224a–d**, 0,55 mmol) adtunk, majd szobahőmérsékleten további 10–60 percig kevertettük. A **225–260** termékek a reakcióelegyből kiváltak, izolálásuk egyszerű szűréssel, mosással (1–3 ml hexán vagy dietil-éter), végül szárítással történt. A **261–264** termékeket oszlopkromatográfiás tisztítással (hexán/EtOAc gradiens elúció) nyertük.

3-(*terc*-Butilamino)-2-(*p*-tolil)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karbonitril (225)

A terméket a **4.2.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

225: 95 mg (65%); világossárga, szilárd; Op. 234–236 °C; $R_f = 0,66$ (hexán/EtOAc = 2:1).

2-(*p*-Tolil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karbonitril (226)

A terméket a **4.2.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

226: 115 mg (66%); fehér, szilárd; Op. 203–205 °C; $R_f = 0,75$ (hexán/EtOAc = 2:1).

Metil-2-((7-ciano-2-(*p*-tolil)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-3-il)amino)-acetát (227)

A terméket a **4.2.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

227: 90 mg (58%); halványsárga, szilárd; Op. 189–192 °C; $R_f = 0,36$ (hexán/EtOAc = 2:1).

3-(Ciklohexilamino)-2-(*p*-tolil)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karbonitril (228)

A terméket a 4.2. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

228: 120 mg (75%); halványsárga, szilárd; Op. 230–232 °C; $R_f = 0,66$ (hexán/EtOAc = 2:1).

3-(*tert*-Butilamino)-2-fenil-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karbonitril (229)

A terméket a 4.2. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

229: 95 mg (68%); halványsárga, szilárd; Op. 209–211 °C; $R_f = 0,64$ (hexán/EtOAc = 2:1).

2-Fenil-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karbonitril (230)

A terméket a 4.2. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

230: 117 mg (70%); fehér, szilárd; Op. 212–214 °C; $R_f = 0,71$ (hexán/EtOAc = 2:1).

Metil-2-((7-ciano-2-fenil-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-3-il)amino)-acetát (231)

A terméket a 4.2. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

231: 103 mg (70%); fehér, szilárd; Op. 200–201 °C; $R_f = 0,31$ (hexán/EtOAc = 2:1).

3-(Ciklohexilamino)-2-fenil-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karbonitril (232)

A terméket a 4.2. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

232: 106 mg (69%); halványsárga, szilárd; Op. 206–208 °C; $R_f = 0,62$ (hexán/EtOAc = 2:1).

3-(*tert*-Butilamino)-2-(4-fluorfenil)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karbonitril (233)

A terméket a 4.2. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

233: 100 mg (67%); fehér, szilárd; Op. 231–233 °C; $R_f = 0,62$ (hexán/EtOAc = 2:1).

2-(4-Fluorfenil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karbonitril (234)

A terméket a 4.2. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

234: 126 mg (71%); fehér, szilárd; Op. 204–205 °C; $R_f = 0,70$ (hexán/EtOAc = 2:1).

Metil-2-((7-ciano-2-(4-fluorfenil)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-3-il)amino)-acetát (235)

A terméket a 4.2. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

235: 64 mg (41%); fehér, szilárd; Op. 210–212 °C; $R_f = 0,35$ (hexán/EtOAc = 2:1).

3-(Ciklohexilamino)-2-(4-fluorfenil)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karbonitril (236)

A terméket a 4.2. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

236: 120 mg (74%); fehér, szilárd; Op. 222–223 °C; $R_f = 0,64$ (hexán/EtOAc = 2:1).

3-(*terc*-Butilamino)-2-(4-(trifluormetil)fenil)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karbonitril (237)

A terméket a 4.2. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

237: 109 mg (63%); fehér, szilárd; Op. 247–248 °C; $R_f = 0,66$ (hexán/EtOAc = 2:1).

2-(4-(Trifluormetil)fenil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karbonitril (238)

A terméket a 4.2. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

238: 118 mg (59%); fehér, szilárd; Op. 214–216 °C; $R_f = 0,75$ (hexán/EtOAc = 2:1).

Metil-2-((7-ciano-2-(4-(trifluormetil)fenil)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-3-il)amino)-acetát (239)

A terméket a 4.2. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

239: 64 mg (35%); fehér, szilárd; Op. 191–193 °C; $R_f = 0,42$ (hexán/EtOAc = 2:1).

3-(Ciklohexilamino)-2-(4-(trifluormetil)fenil)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karbonitril (240)

A terméket a 4.2. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

240: 123 mg (66%); fehér, szilárd; Op. 242–243 °C; $R_f = 0,66$ (hexán/EtOAc = 2:1).

3-(*terc*-Butilamino)-2-(2-fluor-4-(trifluormetil)fenil)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karbonitril (241)

A terméket a 4.2. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

241: 108 mg (59%); fehér, szilárd; Op. 209–211 °C; $R_f = 0,65$ (hexán/EtOAc = 2:1).

2-(2-Fluor-4-(trifluormetil)fenil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karbonitril (242)

A terméket a 4.2. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

242: 82 mg (39%); fehér, szilárd; Op. 179–181 °C; $R_f = 0,75$ (hexán/EtOAc = 2:1).

Metil-2-((7-ciano-2-(2-fluor-4-(trifluormetil)fenil)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-3-il)amino)-acetát (243)

A terméket a 4.2. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

243: 44 mg (23%); fehér, szilárd; Op. 181–182 °C; $R_f = 0,47$ (hexán/EtOAc = 2:1).

3-(Ciklohexilamino)-2-(2-fluor-4-(trifluormetil)fenil)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karbonitril (244)

A terméket a **4.2.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

244: 90 mg (46%); fehér, szilárd; Op. 222–224 °C; $R_f = 0,70$ (hexán/EtOAc = 2:1).

3-(*terc*-Butilamino)-2-(3,4-difluorfenil)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karbonitril (245)

A terméket a **4.2.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

245: 93 mg (59%); halványsárga, szilárd; Op. 241–243 °C; $R_f = 0,62$ (hexán/EtOAc = 2:1).

2-(3,4-Difluorfenil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karbonitril (246)

A terméket a **4.2.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

246: 99 mg (53%); fehér, szilárd; Op. 187–189 °C; $R_f = 0,72$ (hexán/EtOAc = 2:1).

Metil-2-((7-ciano-2-(3,4-difluorfenil)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-3-il)amino)-acetát (247)

A terméket a **4.2.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

247: 46 mg (28%); fehér, szilárd; Op. 206–209 °C; $R_f = 0,38$ (hexán/EtOAc = 2:1).

3-(Ciklohexilamino)-2-(3,4-difluorfenil)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karbonitril (248)

A terméket a **4.2.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

248: 41 mg (24%); fehér, szilárd; Op. 221–223 °C; $R_f = 0,64$ (hexán/EtOAc = 2:1).

3-(*terc*-Butilamino)-2-(4-fluor-3-(trifluormetil)fenil)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karbonitril (249)

A terméket a **4.2.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

249: 97 mg (53%); fehér, szilárd; Op. 249–252 °C; $R_f = 0,59$ (hexán/EtOAc = 2:1).

2-(4-Fluor-3-(trifluormetil)fenil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karbonitril (250)

A terméket a **4.2.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

250: 86 mg (41%); fehér, szilárd; Op. 216–217 °C; $R_f = 0,69$ (hexán/EtOAc = 2:1).

Metil-2-((7-ciano-2-(4-fluor-3-(trifluormetil)fenil)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-3-il)amino)-acetát (251)

A terméket a **4.2.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

251: 63 mg (33%); halványszürke, szilárd; Op. 211–213 °C; $R_f = 0,37$ (hexán/EtOAc = 2:1).

3-(Ciklohexilamino)-2-(4-fluor-3-(trifluormetil)fenil)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karbonitril (252)

A terméket a 4.2. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

252: 90 mg (46%); fehér, szilárd; Op. 197–200 °C; $R_f = 0,63$ (hexán/EtOAc = 2:1).

3-(*terc*-Butilamino)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karbonitril (253)

A terméket a 4.2. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

253: 130 mg (70%); halványsárga, szilárd; Op. 203–205 °C; $R_f = 0,14$ (hexán/EtOAc = 2:1).

2-(2,4,6-Trimetoxifenil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karbonitril (254)

A terméket a 4.2. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

254: 177 mg (83%); halványsárga, szilárd; Op. 203–205 °C; $R_f = 0,28$ (hexán/EtOAc = 2:1).

Metil-2-((7-ciano-2-(2,4,6-trimetoxifenil)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-3-il)amino)-acetát (255)

A terméket a 4.2. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

255: 93 mg (48%); halványsárga, szilárd; Op. 170–173 °C; $R_f = 0,08$ (hexán/EtOAc = 2:1).

3-(Ciklohexilamino)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karbonitril (256)

A terméket a 4.2. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

256: 95 mg (48%); halványsárga, szilárd; Op. 153–155 °C; $R_f = 0,21$ (hexán/EtOAc = 2:1).

(*E*)-3-(*terc*-Butilamino)-2-(1-fenilprop-1-én-2-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karbonitril (257)

A terméket a 4.2. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

257: 97 mg (61%); fehér, szilárd; Op. 183–185 °C; $R_f = 0,67$ (hexán/EtOAc = 2:1).

(*E*)-2-(1-Fenilprop-1-én-2-il)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karbonitril (258)

A terméket a 4.2. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

258: 126 mg (67%); fehér, szilárd; Op. 156–158 °C; $R_f = 0,74$ (hexán/EtOAc = 2:1).

(*E*)-Metil-2-((7-ciano-2-(1-fenilprop-1-én-2-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-3-il)amino)-acetát (259)

A terméket a 4.2. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

259: 44 mg (26%); halványsárga, szilárd; Op. 145–146 °C; $R_f = 0,44$ (hexán/EtOAc = 2:1).

(E)-3-(Ciklohexilamino)-2-(1-fenilprop-1-én-2-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-karbonitril (260)

A terméket a **4.2.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

260: 109 mg (63%); fehér, szilárd; Op. 152–153 °C; $R_f = 0,71$ (hexán/EtOAc = 2:1).

2-(terc-Butil)-3-(terc-butilamino)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-karbonitril (261)

A terméket a **4.2.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

261: 65 mg (50%); fehér, szilárd; Op. 212–214 °C; $R_f = 0,65$ (hexán/EtOAc = 2:1).

2-(terc-Butil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-karbonitril (262)

A terméket a **4.2.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

262: 71 mg (45%); fehér, szilárd; Op. 168–170 °C; $R_f = 0,78$ (hexán/EtOAc = 2:1).

Metil-2-((2-(terc-butil)-7-ciano-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-il)amino)-acetát (263)

A terméket a **4.2.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

263: 65 mg (47%); fehér, szilárd; Op. 169–171 °C; $R_f = 0,42$ (hexán/EtOAc = 2:1).

2-(terc-Butil)-3-(ciklohexilamino)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-karbonitril (264)

A terméket a **4.2.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

264: 57 mg (40%); fehér, szilárd; Op. 189–191 °C; $R_f = 0,73$ (hexán/EtOAc = 2:1).

4.3. A 265–270 imidazo[1,2-b]pirazolok előállításának általános leírása

Etil-2-ciano-3-etoxiakrilát (**220b**, 85 mg, 0,50 mmol) vagy (1-etoxietilidén)-malononitril (**220c**, 68 mg, 0,50 mmol) vagy etil-(E)-2-ciano-3-etoxikrotonát (**220d**, 92 mg, 0,50 mmol) etanolos oldatához (0,5 ml) hidrazin-monohidrátot (26,7 μ l, 0,55 mmol) csepegtettünk, majd mikrohullámmal (max. 150 W) 120 °C-on (**220c,d**) vagy 150 °C-on (**220b**), 10 percig besugároztuk. Ezt követően a reakcióelegyhez vizet (0,5 ml), megfelelő aldehidet (**223a–c,i**, 0,55 mmol), TFA-t (7,7 μ l, 0,10 mmol), végül megfelelő izocianidot (**224a–c**, 0,55 mmol) adtunk, majd szobahőmérsékleten további 10–60 percig kevertettük. A **265–270** termékek a reakcióelegyből kiváltak, izolálásuk egyszerű szűréssel, mosással (1–3 ml hexán vagy dietil-éter), végül szárítással történt.

Etil-3-(terc-butilamino)-2-(p-tolil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-karboxilát (265)

A terméket a **4.3.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

265: 92 mg (54%); halványsárga, szilárd; Op. 132–134 °C; $R_f = 0,52$ (hexán/EtOAc = 2:1).

Etil-2-fenil-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxilát (266)

A terméket a 4.3. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

266: 107 mg (56%); fehér, szilárd; Op. 162–164 °C; $R_f = 0,63$ (hexán/EtOAc = 2:1).

3-(*terc*-Butilamino)-6-metil-2-(*p*-tolil)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karbonitril (267)

A terméket a 4.3. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

267: 122 mg (79%); fehér, szilárd; Op. 231–233 °C; $R_f = 0,52$ (hexán/EtOAc = 2:1).

Metil-2-((7-ciano-2-(4-fluorfenil)-6-metil-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-3-il)amino)-acetát (268)

A terméket a 4.3. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

268: 93 mg (57%); fehér, szilárd; Op. 219–221 °C; $R_f = 0,21$ (hexán/EtOAc = 2:1).

Etil-3-(*terc*-butilamino)-6-metil-2-(*p*-tolil)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxilát (269)

A terméket a 4.3. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

269: 131 mg (74%); fehér, szilárd; Op. 108–110 °C; $R_f = 0,54$ (hexán/EtOAc = 2:1).

(*E*)-Etil-6-metil-2-(1-fenilprop-1-én-2-il)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxilát (270)

A terméket a 4.3. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

270: 169 mg (59%); fehér, szilárd; Op. 118–119 °C; $R_f = 0,67$ (hexán/EtOAc = 2:1).

4.4. Az 5-aminopirazol-4-karboxamid (222e) előállítása

A 222e vegyület szintézisét szakirodalom alapján,¹⁷⁰ módosított körülményekkel végeztük.

0 °C-ra hűtött tömény kénsavhoz (3 ml) kis részletekben 5-aminopirazol-4-karbonitrilt (222a, 1,00 g, 9,25 mmol) adagoltunk. Az aminopirazol teljes mennyiségének hozzáadását követően a reakcióelegyet 1 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd jégre öntöttük. Miután a pH-t NaOH oldattal (2 M) 9–10-re állítottuk, a vizes szuszpenziót bepároltuk, majd a nyersterméket oszlopkromatográfiával (CHCl₃/MeOH gradiens elúció) tisztítottuk.

222e: 737 mg (63%); halványsárga, szilárd; Op. 189–190 °C (188–190 °C)¹⁷⁰; $R_f = 0,18$ (CHCl₃/MeOH = 9:1).

4.5. A 271–297 imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamidok előállításának általános leírása

5-aminopirazol-4-karboxamid (222e, 63 mg, 0,50 mmol) acetonitriles (0,5 ml) szuszpenziójához megfelelő aldehidet (223a–d,f,h–t, 0,55 mmol), 70%-os perklórsavat (8,6 µl,

0,10 mmol), végül megfelelő izocianidot (**224a–f**, 0,55 mmol) adtunk, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten, argon atmoszféra alatt 6 órán keresztül kevertettük. A **271–297** termékek a reakcióelegyből kiváltak, izolálásuk egyszerű szűréssel, mosással (1–2 ml hideg MeCN), végül szárítással történt.

3-(*tert*-Butilamino)-2-fenil-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (271)

A terméket a **4.5.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

271: 103 mg (69%); fehér, szilárd; Op. 246–248 °C.

2-Fenil-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (272)

A terméket a **4.5.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

272: 90 mg (51%); halványsárga, szilárd; Op. 154–156 °C.

Metil-2-((7-karbamoil-2-fenil-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-3-il)amino)-acetát (273)

A terméket a **4.5.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

273: 72 mg (46%); szürke, szilárd; Op. 209–210 °C.

3-(Ciklohexilamino)-2-fenil-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (274)

A terméket a **4.5.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

274: 83 mg (51%); fehér, szilárd; Op. 240–241 °C.

3-((4-Metoxifenil)amino)-2-fenil-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (275)

A terméket a **4.5.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

275: 84 mg (48%); szürke, szilárd; Op. 229–231 °C.

2-(*p*-Tolil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (276)

A terméket a **4.5.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

276: 122 mg (66%); fehér, szilárd; Op. 218–219 °C.

2-(4-Metoxifenil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (277)

A terméket a **4.5.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

277: 131 mg (85%); halványsárga, szilárd; Op. 124–125 °C.

4-(7-Karbamoil-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-2-il)-2-metoxifenil-acetát (278)

A terméket a 4.5. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

278: 110 mg (50%); fehér, szilárd; Op. 190–191 °C.

Metil-2-((7-karbamoil-2-(2,4,6-trimetoxifenil)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-3-il)amino)-acetát (279)

A terméket a 4.5. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

279: 150 mg (74%); sárga, szilárd; Op. 226–227 °C.

2-(4-Fluorfenil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (280)

A terméket a 4.5. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

280: 128 mg (69%); halványsárga, szilárd; Op. 229–230 °C.

Metil-2-((7-karbamoil-2-(4-fluorfenil)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-3-il)-amino)-acetát (281)

A terméket a 4.5. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

281: 87 mg (53%); fehér, szilárd; Op. 229–230 °C.

2-(4-(Trifluormetil)fenil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (282)

A terméket a 4.5. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

282: 145 mg (69%); fehér, szilárd; Op. 192–193 °C.

3-(*tert*-Butilamino)-2-(3,4-difluorfenil)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (283)

A terméket a 4.5. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

283: 133 mg (80%); fehér, szilárd; Op. 256–258 °C.

2-(Piridin-3-il)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (284)

A terméket a 4.5. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

284: 145 mg (82%); fehér, szilárd; Op. 226–228 °C.

(*E*)-3-(*tert*-Butilamino)-2-(1-fenilprop-1-én-2-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (285)

A terméket a 4.5. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

285: 110 mg (65%); fehér, szilárd; Op. 190–191 °C.

2-Ciklohexil-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (286)

A terméket a 4.5. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

286: 70 mg (39%); fehér, szilárd; Op. 190–192 °C.

3-(*terc*-Butilamino)-2-heptil-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (287)

A terméket a 4.5. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

287: 70 mg (44%); fehér, szilárd; Op. 203–204 °C.

2-(*terc*-Butil)-3-(ciklohexilamino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (288)

A terméket a 4.5. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

288: 65 mg (43%); fehér, szilárd; Op. 148–149 °C.

2-(*terc*-Butil)-3-(*terc*-butilamino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (289)

A terméket a 4.5. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

289: 68 mg (49%); fehér, szilárd; Op. 221 °C.

2-(*terc*-Butil)-3-((4-metoxifenil)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (290)

A terméket a 4.5. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

290: 67 mg (41%); halványsárga, szilárd; Op. 260–262 °C.

2-(*terc*-Butil)-3-((4-fluorfenil)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (291)

A terméket a 4.5. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

291: 85 mg (54%); szürke, szilárd; Op. 249–250 °C.

2-(*terc*-Butil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (292)

A terméket a 4.5. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

292: 90 mg (54%); fehér, szilárd; Op. 155–156 °C.

2-Ciklopropil-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (293)

A terméket a 4.5. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

293: 89 mg (56%); fehér, szilárd; Op. 205–207 °C.

2-Etil-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (294)

A terméket a 4.5. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

294: 78 mg (51%); fehér, szilárd; Op. 207–209 °C.

2-Izopropil-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (295)

A terméket a **4.5.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

295: 67 mg (42%); fehér, szilárd; Op. 132–134 °C.

2-(2-Metilpent-4-én-2-il)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (296)

A terméket a **4.5.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

296: 81 mg (45%); fehér, szilárd; Op. 161–163 °C.

2-(1-Ciano-3-etilpentán-3-il)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (297)

A terméket a **4.5.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

297: 70 mg (35%); fehér, szilárd; Op. 184–186 °C.

4.6. A 3-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)-3-oxopropánnitril (300) előállítása

A **300** vegyület szintézisét szakirodalom alapján,¹⁷⁶ módosított körülményekkel végeztük.

Etil-cianoacetáthoz (**298**, 5,32 ml, 50,0 mmol) jeges hűtés mellett hidrazin-monohidrátot (2,43 ml, 50 mmol) csepegtettünk, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán keresztül kevertettük. A kivált 2-cianoacetohidrazidot (**299**) szűrtük, vízzel, majd izopropil-alkohollal mostuk, végül szárítottuk.

299: 4,60 g (93%); fehér, szilárd; $R_f = 0,23$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1$).

2-cianoacetohidrazid (**299**, 2,97 g, 30,0 mmol) vizes (7,5 ml) szuszpenziójához cc. sósavat (300 μL) és acetilacetont (3,08 ml, 30,0 mmol) adagoltunk, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán keresztül kevertettük. A kivált csapadékot szűrtük, vízzel és etanollal mostuk, végül szárítottuk.

300: 4,46 g (91%); fehér, szilárd; Op. 118–119 °C (118 °C)¹⁷⁶; $R_f = 0,39$ (hexán/EtOAc = 4:1).

4.7. A 301–338 ciánacetamidok előállításának általános leírása

3-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)-3-oxopropánnitrilt (**300**, 653 mg, 4,00 mmol) és megfelelő *primer* vagy *szekunder* amint (4,80 mmol) toluolban (2 ml) szuszpendáltuk, majd 80 °C-on 6 órán keresztül kevertettük. A szobahőmérsékletre történő hűtést követően a reakcióelegyhez vizes HCl oldatot öntöttünk (0,5 M, 30 ml), majd EtOAc-al extraháltuk (3 \times 50 ml). Az egyesített szerves fázist telített Na_2CO_3 - (30 ml), majd NaCl-oldattal (30 ml) mostuk, Na_2SO_4 -

on szárítottuk, ezt követően bepároltuk. A nyersterméket végül dietil-éterben vagy diizopropil-éterben átkristályosítottuk.

Egyes esetekben eltérő körülményeket, tisztítási műveleteket alkalmaztunk; a módosításokat az adott vegyület leírásánál részletezzük.

2-Ciano-*N*-metilacetamid (301)

A terméket a **4.7.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

301: 243 mg (62%); halványsárga, szilárd; Op. 94 °C (100 °C)¹⁷⁹; $R_f = 0,38$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1$).

***N*-Butil-2-cianoacetamid (302)**

A terméket a **4.7.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

302: 473 mg (84%); bézs, szilárd; Op. 75 °C (71–72 °C)¹⁸⁰; $R_f = 0,68$ (hexán/EtOAc = 1:1).

***N*-(*tert*-Butil)-2-cianoacetamid (303)**

A terméket a **4.7.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

303: 443 mg (79%); törtfehér, szilárd; Op. 106 °C (112–113 °C)¹⁸¹; $R_f = 0,59$ (hexán/EtOAc = 1:1).

2-Ciano-*N*-ciklopropilacetamid (304)

A terméket a **4.7.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

304: 248 mg (50%); fehér, szilárd; Op. 113 °C (104 °C)¹⁷⁹; $R_f = 0,75$ (hexán/EtOAc = 1:1).

2-Ciano-*N*-ciklopentilacetamid (305)

A terméket a **4.7.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

305: 559 mg (92%); bézs, szilárd; Op. 88 °C (87 °C)¹⁷⁹; $R_f = 0,68$ (hexán/EtOAc = 1:1).

3-oxo-3-(piperidin-1-il)propánnitril (306)

A terméket a **4.7.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

306: 518 mg (85%); fehér, szilárd; Op. 91 °C (88–90 °C)¹⁸²; $R_f = 0,70$ (hexán/EtOAc = 1:1).

2-Ciano-*N*-(1-fenilpiperidin-4-il)-acetamid (307)

A reakciót a **4.7.** általános szintézismódszer alapján végeztük, azonban a reakció lejátszódását követően a reakcióelegyet oszlopkromatográfiával (hexán/EtOAc gradiens elúció) tisztítottuk.

307: 678 mg (74%); fehér, szilárd; Op. 136 °C (132–134 °C)¹⁸³; $R_f = 0,75$ (hexán/EtOAc = 1:1).

***N*-Benzil-2-cianoacetamid (308)**

A terméket a **4.7.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

308: 661 mg (95%); halványsárga, szilárd; Op. 126 °C (124–126 °C)¹⁸⁴; $R_f = 0,66$ (hexán/EtOAc = 1:1).

2-Ciano-*N*-fenilacetamid (309)

A terméket a **4.7.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

309: 584 mg (91%); fehér, szilárd; Op. 179 °C (197–199 °C)¹⁸⁵; $R_f = 0,58$ (hexán/EtOAc = 1:1).

2-Ciano-*N*-(piridin-2-il)-acetamid (310)

A reakciót a **4.7.** általános szintézismódszer alapján végeztük, azonban toluol helyett DMF-ot (2 ml) használtunk oldószerként, illetve a reakció lejátszódását követően a reakcióelegyet oszlopkromatográfiával (CHCl₃/MeOH gradiens elúció) tisztítottuk.

310: 401 mg (62%); fehér, szilárd; Op. 168 °C (160–161 °C)¹⁸⁶; $R_f = 0,75$ (CHCl₃/MeOH = 9:1).

2-Ciano-*N*-(piridin-3-il)-acetamid (311)

A reakciót a **4.7.** általános szintézismódszer alapján végeztük, azonban toluol helyett DMF-ot (2 ml) használtunk oldószerként, illetve a reakció lejátszódását követően a reakcióelegyet oszlopkromatográfiával (CHCl₃/MeOH gradiens elúció) tisztítottuk.

311: 499 mg (77%); törtfehér, szilárd; Op. 121 °C; $R_f = 0,46$ (CHCl₃/MeOH = 9:1).

2-Ciano-*N*-(piridin-4-il)-acetamid (312)

A reakciót a **4.7.** általános szintézismódszer alapján végeztük, azonban toluol helyett DMF-ot (2 ml) használtunk oldószerként. A reakció 12 óra elteltével játszódott le. Ezt követően a reakcióelegyet bepároltuk, vízzel (30 ml) hígítottuk, majd EtOAc-al extraháltuk (4 × 50 ml). Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-en szárítottuk, majd bepároltuk. A nyersterméket EtOH-ban átkristályosítottuk.

312: 163 mg (25%); halványsárga, szilárd; Op. 207 °C (225–226 °C)¹⁸⁶; $R_f = 0,54$ (CHCl₃/MeOH = 9:1).

2-Ciano-*N*-(tiazol-2-il)-acetamid (313)

A reakciót a **4.7.** általános szintézismódszer alapján végeztük, azonban toluol helyett DMF-ot (2 ml) használtunk oldószerként.

313: 371 mg (55%); bézs, szilárd; Op. 204 °C (223 °C)¹⁸⁷; $R_f = 0,76$ (hexán/EtOAc = 1:1).

2-Ciano-*N*-(izoxazol-3-il)-acetamid (314)

A reakciót a **4.7.** általános szintézismódszer alapján végeztük, azonban toluol helyett DMF-ot (2 ml) használtunk oldószerként.

314: 465 mg (77%); fehér, szilárd; Op. 205 °C; $R_f = 0,54$ (hexán/EtOAc = 1:1).

2-Ciano-*N*-(*o*-tolil)-acetamid (315)

A terméket a **4.7.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

315: 592 mg (85%); fehér, szilárd; Op. 138 °C (135–137 °C)¹⁸⁸; $R_f = 0,52$ (hexán/EtOAc = 1:1).

2-Ciano-*N*-(3,5-dimetilfenil)-acetamid (316)

A terméket a **4.7.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

316: 514 mg (68%); fehér, szilárd; Op. 189 °C (190–192 °C)¹⁸⁹; $R_f = 0,46$ (hexán/EtOAc = 1:1).

2-Ciano-*N*-(4-izopropilfenil)-acetamid (317)

A terméket a **4.7.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

317: 735 mg (91%); törtfehér, szilárd; Op. 175 °C (170–172 °C)¹⁹⁰; $R_f = 0,46$ (hexán/EtOAc = 1:1).

2-Ciano-*N*-(4-metoxifenil)-acetamid (318)

A terméket a **4.7.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

318: 736 mg (97%); bézs, szilárd; Op. 138 °C (138 °C)¹⁷⁶; $R_f = 0,64$ (hexán/EtOAc = 1:1).

2-Ciano-*N*-(2,4-dimetoxifenil)-acetamid (319)

A terméket a **4.7.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

319: 809 mg (92%); halványbarna, szilárd; Op. 168 °C (130 °C)¹⁹¹; $R_f = 0,60$ (hexán/EtOAc = 1:1).

2-Ciano-*N*-(2-(trifluormetil)fenil)-acetamid (320)

A terméket a **4.7.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

320: 449 mg (49%); fehér, szilárd; Op. 150 °C; $R_f = 0,40$ (hexán/EtOAc = 1:1).

2-Ciano-*N*-(3-(trifluormetil)fenil)-acetamid (321)

A terméket a **4.7.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

321: 783 mg (86%); fehér, szilárd; Op. 145 °C (135–138 °C)¹⁹²; $R_f = 0,57$ (hexán/EtOAc = 1:1).

2-Ciano-*N*-(4-(trifluormetil)fenil)-acetamid (322)

A terméket a **4.7.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

322: 764 mg (84%); fehér, szilárd; Op. 200 °C (195–196 °C)¹⁹³; $R_f = 0,59$ (hexán/EtOAc = 1:1).

2-Ciano-*N*-(2-fluorfenil)-acetamid (323)

A terméket a **4.7.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

323: 647 mg (91%); fehér, szilárd; Op. 125 °C; $R_f = 0,35$ (hexán/EtOAc = 1:1).

2-Ciano-*N*-(3-fluorfenil)-acetamid (324)

A terméket a **4.7.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

324: 593 mg (83%); szürke, szilárd; Op. 167 °C (163–165 °C)¹⁹⁰; R_f = 0,53 (hexán/EtOAc = 1:1).

2-Ciano-*N*-(4-fluorfenil)-acetamid (325)

A terméket a **4.7.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

325: 654 mg (92%); fehér, szilárd; Op. 185 °C (184–186 °C)¹⁹⁰; R_f = 0,59 (hexán/EtOAc = 1:1).

***N*-(4-Klórfenil)-2-cianoacetamid (326)**

A terméket a **4.7.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

326: 726 mg (93%); törtfehér, szilárd; Op. 204 °C (201–203 °C)¹⁹⁰; R_f = 0,57 (hexán/EtOAc = 1:1).

***N*-(4-Brómfenil)-2-cianoacetamid (327)**

A terméket a **4.7.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

327: 840 mg (88%); törtfehér, szilárd; Op. 203 °C (198–200 °C)¹⁹⁰; R_f = 0,55 (hexán/EtOAc = 1:1).

2-Ciano-*N*-(4-nitrofenil)-acetamid (328)

A terméket a **4.7.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

328: 650 mg (79%); halványsárga, szilárd; Op. 221 °C (222 °C)¹⁹⁴; R_f = 0,71 (hexán/EtOAc = 1:1).

2-Ciano-*N*-(4-cianofenil)-acetamid (329)

A terméket a **4.7.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

329: 653 mg (88%); fehér, szilárd; Op. 210 °C (204–205 °C)¹⁹⁵; R_f = 0,69 (hexán/EtOAc = 1:1).

Etil-4-(2-cianoacetamido)-benzoát (330)

A terméket a **4.7.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

330: 848 mg (91%); fehér, szilárd; Op. 156 °C (146–147 °C)¹⁹²; R_f = 0,55 (hexán/EtOAc = 1:1).

2-Ciano-*N*-(4-(metiltio)fenil)-acetamid (331)

A terméket a **4.7.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

331: 741 mg (90%); bézs, szilárd; Op. 151 °C; R_f = 0,63 (hexán/EtOAc = 1:1).

2-Ciano-*N*-(4-(dimetilamino)fenil)-acetamid (332)

A terméket a **4.7.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

332: 693 mg (85%); barna, szilárd; Op. 184 °C; $R_f = 0,74$ (hexán/EtOAc = 1:1).

2-Ciano-*N*-(2,4-difluorfenil)-acetamid (333)

A terméket a **4.7.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

333: 707 mg (90%); fehér, szilárd; Op. 131 °C; $R_f = 0,42$ (hexán/EtOAc = 1:1).

2-Ciano-*N*-(3,4-difluorfenil)-acetamid (334)

A terméket a **4.7.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

334: 723 mg (92%); törtfehér, szilárd; Op. 178 °C; $R_f = 0,53$ (hexán/EtOAc = 1:1).

2-Ciano-*N*-(4-fluorbenzil)-acetamid (335)

A terméket a **4.7.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

335: 736 mg (96%); halványsárga, szilárd; Op. 145 °C; $R_f = 0,70$ (hexán/EtOAc = 1:1).

2-Ciano-*N*-(5-fluorpiridin-2-il)-acetamid (336)

A reakciót a **4.7.** általános szintézismódszer alapján végeztük, azonban toluol helyett DMF-ot (2 ml) használtunk oldószerként, illetve a reakció lejártszódását követően a reakcióelegyet oszlopkromatográfiával (hexán/EtOAc gradiens elúció) tisztítottuk.

336: 435 mg (61%); fehér, szilárd; Op. 171 °C; $R_f = 0,47$ (hexán/EtOAc = 1:1).

2-Ciano-*N*-(6-fluorpiridin-3-il)-acetamid (337)

A reakciót a **4.7.** általános szintézismódszer alapján végeztük, azonban toluol helyett DMF-ot (2 ml) használtunk oldószerként. A reakció lejártszódását követően a reakcióelegyet bepároltuk, vízzel (30 ml) hígítottuk, majd EtOAc-al extraháltuk (4 × 50 ml). Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-en szárítottuk, majd bepároltuk. A nyersterméket dietil-éterben átkristályosítottuk.

337: 622 mg (87%); bézs, szilárd; Op. 78 °C; $R_f = 0,79$ (hexán/EtOAc = 1:1).

2-Ciano-*N*-(4-fluorfenil)-*N*-metilacetamid (338)

A terméket a **4.7.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

338: 687 mg (89%); fehér, szilárd; Op. 86 °C (80–84 °C)¹⁹⁶; $R_f = 0,51$ (hexán/EtOAc = 1:1).

4.8. A 340–377 énaminok előállításának általános leírása

A megfelelő **301–338** ciánacetamid (3,00 mmol) toluolos (9 ml) szuszpenziójához *N,N*-dimetil-formamid-dimetil-acetált (**339**, 518 µl, 3,90 mmol) csepegtettünk, majd a reakcióelegyet 80 °C-on 6 órán keresztül kevertettük. Ezt követően az elegyet szobahőmérsékletre hűtöttük, majd a kivált csapadékot szűrtük, dietil-éterrel mostuk vagy dietil-éterben átkristályosítottuk.

2-Ciano-3-(dimetilamino)-N-metilakrilamid (340)

A terméket a **4.8.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

340: 407 mg (89%); halványsárga, szilárd; $R_f = 0,19$ (hexán/EtOAc = 2:1).

N-Butil-2-ciano-3-(dimetilamino)-akrilamid (341)

A terméket a **4.8.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

341: 349 mg (60%); bézs, szilárd; $R_f = 0,20$ (hexán/EtOAc = 1:2).

N-(terc-Butil)-2-ciano-3-(dimetilamino)-akrilamid (342)

A terméket a **4.8.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

342: 574 mg (98%); bézs, szilárd; $R_f = 0,18$ (hexán/EtOAc = 1:1).

2-Ciano-N-ciklopropil-3-(dimetilamino)-akrilamid (343)

A terméket a **4.8.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

343: 351 mg (65%); bézs, szilárd; $R_f = 0,17$ (hexán/EtOAc = 1:2).

2-Ciano-N-ciklopentil-3-(dimetilamino)-akrilamid (344)

A terméket a **4.8.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

344: 303 mg (49%); bézs, szilárd; $R_f = 0,17$ (hexán/EtOAc = 1:2).

3-(Dimetilamino)-2-(piperidin-1-karbonil)-akrilnitril (345)

A terméket a **4.8.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

345: 594 mg (96%); bézs, szilárd; $R_f = 0,10$ (hexán/EtOAc = 1:2).

3-(Dimetilamino)-2-(4-fenilpiperazin-1-karbonil)-akrilnitril (346)

A terméket a **4.8.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

346: 790 mg (93%); törtfehér, szilárd; $R_f = 0,08$ (hexán/EtOAc = 1:2).

N-Benzil-2-ciano-3-(dimetilamino)-akrilamid (347)

A terméket a **4.8.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

347: 617 mg (90%); törtfehér, szilárd; $R_f = 0,19$ (hexán/EtOAc = 1:2).

2-Ciano-3-(dimetilamino)-N-fenilakrilamid (348)

A terméket a **4.8.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

348: 612 mg (95%); fehér, szilárd; $R_f = 0,31$ (hexán/EtOAc = 1:2).

2-Ciano-3-(dimetilamino)-N-(piridin-2-il)-akrilamid (349)

A terméket a **4.8.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

349: 577 mg (89%); sárga, szilárd; $R_f = 0,21$ (hexán/EtOAc = 1:2).

2-Ciano-3-(dimetilamino)-N-(piridin-3-il)-akrilamid (350)

A terméket a **4.8.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

350: 568 mg (88%); bézs, szilárd; $R_f = 0,37$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 19:1$).

2-Ciano-3-(dimetilamino)-N-(piridin-4-il)-akrilamid (351)

A terméket a **4.8.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

351: 564 mg (87%); barna, szilárd; $R_f = 0,35$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 19:1$).

2-Ciano-3-(dimetilamino)-N-(tiazol-2-il)-akrilamid (352)

A terméket a **4.8.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

352: 518 mg (78%); halványbarna, szilárd; $R_f = 0,65$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 19:1$).

2-Ciano-3-(dimetilamino)-N-(izoxazol-3-il)-akrilamid (353)

A terméket a **4.8.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

353: 537 mg (87%); barna, szilárd; $R_f = 0,71$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 19:1$).

2-Ciano-3-(dimetilamino)-N-(o-tolil)-akrilamid (354)

A terméket a **4.8.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

354: 641 mg (93%); barna, olaj; $R_f = 0,44$ (hexán/ $\text{EtOAc} = 1:3$).

2-Ciano-3-(dimetilamino)-N-(3,5-dimetilfenil)-akrilamid (355)

A terméket a **4.8.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

355: 659 mg (90%); fehér, szilárd; $R_f = 0,20$ (hexán/ $\text{EtOAc} = 1:1$).

2-Ciano-3-(dimetilamino)-N-(4-izopropilfenil)-akrilamid (356)

A terméket a **4.8.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

356: 534 mg (69%); fehér, szilárd; $R_f = 0,20$ (hexán/ $\text{EtOAc} = 1:1$).

2-Ciano-3-(dimetilamino)-N-(4-metoxifenil)-akrilamid (357)

A terméket a **4.8.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

357: 617 mg (84%); halványbarna, szilárd; $R_f = 0,10$ (hexán/ $\text{EtOAc} = 1:1$).

2-Ciano-N-(2,4-dimetoxifenil)-3-(dimetilamino)-akrilamid (358)

A terméket a **4.8.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

358: 769 mg (93%); szürke, szilárd; $R_f = 0,12$ (hexán/ $\text{EtOAc} = 1:1$).

2-Ciano-3-(dimetilamino)-N-(2-(trifluormetil)fenil)-akrilamid (359)

A terméket a **4.8.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

359: 672 mg (79%); fehér, szilárd; $R_f = 0,16$ (hexán/ $\text{EtOAc} = 1:1$).

2-Ciano-3-(dimetilamino)-N-(3-(trifluormetil)fenil)-akrilamid (360)

A terméket a 4.8. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

360: 452 mg (53%); fehér, szilárd; $R_f = 0,20$ (hexán/EtOAc = 1:1).

2-Ciano-3-(dimetilamino)-N-(4-(trifluormetil)fenil)-akrilamid (361)

A terméket a 4.8. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

361: 651 mg (77%); fehér, szilárd; $R_f = 0,22$ (hexán/EtOAc = 1:1).

2-Ciano-3-(dimetilamino)-N-(2-fluorfenil)-akrilamid (362)

A terméket a 4.8. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

362: 450 mg (64%); bézs, szilárd; $R_f = 0,20$ (hexán/EtOAc = 1:1).

2-Ciano-3-(dimetilamino)-N-(3-fluorfenil)-akrilamid (363)

A terméket a 4.8. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

363: 477 mg (68%); bézs, szilárd; $R_f = 0,20$ (hexán/EtOAc = 1:1).

2-Ciano-3-(dimetilamino)-N-(4-fluorfenil)-akrilamid (364)

A terméket a 4.8. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

364: 588 mg (84%); törtfehér, szilárd; $R_f = 0,54$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 19:1$).

N-(4-Klórfenil)-2-ciano-3-(dimetilamino)-akrilamid (365)

A terméket a 4.8. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

365: 658 mg (88%); fehér, szilárd; $R_f = 0,18$ (hexán/EtOAc = 1:1).

N-(4-Brómfenil)-2-ciano-3-(dimetilamino)-akrilamid (366)

A terméket a 4.8. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

366: 796 mg (90%); fehér, szilárd; $R_f = 0,21$ (hexán/EtOAc = 1:1).

2-Ciano-3-(dimetilamino)-N-(4-nitrofenil)-akrilamid (367)

A terméket a 4.8. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

367: 687 mg (88%); sárga, szilárd; $R_f = 0,53$ (hexán/EtOAc = 1:1).

2-Ciano-N-(4-cianofenil)-3-(dimetilamino)-akrilamid (368)

A terméket a 4.8. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

368: 656 mg (91%); világossárga, szilárd; $R_f = 0,15$ (hexán/EtOAc = 1:1).

Etil-4-(2-ciano-3-(dimetilamino)akrilamido)-benzoát (369)

A terméket a 4.8. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

369: 752 mg (87%); halványsárga, szilárd; $R_f = 0,19$ (hexán/EtOAc = 1:1).

2-Ciano-3-(dimetilamino)-N-(4-(metiltio)fenil)-akrilamid (370)

A terméket a **4.8.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

370: 731 mg (93%); bézs, szilárd; $R_f = 0,17$ (hexán/EtOAc = 1:1).

2-Ciano-3-(dimetilamino)-N-(4-(dimetilamino)fenil)-akrilamid (371)

A terméket a **4.8.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

371: 699 mg (90%); zöld, szilárd; $R_f = 0,17$ (hexán/EtOAc = 1:2).

2-Ciano-N-(2,4-difluorfenil)-3-(dimetilamino)-akrilamid (372)

A terméket a **4.8.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

372: 544 mg (72%); fehér, szilárd; $R_f = 0,21$ (hexán/EtOAc = 1:1).

2-Ciano-N-(3,4-difluorfenil)-3-(dimetilamino)-akrilamid (373)

A terméket a **4.8.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

373: 627 mg (83%); bézs, szilárd; $R_f = 0,19$ (hexán/EtOAc = 1:1).

2-Ciano-3-(dimetilamino)-N-(4-fluorbenzil)-akrilamid (374)

A terméket a **4.8.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

374: 550 mg (74%); bézs, szilárd; $R_f = 0,19$ (hexán/EtOAc = 1:2).

2-Ciano-3-(dimetilamino)-N-(5-fluorpiridin-2-il)-akrilamid (375)

A terméket a **4.8.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

375: 632 mg (90%); halványrózsaszín, szilárd; $R_f = 0,27$ (hexán/EtOAc = 1:2).

2-Ciano-3-(dimetilamino)-N-(6-fluorpiridin-3-il)-akrilamid (376)

A terméket a **4.8.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

376: 640 mg (91%); halvány narancssárga, szilárd; $R_f = 0,12$ (hexán/EtOAc = 1:1).

2-Ciano-3-(dimetilamino)-N-(4-fluorfenil)-N-metilakrilamid (377)

A terméket a **4.8.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

377: 656 mg (88%); szürke, szilárd; $R_f = 0,15$ (hexán/EtOAc = 1:2).

4.9. A 378–415 aminopirazol-4-karboxamidok előállításának általános leírása

Megfelelő **340–377** énamin származékot (2,00 mmol) EtOH-ban (4 ml) oldottunk, majd hidrazin-monohidráttal (107 μ l, 2,2 mmol) csepegtettünk hozzá. 12 óra forralást követően a reakcióelegyet bepároltuk, majd oszlopkromatográfiával ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ gradiens elúció) tisztítottuk.

5-Amino-*N*-metil-1*H*-pirazol-4-karboxamid (378)

A terméket a **4.9.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

378: 125 mg (69%); fehér, szilárd; Op. 178–179 °C; $R_f = 0,21$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1$).

5-Amino-*N*-butil-1*H*-pirazol-4-karboxamid (379)

A terméket a **4.9.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

379: 231 mg (63%); bézs, szilárd; Op. 138–139 °C; $R_f = 0,38$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1$).

5-Amino-*N*-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-karboxamid (380)

A terméket a **4.9.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

380: 186 mg (51%); szürke, szilárd; Op. 199 °C; $R_f = 0,42$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1$).

5-Amino-*N*-ciklopropil-1*H*-pirazol-4-karboxamid (381)

A terméket a **4.9.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

381: 225 mg (68%); fehér, szilárd; Op. 92 °C; $R_f = 0,26$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1$).

5-Amino-*N*-ciklopentil-1*H*-pirazol-4-karboxamid (382)

A terméket a **4.9.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

382: 188 mg (48%); szürke, szilárd; Op. 194 °C; $R_f = 0,36$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1$).

(5-Amino-1*H*-pirazol-4-il)(piperidin-1-il)-metanon (383)

A terméket a **4.9.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

383: 142 mg (37%); bézs, szilárd; Op. 168 °C; $R_f = 0,47$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1$).

(5-Amino-1*H*-pirazol-4-il)(4-fenilpiperazin-1-il)-metanon (384)

A terméket a **4.9.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

384: 192 mg (35%); szürke, szilárd; Op. 197–198 °C; $R_f = 0,53$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1$).

5-Amino-*N*-benzil-1*H*-pirazol-4-karboxamid (385)

A terméket a **4.9.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

385: 250 mg (57%); szürke, szilárd; Op. 146 °C; $R_f = 0,40$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1$).

5-Amino-*N*-fenil-1*H*-pirazol-4-karboxamid (386)

A terméket a **4.9.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

386: 253 mg (63%); fehér, szilárd; Op. 206 °C; $R_f = 0,36$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1$).

5-Amino-*N*-(piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-karboxamid (387)

A terméket a **4.9.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

387: 300 mg (74%); sárga, szilárd; Op. 216 °C; $R_f = 0,45$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1$).

5-Amino-*N*-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-karboxamid (388)

A terméket a 4.9. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

388: 301 mg (74%); halványsárga, szilárd; Op. 196–198 °C; $R_f = 0,17$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1$).

5-Amino-*N*-(piridin-4-il)-1*H*-pirazol-4-karboxamid (389)

A terméket a 4.9. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

389: 331 mg (82%); sárga, szilárd; Op. 248–250 °C; $R_f = 0,10$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1$).

5-Amino-*N*-(tiazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-karboxamid (390)

A terméket a 4.9. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

390: 314 mg (75%); halványbarna, szilárd; Op. 212 °C (212 °C)¹⁸⁷; $R_f = 0,44$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1$).

5-Amino-*N*-(izoxazol-3-il)-1*H*-pirazol-4-karboxamid (391)

A terméket a 4.9. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

391: 313 mg (81%); halványsárga, szilárd; Op. 198 °C; $R_f = 0,26$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1$).

5-Amino-*N*-(*o*-tolil)-1*H*-pirazol-4-karboxamid (392)

A terméket a 4.9. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

392: 275 mg (64%); bézs, szilárd; Op. 190–191 °C; $R_f = 0,30$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1$).

5-Amino-*N*-(3,5-dimetilfenil)-1*H*-pirazol-4-karboxamid (393)

A terméket a 4.9. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

393: 368 mg (80%); bézs, szilárd; Op. 103 °C; $R_f = 0,30$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1$).

5-Amino-*N*-(4-izopropilfenil)-1*H*-pirazol-4-karboxamid (394)

A terméket a 4.9. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

394: 298 mg (61%); szürke, szilárd; Op. 196 °C; $R_f = 0,28$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1$).

5-Amino-*N*-(4-metoxifenil)-1*H*-pirazol-4-karboxamid (395)

A terméket a 4.9. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

395: 267 mg (58%); fehér, szilárd; Op. 207 °C; $R_f = 0,24$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1$).

5-Amino-*N*-(2,4-dimetoxifenil)-1*H*-pirazol-4-karboxamid (396)

A terméket a 4.9. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

396: 330 mg (63%); fehér, szilárd; Op. 103 °C; $R_f = 0,38$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1$).

5-Amino-*N*-(2-(trifluormetil)fenil)-1*H*-pirazol-4-karboxamid (397)

A terméket a 4.9. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

397: 288 mg (53%); fehér, szilárd; Op. 171 °C; $R_f = 0,36$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1$).

5-Amino-*N*-(3-(trifluormetil)fenil)-1*H*-pirazol-4-karboxamid (398)

A terméket a **4.9.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

398: 464 mg (85%); fehér, szilárd; Op. 168–169 °C; $R_f = 0,26$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1$).

5-Amino-*N*-(4-(trifluormetil)fenil)-1*H*-pirazol-4-karboxamid (399)

A terméket a **4.9.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

399: 421 mg (78%); fehér, szilárd; Op. 196 °C; $R_f = 0,26$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1$).

5-Amino-*N*-(2-fluorfenil)-1*H*-pirazol-4-karboxamid (400)

A terméket a **4.9.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

400: 196 mg (44%); fehér, szilárd; Op. 186 °C; $R_f = 0,36$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1$).

5-Amino-*N*-(3-fluorfenil)-1*H*-pirazol-4-karboxamid (401)

A terméket a **4.9.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

401: 361 mg (82%); fehér, szilárd; Op. 189–190 °C; $R_f = 0,31$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1$).

5-Amino-*N*-(4-fluorfenil)-1*H*-pirazol-4-karboxamid (402)

A terméket a **4.9.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

402: 305 mg (69%); fehér, szilárd; Op. 113 °C; $R_f = 0,29$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1$).

5-Amino-*N*-(4-klórfenil)-1*H*-pirazol-4-karboxamid (403)

A terméket a **4.9.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

403: 395 mg (83%); bézs, szilárd; Op. 221 °C; $R_f = 0,29$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1$).

5-Amino-*N*-(4-brómfenil)-1*H*-pirazol-4-karboxamid (404)

A terméket a **4.9.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

404: 353 mg (63%); szürke, szilárd; Op. 235 °C; $R_f = 0,29$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1$).

5-Amino-*N*-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-4-karboxamid (405)

A terméket a **4.9.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

405: 282 mg (57%); sárga, szilárd; Op. 270 °C; $R_f = 0,27$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1$).

5-Amino-*N*-(4-cianofenil)-1*H*-pirazol-4-karboxamid (406)

A terméket a **4.9.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

406: 268 mg (59%); szürke, szilárd; Op. 268 °C; $R_f = 0,24$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1$).

Etil-4-(5-amino-1*H*-pirazol-4-karboxamido)-benzoát (407)

A terméket a **4.9.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

407: 302 mg (55%); szürke, szilárd; Op. 213 °C; $R_f = 0,29$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1$).

5-Amino-*N*-(4-(metiltio)fenil)-1*H*-pirazol-4-karboxamid (408)

A terméket a **4.9.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

408: 342 mg (69%); bézs, szilárd; Op. 230 °C; $R_f = 0,29$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1$).

5-Amino-*N*-(4-(dimetilamino)fenil)-1*H*-pirazol-4-karboxamid (409)

A terméket a **4.9.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

409: 260 mg (53%); szürke, szilárd; Op. 270 °C; $R_f = 0,27$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1$).

5-Amino-*N*-(2,4-difluorfenil)-1*H*-pirazol-4-karboxamid (410)

A terméket a **4.9.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

410: 433 mg (91%); bézs, szilárd; Op. 196 °C; $R_f = 0,31$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1$).

5-Amino-*N*-(3,4-difluorfenil)-1*H*-pirazol-4-karboxamid (411)

A terméket a **4.9.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

411: 329 mg (69%); bézs, szilárd; Op. 137 °C; $R_f = 0,27$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1$).

5-Amino-*N*-(4-fluorbenzil)-1*H*-pirazol-4-karboxamid (412)

A terméket a **4.9.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

412: 286 mg (61%); fehér, szilárd; Op. 149 °C; $R_f = 0,30$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1$).

5-Amino-*N*-(5-fluorpiridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-karboxamid (413)

A terméket a **4.9.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

413: 388 mg (88%); bézs, szilárd; Op. 233 °C; $R_f = 0,36$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1$).

5-Amino-*N*-(6-fluorpiridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-karboxamid (414)

A terméket a **4.9.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

414: 230 mg (52%); bézs, szilárd; Op. 149 °C; $R_f = 0,20$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1$).

5-Amino-*N*-(4-fluorfenil)-*N*-metil-1*H*-pirazol-4-karboxamid (415)

A terméket a **4.9.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

415: 171 mg (37%); szürke, szilárd; Op. 198 °C; $R_f = 0,47$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1$).

4.10. A 416–453 imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamidok előállításának általános leírása

A megfelelő 5-aminopirazol-4-karboxamid származék (**378–415**, 0,50 mmol) acetonitriles (0,5 ml) szuszpenziójához pivalaldehidet (**223j**, 59,7 µl, 0,55 mmol), 70%-os perklórsavat (8,6 µl, 0,10 mmol), végül 1,1,3,3-tetrametilbutil-izocianidot (**224b**, 96,5 µl, 0,55 mmol) adtunk, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten, argon atmoszféra alatt 6 órán keresztül kevertettük. Bepárlást követően a nyersterméket oszlopkromatográfiával (hexán/EtOAc gradiens elúció vagy CHCl₃/MeOH gradiens elúció) tisztítottuk.

2-(*terc*-Butil)-*N*-metil-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (416)

A terméket a **4.10.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

416: 54 mg (31%); fehér, szilárd; Op. 173–174 °C.

2-(*terc*-Butil)-*N*-butil-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (417)

A terméket a **4.10.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

417: 84 mg (43%); fehér, szilárd; Op. 147–148 °C.

***N*,2-Di-*terc*-butil-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (418)**

A terméket a **4.10.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

418: 128 mg (66%); fehér, szilárd; Op. 177–178 °C.

2-(*terc*-Butil)-*N*-ciklopropil-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (419)

A terméket a **4.10.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

419: 106 mg (57%); fehér, szilárd; Op. 161 °C.

2-(*tert*-Butil)-*N*-ciklopentil-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (420)

A terméket a **4.10.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

420: 76 mg (38%); fehér, szilárd; Op. 182–183 °C.

(2-(*terc*-Butil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-il)(piperidin-1-il)-metanon (421)

A terméket a **4.10.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

421: 120 mg (60%); fehér, szilárd; Op. 164–165 °C.

(2-(*tert*-Butil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-il)(4-fenilpiperazin-1-il)-metanon (422)

A terméket a **4.10.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

422: 141 mg (59%); fehér, szilárd; Op. 170 °C.

***N*-Benzil-2-(*tert*-butil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (423)**

A terméket a **4.10.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

423: 104 mg (49%); fehér, szilárd; Op. 118–119 °C.

2-(*tert*-Butil)-*N*-fenil-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (424)

A terméket a **4.10.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

424: 112 mg (55%); fehér, szilárd; Op. 147 °C.

2-(*tert*-Butil)-*N*-(piridin-2-il)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (425)

A terméket a **4.10.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

425: 60 mg (29%); fehér, szilárd; Op. 144–145 °C.

2-(*tert*-Butil)-*N*-(piridin-3-il)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (426)

A terméket a **4.10.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

426: 64 mg (31%); fehér, szilárd; Op. 186–187 °C.

2-(*tert*-Butil)-*N*-(piridin-4-il)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (427)

A terméket a **4.10.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

427: 48 mg (23%); halványsárga, szilárd; Op. 185–186 °C.

2-(*tert*-Butil)-*N*-(tiazol-2-il)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (428)

A terméket a **4.10.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

428: 92 mg (44%); fehér, szilárd; Op. 125–127 °C.

2-(*tert*-Butil)-*N*-(izoxazol-3-il)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (429)

A terméket a **4.10.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

429: 80 mg (40%); szürke, szilárd; Op. 185–186 °C.

2-(*tert*-Butil)-*N*-(*o*-tolil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (430)

A terméket a **4.10.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

430: 64 mg (30%); fehér, szilárd; Op. 172 °C.

2-(*tert*-Butil)-*N*-(3,5-dimetilfenil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (431)

A terméket a **4.10.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

431: 112 mg (51%); szürke, szilárd; Op. 180–181 °C.

2-(*tert*-Butil)-*N*-(4-izopropilfenil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (432)

A terméket a **4.10.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

432: 110 mg (49%); fehér, szilárd; Op. 155–156 °C.

2-(*tert*-Butil)-*N*-(4-metoxifenil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (433)

A terméket a **4.10.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

433: 130 mg (59%); fehér, szilárd; Op. 187–188 °C.

2-(*tert*-Butil)-*N*-(2,4-dimetoxifenil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (434)

A terméket a **4.10.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

434: 92 mg (39%); bézs, szilárd; Op. 127 °C.

2-(*tert*-Butil)-*N*-(2-(trifluormetil)fenil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (435)

A terméket a **4.10.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

435: 80 mg (34%); fehér, szilárd; Op. 106 °C.

2-(*tert*-Butil)-*N*-(3-(trifluormetil)fenil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (436)

A terméket a **4.10.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

436: 130 mg (54%); fehér, szilárd; Op. 180 °C.

2-(*tert*-Butil)-N-(4-(trifluormetil)fenil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (437)

A terméket a **4.10.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

437: 94 mg (39%); fehér, szilárd; Op. 155–156 °C.

2-(*tert*-Butil)-N-(2-fluorfenil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (438)

A terméket a **4.10.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

438: 84 mg (39%); fehér, szilárd; Op. 153–154 °C.

2-(*tert*-Butil)-N-(3-fluorfenil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (439)

A terméket a **4.10.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

439: 100 mg (47%); fehér, szilárd; Op. 159 °C.

2-(*tert*-Butil)-N-(4-fluorfenil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (440)

A terméket a **4.10.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

440: 104 mg (49%); fehér, szilárd; Op. 188 °C.

2-(*tert*-Butil)-N-(4-klórfenil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (441)

A terméket a **4.10.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

441: 110 mg (50%); fehér, szilárd; Op. 188 °C.

N-(4-Brómfenil)-2-(*tert*-butil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (442)

A terméket a **4.10.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

442: 102 mg (42%); halványsárga, szilárd; Op. 153–154 °C.

2-(*tert*-Butil)-N-(4-nitrofenil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (443)

A terméket a **4.10.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

443: 86 mg (38%); sárga, szilárd; Op. 199 °C.

2-(*tert*-Butil)-*N*-(4-cianofenil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (444)

A terméket a **4.10.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

444: 104 mg (48%); fehér, szilárd; Op. 199 °C.

Etil-4-(2-(*tert*-butil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamido)-benzoát (445)

A terméket a **4.10.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

445: 144 mg (60%); fehér, szilárd; Op. 127–128 °C.

2-(*tert*-Butil)-*N*-(4-(metiltio)fenil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (446)

A terméket a **4.10.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

446: 64 mg (28%); fehér, szilárd; Op. 169–170 °C.

2-(*tert*-Butil)-*N*-(4-(dimetilamino)fenil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (447)

A terméket a **4.10.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

447: 84 mg (37%); szürke, szilárd; Op. 176–177 °C.

2-(*tert*-Butil)-*N*-(2,4-difluorfenil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (448)

A terméket a **4.10.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

448: 100 mg (45%); fehér, szilárd; Op. 174 °C.

2-(*tert*-Butil)-*N*-(3,4-difluorfenil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (449)

A terméket a **4.10.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

449: 76 mg (34%); fehér, szilárd; Op. 162–164 °C.

2-(*tert*-Butil)-*N*-(4-fluorbenzil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (450)

A terméket a **4.10.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

450: 72 mg (33%); fehér, szilárd; Op. 163–164 °C.

2-(*tert*-Butil)-*N*-(5-fluorpiridin-2-il)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (451)

A terméket a **4.10.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

451: 73 mg (34%); fehér, szilárd; Op. 140 °C.

2-(*tert*-Butil)-*N*-(6-fluorpiridin-3-il)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (452)

A terméket a **4.10.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

452: 54 mg (25%); fehér, szilárd; Op. 177–178 °C.

2-(*tert*-Butil)-*N*-(4-fluorfenil)-*N*-metil-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (453)

A terméket a **4.10.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

453: 92 mg (42%); fehér, szilárd; Op. 102 °C.

4.11. A 2-(*tert*-butil)-*N*-(4-fluorfenil)-3-(metil(2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (454) előállítása

A **440** imidazo[1,2-*b*]pirazol származékot (107 mg, 0,25 mmol) jégcet:acetonitril 1:1 arányú elegyében (1,5 ml) oldottuk, majd az oldathoz 37%-os formaldehidet (27,9 µl, 0,375 mmol) csepegtettünk. 15 perc szobahőmérsékleten történő kevertetést követően a reakcióelegyhez kis részletekben Na(CN)BH₃-et (24 mg, 0,375 mmol) adagoltunk, majd további 1 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük. Ezt követően a reakcióelegyet telített Na₂CO₃ oldatra (30 ml) öntöttük, majd EtOAc-al extraháltuk (3 × 50 ml). Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, majd bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával (hexán/EtOAc gradiens elúció) tisztítottuk.

454: 28 mg (25%); fehér, szilárd; Op. 212 °C.

4.12. A 2-ciano-3-(dimetilamino)-*N*-(4-fluorfenil)but-2-énamid (457) előállítása

A **325** ciánacetamid (534 mg, 3,00 mmol) toluolos (9 ml) szuszpenziójához *N,N*-dimetil-acetamid-dimetil-acetált (**456**, 570 µl, 3,90 mmol) csepegtettünk, majd a reakcióelegyet 80 °C-on 6 órán keresztül kevertettük. Ezt követően az elegyet szobahőmérsékletre hűtöttük, majd a kivált csapadékot szűrtük, dietil-éterben átkristályosítottuk.

457: 304 mg (41%); törtfehér, szilárd; R_f = 0,21 hexán/EtOAc = 1:2).

4.13. Az 5-amino-*N*-(4-fluorfenil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-karboxamid (458) előállítása

A **457** énamin származékot (495 mg, 2,00 mmol) EtOH-ban (4 ml) oldottuk, majd hidrazin-monohidrátot (107 µl, 2,2 mmol) csepegtettünk hozzá. 12 óra forralást követően a

reakcióelegyet bepároltuk, majd oszlopkromatográfiával (CHCl₃/MeOH gradiens elúció) tisztítottuk.

458: 323 mg (69%); világos bézs, szilárd; Op. 201 °C; R_f = 0,38 (CHCl₃/MeOH = 9:1).

4.14. A 2-(*terc*-butil)-*N*-(4-fluorfenil)-6-metil-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (455) előállítása

A **458** 5-aminopirazol-4-karboxamid származék (117 mg, 0,50 mmol) acetonitriles (0,5 ml) szuszpenziójához pivalaldehidet (**223j**, 59,7 µl, 0,55 mmol), 70%-os perklórsavat (8,6 µl, 0,10 mmol), végül 1,1,3,3-tetrametilbutil-izocianidot (**224b**, 96,5 µl, 0,55 mmol) adtunk, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten, argon atmoszféra alatt 6 órán keresztül kevertettük. Bepárlást követően a nyersterméket oszlopkromatográfiával (hexán/EtOAc gradiens elúció) tisztítottuk.

455: 114mg (52%); fehér, szilárd; Op. 179 °C.

4.15. A 462a–f *N*-ftaloilguanidinek előállításának leírása

Általános megjegyzések:

Metanol és etanol a tisztítás során nem alkalmazható (VRK-eluensként sem), mivel a ftálimidgyűrű felnyílhat, a megfelelő észtereket eredményezve.

A termékek VRK-val történő azonosítására két eltérő összetételű eluens (például hexán/EtOAc és toluol/MeCN komplementer alkalmazása javasolt. Dragendorff reagenssel a termékek narancssárgán festődnek.

***N*-(*terc*-Butil)-*N'*-(4-metoxifenil)-1,3-dioxoizindolin-2-karboximidamid (462a)**

N-klórftálimidet (**459**, 182 mg, 1,00 mmol) vízmentes MeCN-ben (2 ml) szuszpendáltunk, 0 °C-on *terc*-butil-izocianidot (**224a**, 124 µl, 1,10 mmol) csepegtettünk hozzá, majd jeges hűtés mellett 15 percig kevertettük. Ezt követően a reakcióelegyhez TEA-t (140 µl, 1,00 mmol) és *p*-anizidint (**461a**, 148 mg, 1,20 mmol) adtunk, majd hagytuk szobahőmérsékletre melegedni. 2 óra kevertetést követően az elegyet bepároltuk, oszlopkromatográfiával (semleges alumínium-oxid, THF/*c*-hexán, 0:100–10:90 gradiens elúció) tisztítottuk.

462a: 240 mg (68%); világossárga, szilárd; Op. 147–148 °C; R_f = 0,44 (hexán/EtOAc = 2:1), R_f = 0,47 (toluol/MeCN = 9:1).

***N,N'*-Bisz(4-metoxifenil)-1,3-dioxoizoidolin-2-karboximidamid (462b)**

N-klórftálimidet (**459**, 182 mg, 1,00 mmol) vízmentes MeCN-ben (2 ml) szuszpendáltunk, 0 °C-on *p*-metoxifenil-izocianidot (**224e**, 146 mg, 1,10 mmol) adagoltunk hozzá, majd jeges hűtés mellett 15 percig kevertettük. Ezt követően a reakcióelegyhez TEA-t (140 µl, 1,00 mmol) és *p*-anizidint (**461a**, 148 mg, 1,20 mmol) adtunk, majd hagytuk szobahőmérsékletre melegedni. 2 óra kevertetést követően az elegyet vizes HCl-oldatra (30 ml, 0,5 M) öntöttük és CHCl₃-al extraháltuk (3 x 50 ml). Az egyesített szerves fázist telített sóoldattal mostuk, Na₂SO₄-on szárítottuk, majd bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (szilikagél, aceton/hexán, 1:30–1:5 gradiens elúció).

462b: 125 mg (31%); világossárga, szilárd; Op. 156–157 °C; $R_f = 0,21$ (hexán/EtOAc = 2:1), $R_f = 0,32$ (toluol/MeCN = 9:1).

***N'*-(4-Brómfenil)-*N*-(4-metoxifenil)-1,3-dioxoizoidolin-2-karboximidamid (462c)**

N-klórftálimidet (**459**, 182 mg, 1,00 mmol) vízmentes MeCN-ben (2 ml) szuszpendáltunk, 0 °C-on *p*-metoxifenil-izocianidot (**224e**, 146 mg, 1,10 mmol) adagoltunk hozzá, majd jeges hűtés mellett 15 percig kevertettük. Ezt követően a reakcióelegyhez TEA-t (140 µl, 1,00 mmol) és *p*-brómanilint (**461b**, 206 mg, 1,20 mmol) adtunk, majd hagytuk szobahőmérsékletre melegedni. 2 óra kevertetést követően az elegyet bepároltuk, oszlopkromatográfiával (szilikagél, aceton/hexán, 1:30–1:10 gradiens elúció) tisztítottuk. A megfelelő tisztaság eléréséhez a nyersterméket újabb oszlopkromatográfiás elválasztásnak (szilikagél, MeCN/toluol, 0:100–1:50 gradiens elúció) vetettük alá.

462c: 127 mg (28%); világossárga, szilárd; Op. 170–171 °C; $R_f = 0,28$ (hexán/EtOAc = 2:1), $R_f = 0,42$ (toluol/MeCN = 9:1).

***N*-Ciklohexil-*N'*-(3,5-dimetilfenil)-1,3-dioxoizoidolin-2-karboximidamid (462d)**

N-klórftálimidet (**459**, 182 mg, 1,00 mmol) vízmentes MeCN-ben (2 ml) szuszpendáltunk, 0 °C-on *c*-hexil-izocianidot (**224d**, 138 µl, 1,10 mmol) csepegtettünk hozzá, majd jeges hűtés mellett 15 percig kevertettük. Ezt követően a reakcióelegyhez TEA-t (140 µl, 1,00 mmol) és 3,5-dimetilanilint (**461c**, 150 µl, 1,20 mmol) adtunk, majd hagytuk szobahőmérsékletre melegedni. 2 óra kevertetést követően az elegyet bepároltuk, oszlopkromatográfiával (szilikagél, 1,4-dioxán/hexán, 1:50–1:15 gradiens elúció) tisztítottuk.

462d: 110 mg (29%); fehér, szilárd; Op. 201–202 °C; $R_f = 0,56$ (hexán/EtOAc = 2:1), $R_f = 0,52$ (toluol/MeCN = 9:1).

***N*-Benzil-*N'*-(4-fluorfenil)-1,3-dioxoizoidolin-2-karboximidamid (462e)**

N-klórftálimidet (**459**, 182 mg, 1,00 mmol) vízmentes MeCN-ben (2 ml) szuszpendáltunk, 0 °C-on benzil-izocianidot (**224g**, 134 µl, 1,10 mmol) csepegtettünk hozzá, majd jeges hűtés mellett 15 percig kevertettük. Ezt követően a reakcióelegyhez TEA-t (140 µl, 1,00 mmol) és 4-fluoranilint (**461d**, 114 µl, 1,20 mmol) adtunk, majd hagytuk szobahőmérsékletre melegedni. 2 óra kevertetést követően az elegyet bepároltuk, oszlopkromatográfiával (szilikagél, aceton/hexán, 1:50–1:10 gradiens elúció), majd átkristályosítással (*n*-hexán/dietil-éter elegy) tisztítottuk.

462e: 178 mg (48%); szürke, szilárd; Op. 112–114 °C; $R_f = 0,44$ (hexán/EtOAc = 2:1), $R_f = 0,47$ (toluol/MeCN = 9:1).

***N*-(4-Fluorfenil)-1,3-dioxo-*N'*-fenilizoidolin-2-karboximidamid (462f)**

N-klórftálimidet (**459**, 182 mg, 1,00 mmol) vízmentes MeCN-ben (2 ml) szuszpendáltunk, 0 °C-on *p*-fluorfenil-izocianidot (**224f**, 133 mg, 1,10 mmol) adagoltunk hozzá, majd jeges hűtés mellett 15 percig kevertettük. Ezt követően a reakcióelegyhez TEA-t (140 µl, 1,00 mmol) és anilint (**461e**, 110 µl, 1,20 mmol) adtunk, majd hagytuk szobahőmérsékletre melegedni. 2 óra kevertetést követően az elegyet vizes HCl-oldatra (30 ml, 0,5 M) öntöttük és CHCl₃-al extraháltuk (3 x 50 ml). Az egyesített szerves fázist telített sóoldattal mostuk, Na₂SO₄-on szárítottuk, majd bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (szilikagél, aceton/hexán, 1:30–1:5 gradiens elúció).

462f: 109 mg (30%); fehér, szilárd; Op. 157–158 °C; $R_f = 0,40$ (hexán/EtOAc = 2:1), $R_f = 0,43$ (toluol/MeCN = 9:1).

4.16. A 3-((4-metoxifenil)imino)izoidolin-1-on (463a) előállítása

N-klórftálimidet (**459**, 182 mg, 1,00 mmol) vízmentes CH₂Cl₂-ban (2 ml) szuszpendáltunk, 0 °C-on *terc*-butil-izocianidot (**224a**, 124 µl, 1,10 mmol) csepegtettünk hozzá, majd jeges hűtés mellett 15 percig kevertettük. Ezt követően a reakcióelegyhez *p*-anzidint (**461a**, 148 mg, 1,20 mmol) adtunk, majd hagytuk szobahőmérsékletre melegedni. 2 óra kevertetést követően az elegyet vízzel (30 ml) hígítottuk és EtOAc-al (3 x 50 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, majd bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (szilikagél, MeCN/toluol, 0:100–10:90 gradiens elúció).

463a: 73 mg (29%); sárga, szilárd; Op. 143 °C (150 °C)¹⁷⁸; $R_f = 0,39$ (hexán/EtOAc = 2:1), $R_f = 0,43$ (toluol/MeCN = 5:1).

4.17. A 464a–f *N,N'*-diszubsztituált guanidinek 462a–f *N*-ftaloilguanidinból történő előállításának általános leírása

A megfelelő *N*-ftaloilguanidin (**464a–f**, 0,25 mmol) MeCN-es (0,5 ml) oldatához metilhidrazint (20 µL, 0,375 mmol) csepegtettünk, majd a reakcióelegyet 2 órán keresztül 40 °C-on kevertettük. A szobahőmérsékletre hűtött elegyhez etanolos HCl-t (1 M, 0,75 ml, 0,75 mmol) adtunk, 15 percig kevertettük, majd bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (szilikagél, MeOH/CHCl₃, 0:100–1:10 gradiens elúció).

4.18. A 464a–v *N,N'*-diszubsztituált guanidinek egyedényes háromlépéses előállításának általános leírása

N-klórftálimidet (**459**, 182 mg, 1,00 mmol) vízmentes MeCN-ben (2 ml) szuszpendáltunk, 0 °C-on megfelelő izocianidot (**224a,b,d–i**, 1,10 mmol) adagoltunk hozzá, majd jeges hűtés mellett 15 percig kevertettük. Ezt követően a reakcióelegyhez TEA-t (140 µl, 1,00 mmol) és megfelelő anilin származékot (**461a–l**, 1,20 mmol) adtunk, majd hagytuk szobahőmérsékletre melegedni. 2 óra elteltével a reakcióelegyhez metilhidrazint (79 µl, 1,5 mmol) csepegtettünk, majd 40 °C-on további 2 órán keresztül kevertettük. Az elegyet NaOH-oldatra (30 ml, 1 M) öntöttük és CHCl₃-al extraháltuk (4 x 50 ml). Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, majd az oldószert és a TEA-t lepároltuk. A nyersterméket flash-kromatográfiával tisztítottuk (RediSep Rf, semleges alumínium-oxid, EtOAc/hexán, 0:100–100:0 gradiens, majd eluensváltás: MeOH/CHCl₃, 0:100–1:10 gradiens). A kapott szabad bázis guanidin terméket etanolos HCl-oldattal (1 M, 2–3 ekv.) szobahőmérsékleten 15 percig kevertettük, majd bepároltuk és a megfelelő oldószerben (*n*-hexán, diizopropil-éter vagy dietil-éter) átkristályosítottuk. Az előállított guanidin sót végül 50–60 °C-on szárítottuk.

Általános megjegyzések:

A kromatográfiás tisztás során a melléktermékek nagy része EtOAc/hexán oldószerkeleggyel, a guanidin termék MeOH/CHCl₃ eleggyel eluálódik. Dragendorff reagenssel a termékek VRK-lapon narancssárgán festődnek. (Az egyedényes háromlépéses szintézis reakcióelegyének 4.17. fejezetben ismertetett eljárással történő tisztítása TEA-hidrokloriddal szennyezett guanidin termékeket eredményezhet.)

1-(*terc*-Butil)-2-(4-metoxifenil)-guanidin-hidroklorid (464a**)**

A **4.17.** általános szintézismódszer alapján előállított **464a**: 63 mg (98%); fehér, szilárd; Op. 180 °C; R_f = 0,29 (CHCl₃/MeOH = 9:1 + 1% AcOH).

A **4.18.** általános szintézismódszer alapján előállított **464a**: 178 mg (69%); fehér, szilárd; Op. 179–180 °C; $R_f = 0,29$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1 + 1\% \text{ AcOH}$).

1,2-Bisz(4-metoxifenil)-guanidin-hidroklorid (464b)

A **4.17.** általános szintézismódszer alapján előállított **464b**: 72 mg (94%); fehér, szilárd; Op. 191 °C; $R_f = 0,41$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1 + 1\% \text{ AcOH}$).

A **4.18.** általános szintézismódszer alapján előállított **464b**: 126 mg (41%); szürke, szilárd; Op. 190–191 °C; $R_f = 0,41$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1 + 1\% \text{ AcOH}$).

2-(4-Brómfenil)-1-(4-metoxifenil)-guanidin-hidroklorid (464c)

A **4.17.** általános szintézismódszer alapján előállított **464c**: 86 mg (96%); fehér, szilárd; Op. 194–195 °C; $R_f = 0,52$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1 + 1\% \text{ AcOH}$).

A **4.18.** általános szintézismódszer alapján előállított **464c**: 122 mg (34%); fehér, szilárd; Op. 194–195 °C; $R_f = 0,52$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1 + 1\% \text{ AcOH}$).

1-Ciklohexil-2-(3,5-dimetilfenil)-guanidin-hidroklorid (464d)

A **4.17.** általános szintézismódszer alapján előállított **464d**: 67 mg (96%); fehér, szilárd; Op. 146 °C; $R_f = 0,43$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1 + 1\% \text{ AcOH}$).

A **4.18.** általános szintézismódszer alapján előállított **464d**: 157 mg (56%); világossárga, szilárd; Op. 145–146 °C; $R_f = 0,43$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1 + 1\% \text{ AcOH}$).

1-Benzil-2-(4-fluorfenil)-guanidin-hidroklorid (464e)

A **4.17.** általános szintézismódszer alapján előállított **464e**: 68 mg (97%); fehér, szilárd; Op. 58–60 °C; $R_f = 0,27$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1 + 1\% \text{ AcOH}$).

A **4.18.** általános szintézismódszer alapján előállított **464e**: 145 mg (52%); világossárga, szilárd; Op. 58–60 °C; $R_f = 0,27$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1 + 1\% \text{ AcOH}$).

1-(4-Fluorfenil)-2-fenilguanidin-hidroklorid (464f)

A **4.17.** általános szintézismódszer alapján előállított **464f**: 64 mg (96%); világossárga, szilárd; Op. 125–126 °C; $R_f = 0,38$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1 + 1\% \text{ AcOH}$).

A **4.18.** általános szintézismódszer alapján előállított **464f**: 98 mg (37%); bézs, szilárd; Op. 124–126 °C; $R_f = 0,38$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1 + 1\% \text{ AcOH}$).

2-(4-Metoxifenil)-1-(2,4,4-trimetilpentán-2-il)-guanidin-hidroklorid (464g)

A terméket a **4.18.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

464g: 188 mg (60%); bézs, szilárd; Op. 160–161 °C; $R_f = 0,45$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1 + 1\% \text{ AcOH}$).

1-Ciklohexil-2-(4-metoxifenil)-guanidin-hidroklorid (464h)

A **4.17.** általános szintézismódszer alapján előállított **464h**: 145 mg (51%); fehér, szilárd; Op. 145–147 °C; $R_f = 0,34$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1 + 1\% \text{ AcOH}$).

A **4.20.** általános szintézismódszer alapján előállított **464h**: 187 mg (66%); fehér, szilárd; Op. 146–147 °C; $R_f = 0,34$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1 + 1\% \text{ AcOH}$).

1-Benzil-2-(4-metoxifenil)-guanidin-hidroklorid (464i)

A terméket a **4.18.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

464i: 169 mg (58%); bézs, olaj; $R_f = 0,29$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1 + 1\% \text{ AcOH}$).

2-(4-Metoxifenil)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-guanidin-hidroklorid (464j)

A terméket a **4.18.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

464j: 177 mg (48%); szürke, szilárd; Op. 107–108 °C; $R_f = 0,46$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1 + 1\% \text{ AcOH}$).

1-(4-Fluorfenil)-2-(4-metoxifenil)-guanidin-hidroklorid (464k)

A terméket a **4.18.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

464k: 98 mg (33%); bézs, szilárd; Op. 76–78 °C; $R_f = 0,39$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1 + 1\% \text{ AcOH}$).

2-(4-Metoxifenil)-1-(4-nitrofenil)-guanidin-hidroklorid (464l)

A terméket a **4.18.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

464l: 71 mg (22%); szürke, szilárd; Op. 101–103 °C; $R_f = 0,43$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1 + 1\% \text{ AcOH}$).

2-(*terc*-Butil)-2-(2,4-difluorfenil)-guanidin-hidroklorid (464m)

A terméket a **4.18.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

464m: 192 mg (73%); szürke, szilárd; Op. 196–198 °C; $R_f = 0,27$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1 + 1\% \text{ AcOH}$).

2-(*terc*-Butil)-1-metil-1-fenilguanidin-hidroklorid (464n)

A terméket a **4.18.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

464n: 159 mg (66%); fehér, szilárd; Op. 120–121 °C; $R_f = 0,10$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1 + 1\% \text{ AcOH}$).

2-(4-(Trifluormetil)fenil)-1-(2,4,4-trimetilpentán-2-il)-guanidin-hidroklorid (464o)

A terméket a **4.18.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

464o: 193 mg (55%); fehér, szilárd; Op. 159–160 °C; $R_f = 0,51$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1 + 1\% \text{ AcOH}$).

2-(3-Jódfenil)-1-(2,4,4-trimetilpentán-2-il)-guanidin-hidroklorid (464p)

A terméket a **4.18.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

464p: 263 mg (64%); fehér, szilárd; Op. 155–156 °C; $R_f = 0,56$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1 + 1\% \text{ AcOH}$).

1-Ciklohexil-2-(4-metil-3-nitrofenil)-guanidin-hidroklorid (464q)

A terméket a **4.18.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

464q: 110 mg (35%); világosbézs, szilárd; Op. 201–156 °C; $R_f = 0,37$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1 + 1\% \text{ AcOH}$).

1-Benzil-2-(4-(dimetilamino)fenil)-guanidin-hidroklorid (464r)

A terméket a **4.18.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

464r: 160 mg (47%); sötétlila, szilárd; Op. 137–139 °C; $R_f = 0,32$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1 + 1\% \text{ AcOH}$).

1-(4-Metoxifenil)-2-fenilguanidin-hidroklorid (464s)

A terméket a **4.18.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

464s: 116 mg (42%); szürke, szilárd; Op. 137–139 °C ($137\text{--}139\text{ °C}$)¹⁶⁵; $R_f = 0,40$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1 + 1\% \text{ AcOH}$).

2-Fenil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-guanidin-hidroklorid (464t)

A terméket a **4.18.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

464t: 145 mg (43%); bézs, szilárd; Op. 74–76 °C; $R_f = 0,45$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1 + 1\% \text{ AcOH}$).

2-(4-Cianofenil)-1-(4-fluorfenil)-guanidin-hidroklorid (464u)

A terméket a **4.18.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

464u: 79 mg (27%); bézs, szilárd; Op. 186–187 °C; $R_f = 0,36$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1 + 1\% \text{ AcOH}$).

1-(4-Nitrofenil)-2-fenilguanidin-hidroklorid (464v)

A terméket a **4.18.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

464v: 102 mg (35%); sárga, szilárd; Op. 113–115 °C; $R_f = 0,42$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1 + 1\% \text{ AcOH}$).

4.19. Az N^1 -(*N*-(*terc*-butil)-*N'*-izobutylkarbamimidoil)- N^2 -izobutylftálamid (466a) előállítása

N-klórftálimidet (**459**, 182 mg, 1,00 mmol) vízmentes MeCN-ben (2 ml) szuszpendáltunk, 0 °C-on *terc*-butil-izocianidot (**224a**, 124 μ l, 1,10 mmol) csepegtettünk hozzá, majd jeges hűtés mellett 15 percig kevertettük. Ezt követően a reakcióelegyhez TEA-t (140 μ l, 1,00 mmol) és izobutilamint (**465a**, 119 μ l, 1,20 mmol) adtunk, majd hagytuk szobahőmérsékletre melegedni. 2 óra kevertetést követően az elegyet bepároltuk, oszlopkromatográfiával (szilikagél, aceton/hexán, 1:10–1:4 gradiens elúció) tisztítottuk.

466a: 142 mg (38%, *N*-klórftálimidre számítva); fehér, szilárd; Op. 119 °C; R_f = 0,18 (hexán/EtOAc = 1:1).

4.20. A 467a–h N,N' -diszubsztituált guanidinek egyedényes háromlépéses előállításának általános leírása

N-klórftálimidet (**459**, 182 mg, 1,00 mmol) vízmentes MeCN-ben (2 ml) szuszpendáltunk, 0 °C-on megfelelő izocianidot (**224a,b,d,e,g**, 1,10 mmol) adagoltunk hozzá, majd jeges hűtés mellett 15 percig kevertettük. Ezt követően a reakcióelegyhez TEA-t (140 μ l, 1,00 mmol) és megfelelő *primer* amint (**465a–h**, 2,20 mmol) adtunk, majd hagytuk szobahőmérsékletre melegedni. 2 óra kevertetést követően a reakcióelegyet további 10 órán keresztül forraltuk, majd vizes NaOH-oldatra (30 ml, 1 M) öntöttük és CHCl_3 -al extraháltuk (4 x 50 ml). Az egyesített szerves fázist Na_2SO_4 -on szárítottuk, majd az oldószert és a TEA-t lepároltuk. A nyersterméket flash-kromatográfiával tisztítottuk (RediSep R_f , semleges alumínium-oxid, EtOAc/hexán, 0:100–100:0 gradiens, majd eluensváltás: MeOH/ CHCl_3 , 0:100–1:10 gradiens). A kapott szabad bázis guanidin terméket etanolos HCl-oldattal (1 M, 2–3 ekv.) szobahőmérsékleten 15 percig kevertettük, majd bepároltuk és a megfelelő oldószerben (*n*-hexán, diizopropil-éter vagy dietil-éter) átkristályosítottuk.

2-(*terc*-Butil)-1-izobutylguanidin-hidroklorid (467a)

A terméket a **4.20.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

467a: 168 mg (81%); szürke, szilárd; Op. 178–179 °C; R_f = 0,19 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ = 9:1 + 1% AcOH).

2-(*terc*-Butil)-1-(5-hidroxipentil)-guanidin-hidroklorid (467b)

A terméket a **4.20.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

467b: 190 mg (80%); bézs, olaj; R_f = 0,07 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ = 9:1 + 1% AcOH).

1-Fenetil-2-(2,4,4-trimetilpentán-2-il)-guanidin-hidroklorid (467c)

A terméket a **4.20.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

467c: 225 mg (72%); fehér, szilárd; Op. 136–137 °C; $R_f = 0,35$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1 + 1\% \text{ AcOH}$).

terc-Butil (4-(2-(2,4,4-trimetilpentán-2-il)-guanidino)-butil)-karbamát hidroklorid (467d)

A terméket a **4.20.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

467d: 208 mg (55%); fehér, szilárd; Op. 72–74 °C; $R_f = 0,33$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1 + 1\% \text{ AcOH}$).

2-Ciklohexil-1-(prop-2-in-1-il)-guanidin-hidroklorid (467e)

A terméket a **4.20.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

467e: 95 mg (44%); szürke, szilárd; Op. 153–154 °C; $R_f = 0,12$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1 + 1\% \text{ AcOH}$).

1-(terc-Butil)-2-ciklohexilguanidin-hidroklorid (467f)

A terméket a **4.20.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

467f: 150 mg (64%); fehér, szilárd; Op. 247–248 °C; $R_f = 0,24$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1 + 1\% \text{ AcOH}$).

2-Benzil-1-ciklohexilguanidin-hidroklorid (467g)

A terméket a **4.20.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

467g: 190 mg (71%); szürke, szilárd; Op. 225 °C; $R_f = 0,24$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1 + 1\% \text{ AcOH}$).

(R)-2-Benzil-1-(1-feniletil)-guanidin-hidroklorid (467h)

A terméket a **4.20.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

467h: 153 mg (53%); bézs, szilárd; Op. 76–78 °C; $[\alpha]_D -40,2$ (c 2,04, CHCl_3); $R_f = 0,24$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1 + 1\% \text{ AcOH}$).

4.21. A N-(4-metoxifenil)-1,3-dioxoizindolin-2-karbimidoil-klorid (460b) előállítása

N-klórftálimidet (**459**, 91 mg, 0,50 mmol) vízmentes MeCN-ben (1 ml) szuszpendáltunk, 0 °C-on *p*-metoxifenil-izocianidot (**224e**, 73 mg, 0,55 mmol) adtunk hozzá, majd jeges hűtés mellett 15 percig kevertettük. A kivált csapadékot szűrtük, MeCN-el mostuk, végül szárítottuk.

460b: 45 mg (29%); fehér, szilárd; Op. 150–151 °C; $R_f = 0,58$ (hexán/EtOAc = 2:1).

4.22. A 4-((3-oxoizindolin-1-ilidén)amino)fenil (4-fluorfenil)-karbamát (471) előállítása

N-klórftálimidet (**459**, 91 mg, 0,50 mmol) vízmentes CH₂Cl₂-ban (1 ml) szuszpendáltunk, 0 °C-on *p*-fluorfenil-izocianidot (**224f**, 68 mg, 0,55 mmol) adagoltunk hozzá, majd jeges hűtés mellett 15 percig kevertettük. Ezt követően a reakcióelegyhez TEA-t (70 µl, 0,50 mmol) és *p*-aminofenolt (**461m**, 55 mg, 0,50 mmol) adtunk, majd hagytuk szobahőmérsékletre melegedni. 2 óra kevertetést követően az elegyet vízzel (30 ml) hígítottuk és EtOAc-al (3 x 50 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, majd bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (szilikagél, MeCN/toluol, 0:100–10:90 gradiens elúció).

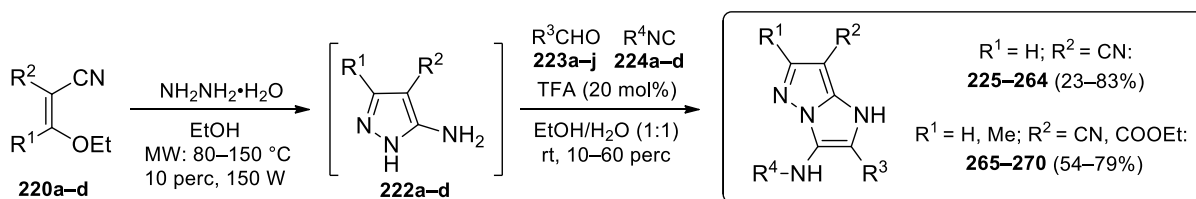
471: 73 mg (39%); sárga, szilárd; Op. 215–216 °C; *R*_f = 0,56 (hexán/EtOAc = 1:1), *R*_f = 0,27 (toluol/MeCN = 5:1).

5. Összefoglalás

A kísérleti munka első részében az 5-aminopirazol-4-karbonitril (**222a**) GBB reakcióit tanulmányoztuk. Egy modellreakción keresztül (*p*-tolualdehid (**223a**) és *tert*-butil-izocianid (**224a**) komponensek) Brønsted- és Lewis-sav katalizátorok tesztelésével, különböző oldószerek alkalmazásával, valamint a katalizátor mennyiségének változtatásával meghatároztuk az optimális reakciókörülményeket (20 mol% TFA, EtOH/víz 1/1, szobahőmérséklet, 15 perc).

Ezt követően a **222a** aminopirazol *in situ* előállítását (EtOH, MW: 80 °C, 10 perc, max. 150 W) az optimalizált GBB-reakciólépéssel összekapcsolva 40 új imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karbonitril származék (**225–264** vegyületek) szekvenciális egyedényes, kétlépéses szintézisét valósítottuk meg (51. ábra). Az aromás és alifás aldehidek (**223a–j**), valamint alifás *tercier*, *szekunder* és *primer* izocianidok (**224a–d**) felhasználásával nyert **225–264** biciklusokat alacsony-jó hozammal (23–83%) izoláltuk. Jelentős szubsztituenshatást nem tapasztaltunk, azonban metil-izocianoacetát (**224c**) alkalmazásakor rendszerint nagyobb mértékű melléktermék-képződés mellett alacsonyabb termeléseket értünk el.

A szekvenciális egyedényes, kétlépéses eljárást a megfelelő **220b–d** vegyületből kiindulva multisubsztituált új imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karbonitrilek és -etil-észterek (**265–270** termékek) szintézisére is kiterjesztettük (51. ábra). A **222b–d** aminopirazolok *in situ* képzése 10 perces mikrohullámú besugárzás mellett magasabb hőmérsékletet (120 vagy 150 °C) igényelt. Megfigyeltük, hogy míg az elektronküldő metil szubsztituens ($R^1 = \text{CH}_3$) jelenléte kedvezően befolyásolja a reakció hatékonyságát, addig az R^2 nitril funkció etoxikarbonil-csoportra történő cseréje jelentősen nem változtat az elérhető hozamokon.

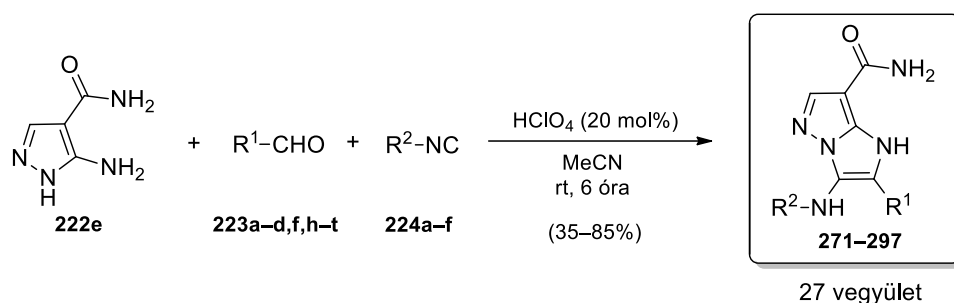


51. ábra

Az előállított biciklusokat az Avidin Kft. biológus munkatársai *in vitro* citotoxicitási vizsgálatoknak vetették alá A549 sejtvonalon, azonban a vegyületek jelentős tumorellenes hatást nem mutattak.

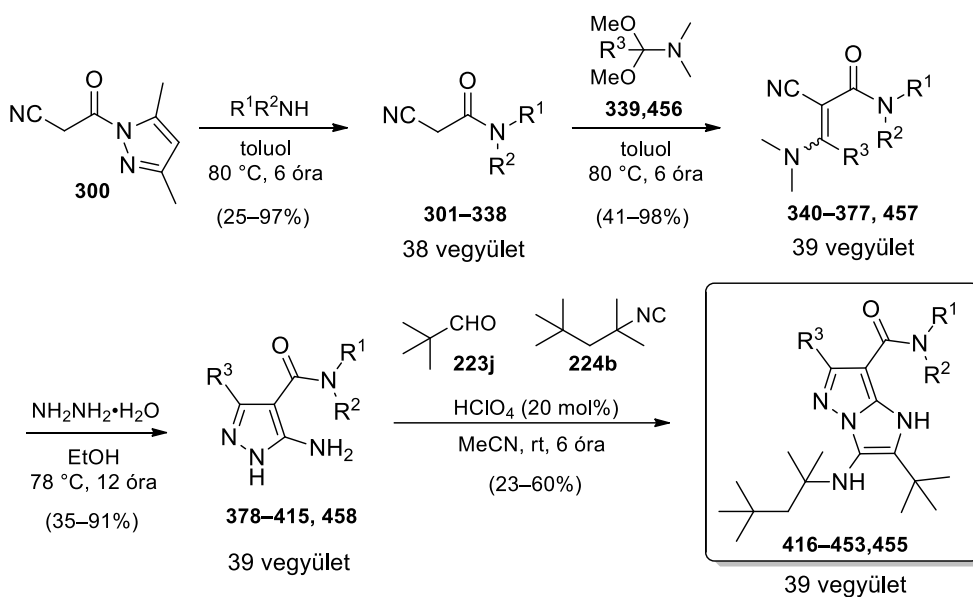
A kísérleti munka következő fázisában az 5-aminopirazol-4-karboxamid (**222e**), aromás, illetve alifás aldehidek és izocianidok GBB-reakciójával, módosított

reakciókörülmények között (20 mol% HClO₄, MeCN, rt, 6 óra) 27 új imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid származékot szintetizáltunk (**271–297** vegyületek, 52. ábra). Megfigyeltük, hogy aromás aldehidek alkalmazásával magasabb hozamok érhetők el (46–85%), mint alifás aldehidekkel (35–56%). Az izocianid kémiai minősége a reakció hatékonyságát nagymértékben nem befolyásolta. Az előállított vegyületek közül a **292** származék (R¹ = *t*-Bu, R² = *t*-oktil) szignifikáns citotoxikus aktivitást mutatott 4T1, MCF-7 és HL-60 sejtvonalakon.



52. ábra

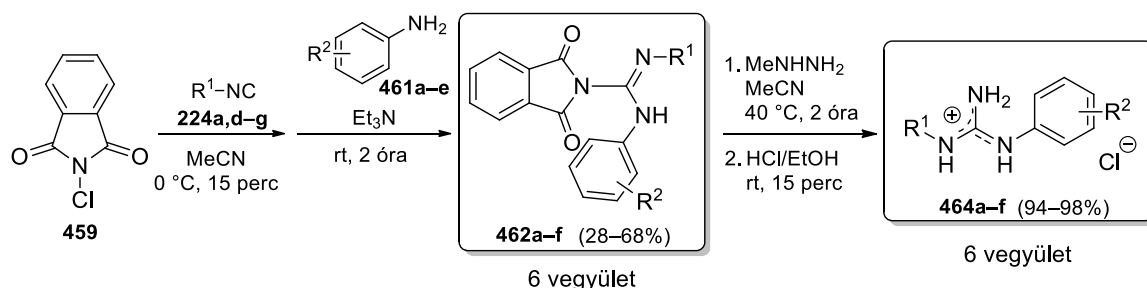
A biológiai hatás további növelése céljából *szekunder/tercier* karboxamidokkal C-7 szubsztituált imidazo[1,2-*b*]pirazol analógokat szintetizáltunk. A GBB-3CR aminopirazol komponenseit (39 vegyület, **378–415** és **458**) a **300** ciánecetsav származékából kiindulva három lépésben állítottuk elő, majd pivalaldehid (**223j**) és *terc*-oktil-izocianid (**224b**) felhasználásával GBB-reakcióval 39 új imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid származékká alakítottuk (53. ábra). Emellett Eschweiler-Clarke reakcióval egy *terc*-oktilamino funkcion *N*-metilezett analógot is előállítottunk (**454** vegyület). A termékeket közepes hozammal (23–60%) nyertük.



53. ábra

során szignifikáns oldószerhatást tapasztaltunk; apoláris oldószerek és éterek esetén a reakció főtermékeként a **463a** izoindolinon keletkezett, míg poláris aprotikus közeg főként az **462a** guanidin képződésének kedvezett. A legmegfelelőbb oldószernek az abszolút acetonitrilt találtuk (**462a**: 75% (HPLC)). A reakciókörülmények beállítását követően aromás izocianidok alkalmazhatóságát tanulmányoztuk, azonban a modellreakciót 4-metoxifenil-izocianiddal (**224e**) elvégezve a várt **462b** *N*-ftaloilguanidin helyett a **463a** izoindolinon termék keletkezését tapasztaltuk. A reakciósor részlépéseinek vizsgálata során megállapítottuk, hogy az *N*-klórftálimid és a **224e** izocianid reakciója stabilis, izolálható **460b** adduktot eredményezett. Megfigyeltük, hogy a **460b** imidoil-klorid *in situ* képzését követően a reakcióelegyhez megfelelő bázist (és **461a** *p*-anizidint) hozzáadva a szubsztitúciós reakciólépés a távozó sósav semlegesítésén keresztül elősegíthető. A leghatékonyabb adaléknak a TEA bizonyult, mellyel a **462b** *N*-ftaloilguanidin 48%-os hozammal (HPLC) keletkezett. A későbbi szintézisek során – az izocianid minőségétől függetlenül – minden esetben alkalmaztunk TEA-t.

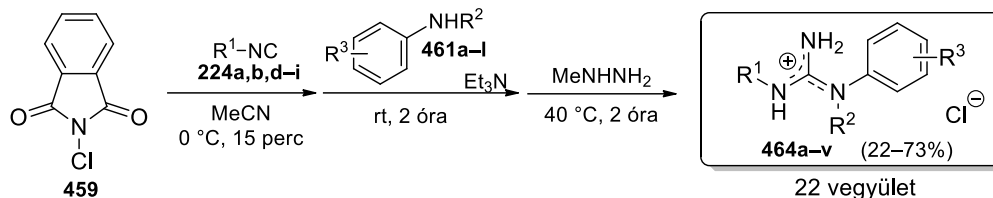
A munka következő fázisában a ftaloilcsoport eltávolíthatóságát vizsgáltuk. Az optimalizált protokollt követve (MeCN, 0 °C–rt, TEA a második lépésben) hat, elektronikus szempontból eltérő tulajdonságú **462a–f** *N*-ftaloilguanidin származékot szintetizáltunk (56. ábra, 28–68%). A **462a–f** *N*-ftaloilguanidinek és metilhidrazin reakciója 40 °C-on, 2 óra reakcióidő alatt teljes konverzióval eredményezte a kívánt **464a–f** *N,N'*-diszubsztituált guanidineket (56. ábra). Megfigyeltük, hogy a **462a–f** guanidinek szubsztituáltsága a reakció hatékonyságára nem gyakorol hatást; a **464a–f** termékeket – melyeket a könnyebb izolálás érdekében sósavas sóvá alakítottunk – kiváló termelésekkel (94–98%) nyertük.



56. ábra

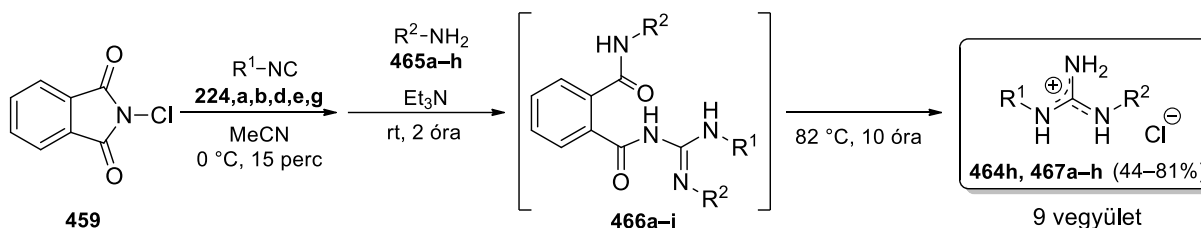
Az *N,N'*-diszubsztituált guanidinek szintézisét egy az *N*-ftaloilguanidinek izolálását mellőző háromlépéses szekvenciális egyedényes protokollá fejlesztettük, mellyel alifás és aromás izocianidok (**224a,b,d–i**), valamint elektronküldő és elektronvonzó csoportokkal szubsztituált anilinek (**461a–l**) felhasználásával 21 *N,N'*-diszubsztituált és reprezentatív példaként egy *N,N,N'*-trisubsztituált guanidint állítottunk elő (57. ábra). Megfigyeltük, hogy az izocianidok nukleofil karaktere a hozamokat jelentősen befolyásolja: a legjobb izolált

termeléseket benzil- és alifás izocianidok felhasználásakor érték el (35–73%), míg aromás izocianidok alacsonyabb hozamokat eredményeztek (22–48%). Az anilin szubsztituenseinek (R^3) elektronikus tulajdonsága – a nitrocsoport kivételével – a reakció hatékonyságát jelentősen nem befolyásolta.



57. ábra

Az alifás izobutilamin (**465a**) alkalmazáskor az *N*-ftaloilguanidin intermedier *in situ* gyűrűfelnyílását tapasztaltuk (**466a** termék), melyet alacsony hőmérsékleten (-40°C) sem sikerült megakadályoznunk. A kívánt **467a** *N,N'*-diszubsztituált guanidint a **466a** termék intramolekuláris nukleofil szubsztitúció révén végbemenő debenzoilezésével állítottuk elő. Alifás aminok sikeres alkalmazása céljából a háromlépéses szekvenciális egyedényes protokollt módosítottuk: a második lépés során 2,2 ekvivalens **465** amint alkalmaztunk, illetve a képződő **466** intermediert egyszerű forralással alakítottuk át a megfelelő **467** *N,N'*-diszubsztituált guanidinné. A módosított eljárással különböző *primer* alifás és benzil-aminok felhasználásával 9 guanidin származékot állítottunk elő (44–81%) (58. ábra).



58. ábra

A reakció mechanizmusára javaslatot tettünk, melyet kontroll kísérletekkel támasztottunk alá. Amellett, hogy a **B** imidoil-klorid intermedier és a *B* reakcióúttal járó izocianát keletkezését igazoltuk, a TEA esetleges bázis funkción túli szerepét is tanulmányoztuk.

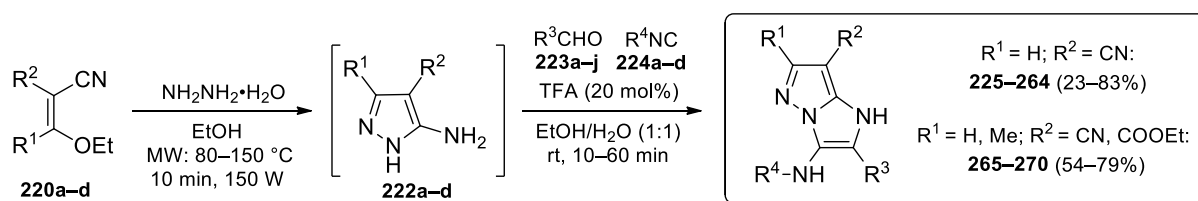
A doktori munkám során 113 új imidazo[1,2-*b*]pirazol származék szintézisét valósítottuk meg 41 aminopirazol származék (36 új) és 79 pirazolprekurzor (37 új) képzésén és izolálásán keresztül. Emellett egy új izocianid alapú guanidinszintézist dolgoztunk ki, mellyel 30 *N,N'*-szubsztituált guanidin-hidrokloridot (29 új), 6 *N*-ftaloilguanidint (ismeretlen vegyületcsalád) és 4 intermediert/mellékterméket állítottunk elő (3 új). A termékek szerkezetét egy- és kétdimenziós NMR technikák, valamint tömegspektrometria alkalmazásával igazoltuk.

6. Summary

In the first part of the experimental work, the Groebke-Blackburn-Bienaymé three-component (GBB-3CR) reaction of 5-aminopyrazole-4-carbonitrile (**222a**) was investigated. Optimal reaction conditions (20 mol% TFA, EtOH/water 1:1, rt, 15 min) were set in a model reaction [*p*-tolualdehyde (**223a**) and *tert*-butyl isocyanide (**224a**) components] testing Brønsted and Lewis acids in varied solvents and varying catalyst loadings.

Then by combining the *in situ* preparation of aminopyrazole **222a** (EtOH, MW: 80 °C, 10 min, max. 150 W) with the optimized GBB reaction step, 40 novel imidazo[1,2-*b*]pyrazole-7-carbonitrile derivatives (**225–264**) were synthesized in a sequential one-pot two-step procedure (Scheme 59). Utilizing aromatic and aliphatic aldehydes (**223a–j**) together with primary, secondary and tertiary aliphatic isocyanides, bicycles **225–264** were gained in low to good yields (23–83%). Considerable substituent effect was not observed, albeit, upon applying methyl isocyanoacetate, lower yields were achieved accompanied by side-product formation to a larger extent.

The sequential one-pot two-step procedure was extended towards novel multisubstituted imidazo[1,2-*b*]pyrazole-7-carbonitriles and ethyl esters as well, starting from the appropriate **220b–d** compounds (Scheme 59). The *in situ* formation of **222b–d** aminopyrazoles required higher temperature (120 or 150 °C) to take place achieved by a 10-minute microwave irradiation. We observed that, while the electron-donating methyl substituent ($R^1 = \text{CH}_3$) has a beneficial effect on the reaction, the replacement of the R^2 nitrile function to an ethyl ester had no significant influence on reaction yields.

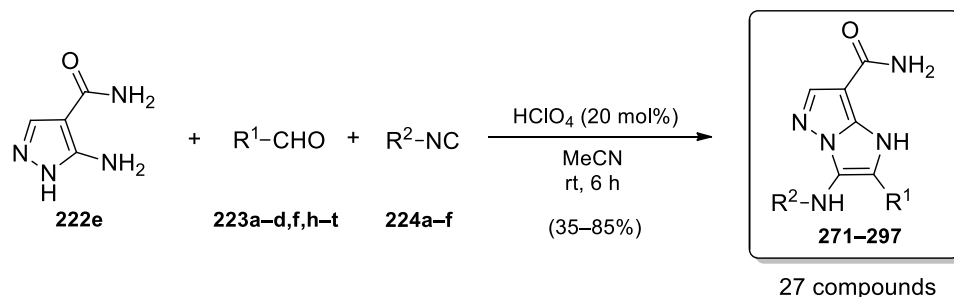


Scheme 59

The synthesized bicycles were submitted to *in vitro* cytotoxicity tests at Avidin Ltd. on A549 tumorous cell line, however, no significant antitumor activity was found.

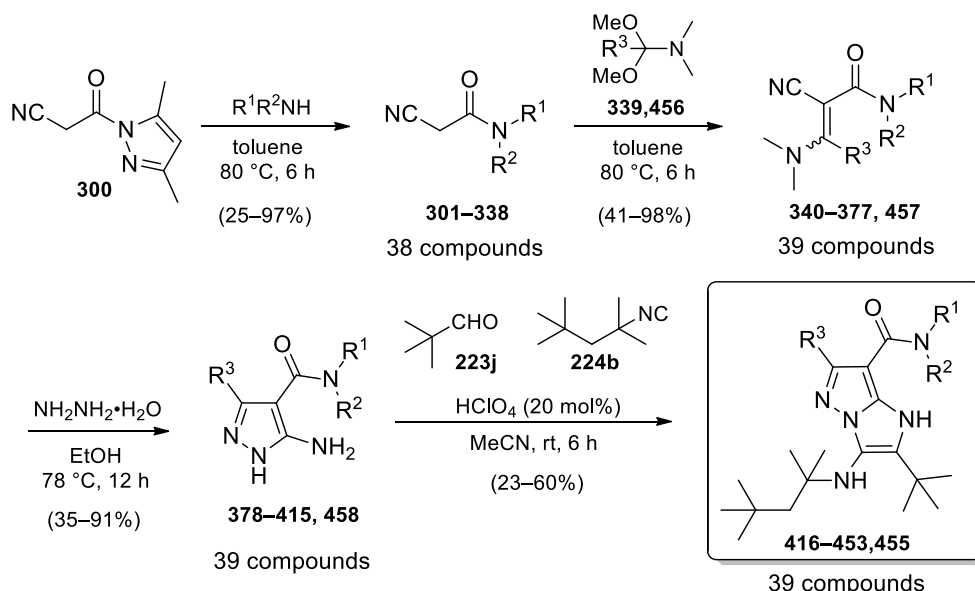
In the next part of the experimental work, the GBB reaction between 5-aminopyrazole-4-carboxamide (**222e**), aromatic or aliphatic aldehydes and isocyanides under modified reaction conditions (20 mol% HClO_4 , MeCN, rt, 6 h) resulted in 27 novel imidazo[1,2-*b*]pyrazole-7-carboxamide derivatives (compounds **271–297**, Scheme 60). The utilization of aromatic

aldehydes gave higher yields (46–85%) compared to their aliphatic counterparts (35–56%). The nature of the isocyanide component had no marked influence on the reaction. Among the synthesized compounds derivative **292** ($R^1 = t\text{-Bu}$, $R^2 = t\text{-octyl}$) showed significant cytotoxic activity against 4T1, MCF-7 and HL-60 cell lines.



Scheme 60

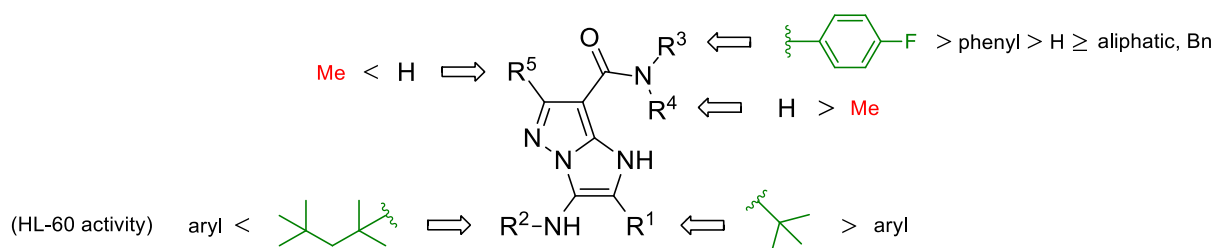
In order to improve the biological activity, further imidazo[1,2-*b*]pyrazole analogues substituted at position C-7 by secondary and tertiary carboxamide moieties were synthesized. The aminopyrazole components of the GBB-3CR (39 compounds, **378–415** and **458**) were prepared in three steps from cianoacetic acid derivative **300**, and were further transformed into 39 novel imidazo[1,2-*b*]pyrazole-7-carboxamide derivatives by combining with pivalaldehyde (**223j**) and *tert*-octyl isocyanide (**224b**) in the GBB-3CR (Scheme 61). Moreover, an *N*-methyl-*N*-*tert*-octylamino analogue (compound **454**) was also synthesized via an Eschweiler-Clarke reaction. Products in this group were gained in moderate yields (23–60%).



Scheme 61

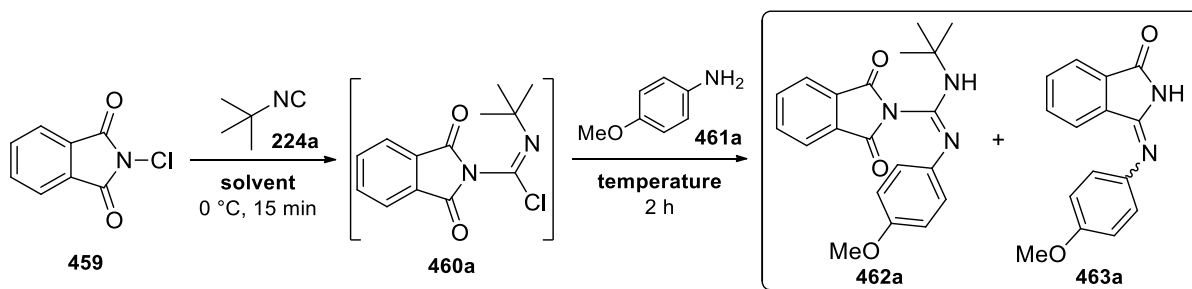
On the basis of data from biological assays of imidazo[1,2-*b*]pyrazole-7-carboxamides (**271–297** and **416–455**), a detailed structure–activity relationship was established (Scheme 62).

Among the primary carboxamide derivatives (**271–297**: $R^3, R^4, R^5 = H$), compound **292** ($R^1 = \textit{tert}$ -butyl, $R^2 = \textit{tert}$ -octyl) showed the highest antitumor activity. Compounds substituted with aromatic rings (R^1 and/or $R^2 = \text{aryl}$) exhibited potencies lower by one order of magnitude or were proved to be inactive. *N*-Alkyl or *N*-benzyl substitution on the carboxamide functionality of compound **292** resulted in diminished or similar activity (compounds **416–423**), while the introduction of a phenyl moiety had a positive effect on cytotoxicity against HL-60 cell line. This positive effect was further increased with a *p*-fluorophenyl substituent shifting the potency of compound **440** ($R^1 = \textit{tert}$ -butyl, $R^2 = \textit{tert}$ -octyl, $R^3 = 4\text{-F-C}_6\text{H}_4$, $R^4, R^5 = H$) into the nanomolar range on HL-60 cell line. Modifications on lead molecule **440**, like *N*-methylation on the *tert*-octylamino ($R^2\text{NH}$) moiety (compound **454**), establishing a tertiary carboxamide functionality (**453**: $R^1 = \textit{tert}$ -butyl, $R^2 = \textit{tert}$ -octyl, $R^3 = 4\text{-F-C}_6\text{H}_4$, $R^4 = \text{Me}$, $R^5 = H$) or the presence of a 6-methyl group (**455**: $R^1 = \textit{tert}$ -butyl, $R^2 = \textit{tert}$ -octyl, $R^3 = 4\text{-F-C}_6\text{H}_4$, $R^4 = H$, $R^5 = \text{Me}$) resulted in the drop or complete loss of cytotoxic activity.



Scheme 62

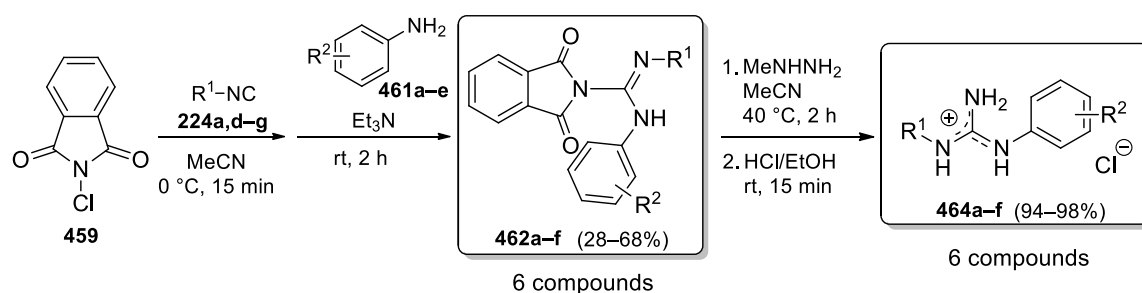
In the third part of my experimental work, a sequential one-pot isocyanide-based method was developed for the synthesis of *N,N'*-disubstituted guanidines. The feasibility to synthesize *N*-phthaloylguanidines (a previously unknown class of guanidines) was investigated in a model reaction employing *N*-chlorophthalimide, isocyanides and amines in a sequential one-pot two-step process. In the reaction using *tert*-butyl isocyanide (**224a**) and *p*-anisidine (**461a**), isoindolinone **463a** was also formed besides the expected *N*-phthaloylguanidine **462a** (Scheme 63). Optimization of reaction conditions revealed a marked solvent effect: apolar and ether-type solvents delivered mainly isoindolinone **463a**, whereas polar aprotic media favored the



Scheme 63

formation of guanidine **462a** as the main product. The solvent of choice was found to be dry acetonitrile (**462a** in 75% HPLC yield). After setting the conditions, the extension of the reaction for aromatic isocyanides was investigated, however, performing the model reaction with 4-methoxyphenyl isocyanide (**224e**), the formation of isoindolinone **463a** was observed instead of the expected *N*-phthaloylguanidine **462b**. While analyzing the individual reaction steps, we found that the reaction between *N*-chlorophthalimide and isocyanide **224e** gave stable and isolable adduct **460b**. We noticed that the addition of a suitable base (and *p*-anisidine **461a**) to the reaction mixture after the *in situ* formation of imidoyl chloride **460b** did facilitate the substitution step by neutralizing the liberated HCl. The reagent of choice proved to be triethylamine (TEA) yielding *N*-phthaloylguanidine **462b** in 48% HPLC yield. In all further experiments TEA was always applied as an additive, regardless of the nature of the isocyanide component.

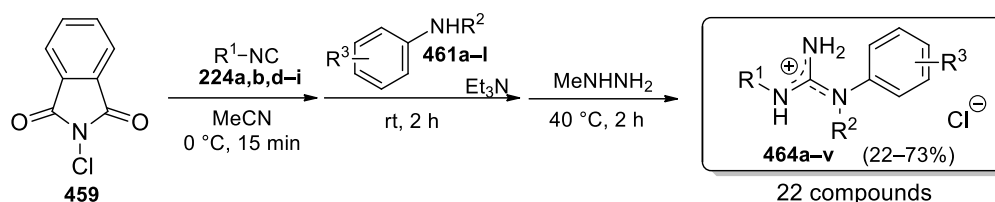
In the next part of the experimental work, the cleavability of the phthaloyl group was investigated. Following the optimized protocol (MeCN, 0 °C to rt, TEA in the second step) six *N*-phthaloylguanidine derivatives (**462a–f**) with diverse electronic properties were synthesized (Scheme 64, 28–68%). The reaction of *N*-phthaloylguanidines **462a–f** and methylhydrazine at 40 °C for 2 hours resulted in the desired *N,N'*-disubstituted guanidines **464a–f** in full conversion (Scheme 64). The substitution pattern of compounds **462a–f** had no influence on the transformation and guanidines **464a–f** were isolated in excellent yields (94–98%, as HCl salts for the ease of isolation).



Scheme 64

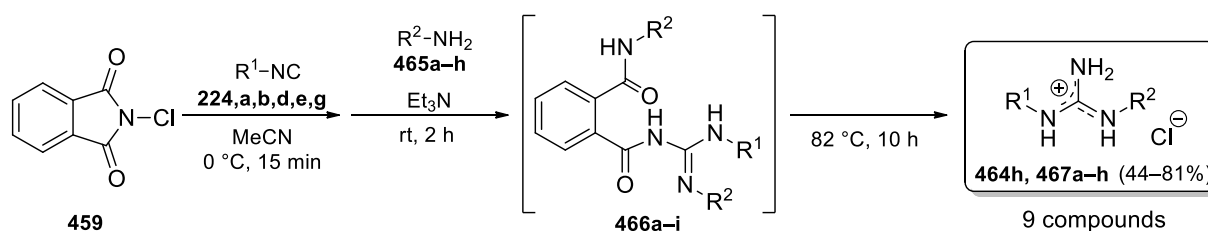
The synthesis of *N,N'*-disubstituted guanidines was further developed to a sequential three-step one-pot protocol omitting the isolation of *N*-phthaloylguanidines. This protocol was applied for the synthesis of 21 *N,N'*-disubstituted guanidines and for a representative example of *N,N,N'*-trisubstituted guanidine by combining aliphatic and aromatic isocyanides (**224a,b,d–i**) and anilines bearing both electron-donating and electron-withdrawing substituents (**461a–l**) (Scheme 65). We noticed that the nucleophilic character of isocyanides had a significant effect on product yields. The best isolated yields were achieved with benzyl and aliphatic isocyanides

(35–73%), while their aromatic counterparts gave inferior yields (22–48%). The electronic property of the aniline substituent (R^3), apart from the nitro group, had no marked influence on the reaction.



Scheme 65

When aliphatic isobutylamine (**465a**) was employed, the *in situ* ring opening of the *N*-phthaloylguanidine intermediate was observed (product **466a**), which could not be prevented even at low temperature ($-40\text{ }^{\circ}\text{C}$). The synthesis of the desired *N,N'*-disubstituted guanidine **467a** was achieved by an intramolecular nucleophilic substitution-type debenzoylation of product **466a**. In order to successfully utilize aliphatic amines, the sequential one-pot three-step protocol was modified. In the second step, 2.2 equivalents of amines **465** were used and intermediates **466** were simply transformed into *N,N'*-disubstituted guanidines **467** by heating. By applying this modified method, 9 guanidine derivatives were prepared (44–81%) from primary aliphatic and benzylamines (Scheme 66).



Scheme 66

A reaction mechanism was proposed, which was supported by control experiments. Besides the formation of imidoyl chloride intermediate **B** and the isocyanate-type by-product in route *B*, the role of TEA beyond as an organic base was also investigated.

During my Ph.D. work, 113 new imidazo[1,2-*b*]pyrazole derivatives were synthesized through the formation and isolation of 41 aminopyrazole derivatives (36 new) and 79 pyrazole precursors (37 new). Besides, a novel isocyanide-based guanidine synthesis was developed, which was applied for the synthesis of 30 *N,N'*-disubstituted guanidine hydrochlorides (29 new), six *N*-phthaloylguanidines (previously unknown class of guanidines) and four intermediates/side-products (3 new). The molecular structures of products were determined by one- and two-dimensional NMR techniques combined with mass spectrometric measurements.

7. Irodalomjegyzék

1. P. A. Wender, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 433–440.
2. Laurie S. Starkey, *Introduction to Strategies for Organic Synthesis*; Wiley-VCH Verlag & Co. KGaA, Weinheim, **2012**.
3. P. G. Taylor, *Mechanism and Synthesis*, Royal Society of Chemistry, Glasgow, **2002**.
4. R. B. Woodward, M. P. Cava, W. D. Ollis, A. Hunger, H. U. Daeniker, K. Schenker, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4749–4751.
5. S. B. Jones, B. Simmons, A. Mastracchio, D. W. C. MacMillan, *Nature* **2011**, *475*, 183–188.
6. Y. Hayashi, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 866–880.
7. K. C. Nicolaou, D. J. Edmonds, P. G. Bulger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7134–7186.
8. J. Zhu, H. Bienayme, *Multicomponent Reactions*; Wiley-VCH: Weinheim, **2005**.
9. I. Ugi, B. Werner, A. Dömling, *Molecules* **2003**, *8*, 53–66.
10. R. C. Cioc, E. Ruijter, R. V. A. Orru, *Green Chem.* **2014**, *16*, 2958–2975.
11. R. V. A. Orru, E. Ruijter, *Synthesis of Heterocycles via Multicomponent Reactions I, Topics in Heterocyclic Chemistry*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, **2010**.
12. R. V. A. Orru, E. Ruijter, *Synthesis of Heterocycles via Multicomponent Reactions II, Topics in Heterocyclic Chemistry*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, **2010**.
13. E. Nenadjenko, *Isocyanide Chemistry: Applications in Synthesis and Material Science*, Wiley-VCH Verlag & Co. KGaA, Weinheim, **2012**.
14. A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168–3210.
15. A. Dömling, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17–89.
16. J. Zhu, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1133–1144.
17. R. Ramozzi, K. Morokuma, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5652–5657.
18. N. Chéron, R. Ramozzi, L. El Kaïm, L. Grimaud, P. Fleurat-Lessard, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1361–1366.
19. I. Ugi, A. Dömling, W. Hörl, *Endeavour* **1994**, *18*, 115–122.
20. J. Zhang, S.-X. Lin, D.-J. Cheng, X.-Y. Liu, B. Tan, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 14039–14042.
21. Y. Zhang, Y.-F. Ao, Z.-T. Huang, D.-X. Wang, M.-X. Wang, J. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 5282–5285.

22. L. El Kaïm, L. Grimaud, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2153–2171.
23. A. Váradi, T. C. Palmer, R. N. Dardashti, S. Majumdar, *Molecules* **2016**, *21*, 19.
24. I. Ugi, *Angew. Chem.* **1962**, *74*, 9–22.
25. L. El Kaïm, L. Grimaud, J. Oble, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7961–7964.
26. T. A. Keating, R. W. Armstrong, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 867–871.
27. J. Pitlik, C. A. Townsend, *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *7*, 3129–3134.
28. Sz. Gedey, J. Van der Eycken, F. Fülöp, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1967–1969.
29. I. Kanizsai, Sz. Gyónfalvi, Zs. Szakonyi, R. Sillanpää, F. Fülöp, *Green Chem.* **2007**, *9*, 357–360.
30. I. Kanizsai, Zs. Szakonyi, R. Sillanpää, F. Fülöp, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 9113–9116.
31. P. Janvier, X. Sun, H. Bienaymé, J. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2560–2567.
32. X. Sun, P. Janvier, G. Zhao, H. Bienaymé, J. Zhu, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 877–880.
33. N. Elders, E. Ruijter, F. J. J. de Kanter, E. Janssen, M. Lutz, A. L. Spek, R. V. A. Orru, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6096–6099.
34. D. Behnke, R. Taube, K. Illgen, S. Nerdinger, E. Herdtweck, *Synlett* **2004**, *4*, 688–692.
35. A. Váradi, T. C. Palmer, P. R. Notis, G. N. Redel-Traub, D. Afonin, J. J. Subrath, G. W. Pasternak, C. Hu, I. Sharma, S. Majumdar, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1668–1671.
36. A. Shaabani, A. Maleki, H. Mofakham, H. R. Khavasi, *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 323–326.
37. M. Krasavin, V. Parchinsky, *Synlett* **2008**, *5*, 645–648.
38. V. Kysil, A. Khvat, S. Tsirulnikov, S. Tkachenko, C. Williams, M. Churakova, A. Ivachtchenko, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1525–1543.
39. A. Shaabani, A. Maleki, J. Moghimi-Rad, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6309–6311.
40. V. Kysil, S. Tkachenko, A. Khvat, C. Williams, S. Tsirulnikov, M. Churakovab, A. Ivachtchenko, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6239–6244.
41. Y. Malvaut, E. Marchand, G. Morel, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2121–2127.
42. M. A. Mironov, M. N. Ivantsova, M. I. Tokareva, V. S. Mokrushin, *Heterocycles* **2007**, *73*, 567–579.
43. K. Groebke, L. Weber, F. Mehlin, *Synlett* **1998**, *6*, 661–663.
44. C. Blackburn, B. Guan, P. Fleming, K. Shiosaki, S. Tsai, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3635–3638.
45. H. Bienaymé, K. Bouzid, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2234–2237.
46. N. Devi, R. K. Rawal, V. Singh, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 183–232.
47. S. Shaaban, B. F. Abdel-Wahab, *Mol. Divers.* **2016**, *20*, 233–254.

48. Z.-Q. Liu, *Curr. Org. Synth.* **2015**, *12*, 20–60.
49. G. S. Mandair, M. Light, A. Russell, M. Hursthouse, M. Bradley, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4267–4269.
50. V. Z. Parchinsky, O. Shuvalova, O. Ushakova, D. V. Kravchenko, M. Krasavin, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 947–951.
51. S. Carballares, M. M. Cifuentes, G. A. Stephenson, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2041–2045.
52. A. Sharma, H. Li, *Synlett* **2011**, *10*, 1407–1412.
53. M. A. Lyon, T. S. Kercher, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4989–4992.
54. V. Z. Parchinsky, V. V. Koleda, O. Shuvalova, D. V. Kravchenko, M. Krasavin, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6891–6894.
55. A. Rahmati, M. Eskandari-Vashareh, M. Alizadeh-Kouzehrash, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 4199–4204.
56. C. Blackburn, B. Guan, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1495–1500.
57. J. Schwerkoske, T. Masquelin, T. Perunb, C. Hulme, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8355–8357.
58. S. K. Guchhait, V. Chaudhary, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6694–6705.
59. M. Gerlach, C. Maul, U. S. Patent, **2002**, US 2002/0183320 A1.
60. D. Elleder, J. A. T. Young, T. J. Baiga, J. P. Noel, WO Patent, **2009**, WO 2009/061856 A1.
61. J. Zhang, R. Singh, D. Goff, T. Kinoshita, U.S. Patent, **2010**, US 2010/0316649 A1.
62. S. K. Guchhait, C. Madaan, *Synlett* **2009**, *4*, 628–632.
63. S. K. Guchhait, C. Madaan, B. S. Thakkar, *Synthesis* **2009**, *19*, 3293–3300.
64. A. Rahmati, M. A. Kouzehrash, *Synthesis* **2011**, *18*, 2913–2920.
65. A. T. Baviskar, C. Madaan, R. Preet, P. Mohapatra, V. Jain, A. Agarwal, S. K. Guchhait, C. N. Kundu, U. C. Banerjee, P. V. Bharatam, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 5013–5030.
66. M. V. Murlykina, M. N. Kornet, S. M. Desenko, S. V. Shishkina, O. V. Shishkin, A. A. Brazhko, V. I. Musatov, E. V. Van der Eycken, V. A. Chebanov, *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 1050–1063.
67. B. Frey, R. Hufton, M. Harding, A. G. Draffan, WO Patent, **2013**, WO 2013/036994 A1.
68. A. O. Abdelhamid, E. K. A. Abdelall, Y. H. Zaki, *J. Het. Chem.* **2010**, *47*, 477–482.
69. S. M. Sondhi, N. Singhal, M. Johar, B. S. N. Reddy, J. W. Lown, *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 1045–1074.

70. A. Terada, K. Wachi, H. Miyazawa, Y. Iizuka, K. Hasegawa, K. Tabata, US Patent, **1993**, US 5,232,939 A.
71. Y. Guo, Z. Wang, WO Patent, **2014**, WO 2014/173289 A1.
72. S. Grosse, V. Mathieu, C. Pillard, S. Massip, M. Marchivie, C. Jarry, P. Bernard, R. Kiss, G. Guillaumet, *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *84*, 718–730.
73. S. Grosse, C. Pillard, S. Massip, J. M. Léger, C. Jarry, S. Bourg, P. Bernard, G. Guillaumet, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14943–14947.
74. S. Grosse, C. Pillard, P. Bernard, G. Guillaumet, *Synlett* **2013**, *24*, 2095–2101.
75. F. Saczewski, L. Balewski, *Expert Opin. Ther. Patents* **2009**, *19*, 1417–1448.
76. F. Saczewski, L. Balewski, *Expert Opin. Ther. Patents* **2013**, *23*, 965–995.
77. L. Peterlin-Mašič, D. Kikelj, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7073–7105.
78. D. Castagnolo, S. Schenone, M. Botta, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 5247–5300.
79. R. G. S. Berlinck, S. Romminger, *Nat. Prod. Rep.* **2016**, *33*, 456–490.
80. J. Liu, X.-W. Li, Y.-W. Guo, *Mar. Drugs* **2017**, *15*, 324.
81. T. Ishikawa, *Superbases for Organic Synthesis: Guanidines, Amidines, Phosphazenes and Related Organocatalysts*, John Wiley & Sons, **2009**, 1–326.
82. T. Yamada, X. Liu, U. Englert, H. Yamane, R. Dronskowski, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 5651–5655.
83. I. Rozas, G. Sánchez-Sanz, I. Akorta, J. Elguero, *J. Phys. Org. Chem.* **2013**, *26*, 378–385.
84. P. Blondeau, M. Segura, R. Pérez-Fernández, J. de Mendoza, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 198–210.
85. A. Pantos, I. Tsogas, C. M. Paleos, *Biochim. Biophys. Acta* **2008**, *1778*, 811–823.
86. K. Kaupmees, A. Trummal, I. Leito, *Croat. Chem. Acta* **2014**, *87*, 385–395.
87. T. Ishikawa, T. Kumamoto, *Synthesis* **2006**, 737–752.
88. J. E. Taylor, S. D. Bull, J. M. J. Williams, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2109–2121.
89. P. Selig, *Synthesis* **2013**, *45*, 703–718.
90. M. P. Coles, *Chem. Commun.* **2009**, 3659–3676.
91. B. Maji, D. S. Stephenson, H. Mayr, *ChemCatChem* **2012**, *4*, 993–999.
92. D. Leow, C.-H. Tan, *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 488–507.
93. T. R. M. Rauws, B. U. W. Maes, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2463–2497.
94. W. Zeghida, J. Debray, S. Chierici, P. Dumy, M. Demeunynck, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2473–2475.
95. X. Deng, H. McAllister, N. S. Mani, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5742–5745.
96. S. Tahir, A. Badshah, R. A. Hussain, *Bioorg. Chem.* **2015**, *59*, 39–79.

97. A. R. Katritzky, B. V. Rogovoy, *ARKIVOC* **2005**, 49–87.
98. C. Alonso-Moreno, A. Antiñolo, F. Carrillo-Hermosilla, A. Oterob, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 3406–3425.
99. T.-G. Ong, G. P. A. Yap, D. S. Richeson, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8100–8101.
100. F. Montilla, A. Pastor, A. Galindo, *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 993–996.
101. W.-X. Zhang, M. Nishiura, Z. Hou, *Synlett* **2006**, 1213–1216.
102. H. Shen, H.-S. Chan, Z. Xie, *Organometallics* **2006**, *25*, 5515–5517.
103. W.-X. Zhang, M. Nishiura, Z. Hou, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 4037–4051.
104. Q. Li, S. Wang, S. Zhou, G. Yang, X. Zhu, Y. Liu, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6763–6767.
105. H. Shen, Y. Wang, Z. Xie, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4562–4565.
106. W.-X. Zhang, D. Li, Z. Wang, Z. Xi, *Organometallics* **2009**, *28*, 882–887.
107. Alonso-Moreno, F. Carrillo-Hermosilla, A. Garcés, A. Otero, I. López-Solera, A. M. Rodríguez, A. Antiñolo, *Organometallics* **2010**, *29*, 2789–2795.
108. T.-G. Ong, J. S. O'Brien, I. Korobkov, D. S. Richeson, *Organometallics* **2006**, *25*, 4728–4730.
109. D. Li, J. Guang, W.-X. Zhang, Y. Wang, Z. Xi, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1816–1820.
110. S. Pottabathula, B. Royo, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 5156–5158.
111. C. Levallet, J. Lerpiniere, S. Y. Ko, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5291–5304.
112. D. H. O'Donovan, I. Rozas, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4117–4119.
113. K. Ramadas, N. Srinivasan, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2841–2844.
114. B. Kelly, I. Rozas, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3982–3984.
115. S. Cunha, B. R. de Lima, A. R. de Souza, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 49–52.
116. C. R. Rasmussen, F. J. Villani Jr., B. E. Reynolds, J. N. Plampin, A. R. Hood, L. R. Hecker, S. O. Nortey, A. Hanslin, M. J. Costanzo, R. M. Howse Jr., A. J. Molinari, *Synthesis* **1988**, 460–466.
117. C. A. Maryanoff, R. C. Stanzione, J. N. Plampin, J. E. Mills, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1882–1884.
118. A. Miller, J. J. Bischoff, *Synthesis* **1986**, 777–779.
119. N. Srinivasan, K. Ramadas, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 343–346.
120. Y. Usuki, K. Matsumoto, T. Inoue, K. Yoshioka, H. Iio, T. Tanaka, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 1553–1556.
121. S. G. Lammin, B. L. Pedgrift, A. J. Ratcliffe, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6815–6818.
122. Y. F. Yong, J. A. Kowalski, M. A. Lipton, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1540–1542.

123. B. R. Linton, A. J. Carr, B. P. Orner, A. D. Hamilton, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1566–1568.
124. D. S. Ermolat'ev, J. B. Bariwal, H. P. L. Steenackers, S. C. J. De Keersmaecker, E. V. Van der Eycken, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9465–9468.
125. J. C. Manimala, E. V. Anslyn, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 565–567.
126. S. Wangngae, M. Pattarawarapan, W. Phakhodee, *Synlett* **2015**, *27*, 1121–1127.
127. K. Ishimoto, T. Nagata, M. Murabayashi, T. Ikemoto, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 407–418.
128. H. Xing, Y. Zhang, Y. Lai, Y. Jiang, D. Ma, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5449–5453.
129. G. Vaidyanathan, M. R. Zalutsky, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4867–4869.
130. D. A. Powell, P. D. Ramsden, R. A. Batey, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2300–2309.
131. H. Miyabe, K. Yoshida, V. K. Reddy, Y. Takemoto, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 305–311.
132. D. S. Dodd, A. P. Kozikowski, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 977–980.
133. C.-H. Chen, C.-L. Tung, C.-M. Sun, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3959–3962.
134. K. Feichtinger, C. Zapf, H. r L. Sings, M. Goodman, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3804–3805.
135. A. R. Katritzky, R. L. Parris, S. M. Allin, *Synth. Comm.* **1995**, *25*, 1173–1186.
136. H.-J. Musiol, L. Moroder, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3859–3861.
137. T.-H. Zhu, S.-Y. Wang, Y.-Q. Tao, S.-J. Ji, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1974–1977.
138. Z. Zhang, Z. Li, B. Fu, Z. Zhang, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 16312–16315.
139. T.-H. Zhu, S.-Y. Wang, T.-Q. Wei, S.-J. Ji, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 823–828.
140. R. Abu-El-Halawa, J. C. Jochims, *Chem. Ber.* **1983**, *116*, 1834–1847.
141. R. Bossio, S. Marcaccini, R. Pepino, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2325–2326.
142. R. Bossio, S. Marcaccini, R. Pepino, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2202–2203.
143. A. R. Katritzky, B. Rogovoy, C. Klein, H. Insuasty, V. Vvedensky, B. Insuasty, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2854–2857.
144. E. Kühle, B. Anders, E. Klauke, H. Tarnow, G. Zumach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, *8*, 20–34.
145. B. Hosamani, N. Narendra, G. Prabhua, V. V. Sureshbabu, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 48920–48930.
146. J. Plsikova, L. Janovec, J. Koval, J. Ungvarsky, J. Mikes, R. Jendzelovsky, P. Fedorocko, J. Imrich, P. Kristian, J. Kasparkova, V. Brabec, M. Kozurkova, *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *57*, 283–295.
147. M. Aguilar, P. Díaz-Pérez, M. I. García-Moreno, C. O. Mellet, J. M. G. Fernández, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1995–1998.

148. S. P. O'Connor, K. Atwal, C. Li, E. C.-K. Liu, S. M. Seiler, M. Shi, Y. Shi, P. D. Stein, Y. Wang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4696–4699.
149. H. Esteves, Â. de Fátima, R. de P. Castro, J. R. Sabino, F. Macedo Jr., T. O. Brito, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 6872–6874.
150. P. S. Dangate, K. G. Akamanchi, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6765–6767.
151. N. L. Reddy, W. Fan, S. S. Magar, M. E. Perlman, E. Yost, L. Zhang, D. Berlove, J. B. Fischer, K. Burke-Howie, T. Wolcott, G. J. Durant, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3298–3302.
152. X. Bi, C. Lopez, C. J. Bacchi, D. Rattendi, P. M. Woster, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3229–3232.
153. L. Zhang, R. Sathunuru, T. Luong, V. Melendez, M. P. Kozar, A. J. Lin, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 1541–1549.
154. C.-J. Zeng, C.-J. Chen, C.-W. Chang, H.-T. Chen, T.-C. Chien, *Aust. J. Chem.* **2014**, *67*, 1134–1137.
155. P. J. Klein, J. A. M. Christiaans, A. Metaxas, R. C. Schuit, A. A. Lammertsma, B. N. M. van Berckel, A. D. Windhorst, *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 1189–1206.
156. J. P. Ferris, C.-H. Huang, W. J. Hagan Jr., *Nucleosides Nucleotides* **1989**, *8*, 407–414.
157. Y.-Q. Wu, S. K. Hamilton, D. E. Wilkinson, G. S. Hamilton, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7553–7556.
158. V. D. Jadhav, F. P. Schmidtchen, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1077–1087.
159. A. Turočkin, R. Honeker, W. Raven, P. Selig, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4516–4529.
160. E. Tassoni, F. Giannessi, T. Brunetti, P. Pessotto, M. Renzulli, M. Travagli, S. Rajamäki, S. Prati, S. Dottori, F. Corelli, W. Cabri, P. Carminati, M. Botta, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 3073–3076.
161. M. Carmignani, A. R. Volpe, B. Botta, R. Espinal, S. C. De Bonnevaux, C. De Luca, M. Botta, F. Corelli, A. Tafi, R. Sacco, G. D. Monache, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2950–2958.
162. F. Corelli, D. Dei, G. D. Monache, B. Botta, C. De Luca, M. Carmignani, A. R. Volpe, M. Botta, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 653–658.
163. H.-O. Kim, F. Mathew, C. Ogbu, *Synlett* **1999**, 193–194.
164. T. Suhs, B. König, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 8150–8157.
165. C.-Y. Chen, H.-C. Lin, Y.-Y. Huang, K.-L. Chen, J.-J. Huang, M.-Y. Yeh, F. F. Wong, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1892–1897.

166. A. Demjén, M. Gyuris, J. Wölfling, L. G. Puskás, I. Kanizsai, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 2338–2344.
167. C. Reidlinger, R. Dworczak, H. Junek, H. Graubaum, *Monatsh. Chem.* **1998**, *129*, 1313–1318.
168. D. Tarabová, S. Šoralová, M. Breza, M. Fronc, W. Holzer, V. Milata, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 752–760.
169. A. Demjén, R. Alföldi, A. Angyal, M. Gyuris, L. Hackler, G. Szebeni, J. Wölfling, L. Puskás, I. Kanizsai, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2018**, (*közlésre elfogadva*, DOI: [10.1002/ardp.201800062](https://doi.org/10.1002/ardp.201800062)).
170. X. Ouyang, E. L. Piatnitski, V. Pattaropong, X. Chen, H. -Y. He, A. S. Kiselyov, A. Velankar, J. Kawakami, M. Labelle, L. Smith, J. Lohman, S. P. Lee, A. Malikzay, J. Fleming, J. Gerlak, Y. Wang, R. L. Rosler, K. Zhou, S. Mitelman, M. Camara, D. Surguladze, J. F. Doody, M. C. Tuma, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 1191–1196.
171. N. Edraki, O. Firuzi, A. Foroumadi, R. Miri, A. Madadkar-Sobhani, M. Khoshneviszadeh, A. Shafiee, *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 2396–2412.
172. Y. Kobayashi, T. Nakatani, R. Tanaka, M. Okada, E. Torii, T. Harayama, T. Kimachi, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3457–3463.
173. H. Behbehani, H. M. Ibrahim, S. Makhseed, *ARKIVOC* **2010**, 267–282.
174. M. A. Gouda, M. A. Berghot, A. I. Shoeib, A. M. Khalil, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 1843–1848.
175. T. Nasr, S. Bondock, S. Eid, *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *84*, 491–504.
176. N. Y. Gorobets, B. H. Yousefi, F. Belaj, C. O. Kappe, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8633–8644.
177. A. Demjén, A. Angyal, J. Wölfling, L. G. Puskás, I. Kanizsai, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 2143–2149.
178. S. Scherbakow, J. C. Namyslo, M. Gjikaj, A. Schmidt, *Synlett* **2009**, 1964–1968.
179. T. S. Osdene, A. A. Santilli, L. E. McCardle, M. E. Rosenthale, *J. Med. Chem.* **1967**, *10*, 165–171.
180. K. Kusakabe, Y. Tada, Y. Iso, M. Sakagami, Y. Morioka, N. Chomei, S. Shinonome, K. Kawamoto, H. Takenaka, K. Yasui, H. Hamana, K. Hanasaki, *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 2045–2055.
181. G. M. Ziarani, A. Badiei, Z. Dashtianeh, P. Gholamzadeh, N. H. Mohtasham, *Res. Chem. Intermed.* **2013**, *39*, 3157–3163.
182. F.-Z. Zradni, J. Hamelin, A. Derdour, *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 3525–3531.
183. A. Manikowski, Z. Kolarska, *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 3621–3638.

184. D. D. S. Sharley, J. M. J. Williams, *Chem. Commun.* **2017**, 53, 2020–2023.
185. Y. Yan, Z. Zhang, Y. Wan, G. Zhang, N. Ma, Q. Liu, *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 7957–7963.
186. W. Ried, B. Schleimer, *Angew. Chem.* **1958**, 70, 164.
187. H. M. Ibrahim, S. Makhseed, R. M. Abdei-Motaleb, A.-M. A.-S. Makhoulouf, M. H. Elnagdi, *Heterocycles* **2007**, 71, 1951–1966.
188. J. Diago-Meseguer, A. L. Palomo-Coll, J. R. Fernández-Lizarbe, A. Zugaza-Bilbao, *Synthesis* **1980**, 547–551.
189. F. M. Abdelrazek, M. S. Farghaly, H. E. Abdelrahman, *J. Het. Chem.* **2014**, 52, 163–168.
190. M. C. Siedel, K. L. Viste, R. Y. Yih, DE Patent, **1969**, DE1900947.
191. A. Gazit, N. Osherov, I. Posner, P. Yaish, E. Poradosu, C. Gilon, A. Levitzki, *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 1896–1907.
192. M. Schellhase, R. Bohm, R. Pech, *Pharmazie* **1984**, 39, 19–21.
193. E. A. Kuo, P. T. Hambleton, D. P. Kay, P. L. Evans, S. S. Matharu, E. Little, N. McDowall, C. B. Jones, C. J. R. Hedgecock, C. M. Yea, A. W. E. Chan, P. W. Hairsine, I. R. Ager, W. R. Tully, R. A. Williamson, R. Westwood, *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 4608–4621.
194. J. Jahine, H. A. Zaher, A. A. Sahed, M. Seada, *J. Prakt. Chem.* **1974**, 316, 337–343.
195. R. Adhikari, D. A. Jones, A. J. Liepa, R. H. Nearn, *Aust. J. Chem.* **2005**, 58, 882–890.
196. Y. Kobayashi, M. Kuroda, N. Toba, M. Okada, R. Tanaka, T. Kimachi, *Org. Lett.* **2011**, 13, 6280–6283.

8. Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet szeretném kifejezni témavezetőimnek, Dr. Wölfling János tanszékvezető egyetemi tanárnak, Dr. Kanizsai Ivánnak (Avidin Kft.) és Dr. Puskás Lászlónak (Avidin Kft.) a doktori munkámhoz nyújtott önzetlen segítségükért, a disszertációm áttanulmányozása során tett hasznos észrevételeikért, illetve az önálló munkavégzéshez szükséges feltételek biztosításáért. Továbbá köszönet illeti az Avidin Kft. összes jelenlegi és volt dolgozóját, különösképpen Angyal Anikó doktorandusz hallgatót, személyes és szakmai hozzájárulásukért egyaránt. Végül köszönettel tartozom családomnak, akik mindvégig támogattak és biztattak.

A kutatási eredmények részben az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával, az EFOP-3.6.2-16-2017-00005 azonosítószámú, „Ultragyors fizikai folyamatok atomokban, molekulákban, nanoszerkezetekben és biológiai rendszerekben” című forrás segítségével jöttek létre.

9. Melléklet

3-(*terc*-Butilamino)-2-(*p*-tolil)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karbonitril (225)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1,04 (s, 9H), 2,31 (s, 3H), 4,41 (s, 1H), 7,24 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,85 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 8,00 (s, 1H), 12,28 (s, 1H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 20,8, 30,1, 54,7, 65,3, 115,3, 122,3, 125,0, 126,2, 127,2, 129,0, 137,0, 138,1, 145,1; MS (ESI): 294,1 [M+H]⁺.

2-(*p*-Tolil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karbonitril (226)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 0,97 (s, 9H), 0,99 (s, 6H), 1,55 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 4,17 (s, 1H), 7,24 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,79 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 8,00 (s, 1H), 12,27 (s, 1H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 20,9, 29,0, 31,3, 31,6, 55,5, 58,8, 65,2, 115,4, 122,1, 125,2, 126,7, 127,3, 129,0, 137,1, 138,1, 145,1; MS (ESI): 350,2 [M+H]⁺.

Metil-2-((7-ciano-2-(*p*-tolil)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-3-il)amino)-acetát (227)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,32 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 4,16 (d, *J* = 4,7 Hz, 2H), 5,65 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,69 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 8,02 (s, 1H); 12,15 (s, 1H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 20,8, 46,1, 51,6, 65,3, 115,3, 116,4, 124,5, 125,7, 126,9, 129,3, 136,4, 138,0, 145,9, 171,7; MS (ESI): 310,1 [M+H]⁺.

3-(Ciklohexilamino)-2-(*p*-tolil)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karbonitril (228)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1,05–1,23 (m, 5H), 1,42–1,50 (m, 1H), 1,56–1,64 (m, 2H), 1,69–1,76 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 3,24–3,31 (m, 1H), 4,67 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,77 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 8,01 (s, 1H), 12,20 (s, 1H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 20,8, 24,2, 25,5, 33,1, 54,4, 65,4, 115,3, 121,0, 123,8, 125,4, 127,0, 129,2, 136,6, 138,1, 145,6; MS (ESI): 320,1 [M+H]⁺.

3-(*terc*-Butilamino)-2-fenil-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karbonitril (229)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1,05 (s, 9H), 4,45 (s, 1H), 7,31 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,43 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,96 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 8,01 (s, 1H), 12,35 (s, 1H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 30,1, 54,8, 65,4, 115,3, 122,7, 124,8, 126,3, 127,6, 128,5, 130,1, 138,3, 145,3; MS (ESI): 280,1 [M+H]⁺.

2-Fenil-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karbonitril (230)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 0,96 (s, 9H), 0,99 (s, 6H), 1,54 (s, 2H), 4,22 (s, 1H), 7,32 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,43 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,89 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 8,01 (s, 1H), 12,34 (s, 1H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 29,0, 31,3, 31,6, 55,4, 58,8, 65,3, 115,3, 122,5, 125,1, 126,8, 127,7, 128,4, 130,1, 138,2, 145,2; MS (ESI): 336,2 [M+H]⁺.

Metil-2-((7-ciano-2-fenil-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-3-il)amino)-acetát (231)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 3,55 (s, 3H), 4,18 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 5,76 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,29 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,45 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,79 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 8,03 (s, 1H), 12,19 (s, 1H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 46,0, 51,6, 65,3, 115,2, 116,0, 125,0, 125,7, 126,9, 128,8, 129,8, 138,2, 146,0, 171,8; MS (ESI): 296,1 [M+H]⁺.

3-(Ciklohexilamino)-2-fenil-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karbonitril (232)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1,04–1,25 (m, 6H), 1,42–1,51 (m, 1H), 1,57–1,65 (m, 2H), 1,70–1,78 (m, 2H), 4,76 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,29 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,44 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,88 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 8,03 (s, 1H), 12,26 (s, 1H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 24,3, 25,5, 33,2, 54,4, 65,4, 115,3, 120,5, 124,4, 125,5, 127,1, 128,7, 129,9, 138,2, 145,7; MS (ESI): 306,1 [M+H]⁺.

3-(*terc*-Butilamino)-2-(4-fluorfenil)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karbonitril (233)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1,04 (s, 9H), 4,48 (s, 1H), 7,30 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,97–8,04 (m, 3H), 12,39 (s, 1H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 30,1, 54,7, 65,4, 115,3, 115,5 (d, *J* = 21,6 Hz), 122,6, 124,1, 126,6, 128,5 (d, *J* = 7,8 Hz), 138,3, 145,3, 161,4 (d, *J* = 245,6 Hz); MS (ESI): 298,1 [M+H]⁺.

2-(4-Fluorfenil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karbonitril (234)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 0,96 (s, 9H), 0,99 (s, 6H), 1,53 (s, 2H), 4,25 (s, 1H), 7,30 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,93 (dd, *J* = 7,4, 5,7 Hz, 2H), 8,02 (s, 1H), 12,37 (s, 1H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 29,0, 31,3, 31,6, 55,4, 58,8, 65,3, 115,3, 115,4 (d, *J* = 21,5 Hz), 122,4, 124,4, 126,6, 129,1 (d, *J* = 7,8 Hz), 138,2, 145,2, 161,6 (d, *J* = 245,2 Hz); MS (ESI): 354,2 [M+H]⁺.

Metil-2-((7-ciano-2-(4-fluorfenil)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-3-il)amino)-acetát (235)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 3,56 (s, 3H), 4,17 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 5,76 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,31 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,86 (dd, *J* = 7,1, 5,1 Hz, 2H), 8,04 (s, 1H), 12,23 (s, 1H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 46,0, 51,6, 65,3, 115,2, 115,7 (d, *J* = 21,9 Hz), 124,7, 126,3, 128,0 (d, *J* = 7,7 Hz), 138,2, 146,0, 161,1 (d, *J* = 244,6 Hz), 171,8; MS (ESI): 314,1 [M+H]⁺.

3-(Ciklohexilamino)-2-(4-fluorfenil)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karbonitril (236)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1,06–1,24 (m, 5H), 1,44–1,51 (m, 1H), 1,57–1,65 (m, 2H), 1,70–1,77 (m, 2H), 4,78 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,31 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,88–7,96 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 12,30 (s, 1H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 24,2, 25,5, 33,1, 54,3, 65,4, 115,3, 115,6 (d, *J* = 21,6 Hz), 120,2, 124,1, 126,3, 127,7 (d, *J* = 7,7 Hz), 138,2, 145,7, 161,2 (d, *J* = 245,1 Hz); MS (ESI): 324,1 [M+H]⁺.

3-(*terc*-Butilamino)-2-(4-(trifluormetil)fenil)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karbonitril (237)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1,07 (s, 9H), 4,63 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 8,06 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 12,57 (s, 1H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 30,1, 55,1, 65,5, 115,1, 123,4, 124,1, 125,4 (d, *J* = 2,3 Hz), 126,5, 127,5 (q, *J* = 31,7 Hz), 134,2, 138,8, 145,8; MS (ESI): 348,0 [M+H]⁺.

2-(4-(Trifluormetil)fenil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karbonitril (238)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 0,97 (s, 9H), 1,02 (s, 6H), 1,57 (s, 2H), 4,44 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 8,06 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 12,55 (s, 1H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 29,0, 31,3, 31,6, 55,4, 59,1, 65,4, 115,1, 123,6, 123,8, 125,3 (d, *J* = 2,1 Hz), 127,1, 127,6 (q, *J* = 31,5 Hz), 134,3, 138,8, 145,7; MS (ESI): 404,1 [M+H]⁺.

Metil-2-((7-ciano-2-(4-(trifluormetil)fenil)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-3-il)amino)-acetát (239)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 3,56 (s, 3H), 4,26 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 6,10 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,99 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 8,07 (s, 1H), 12,37 (s, 1H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 45,7, 51,6, 65,3, 114,0, 115,0, 124,3 (q, *J* = 271,5 Hz), 125,6, 125,7, 126,6 (q, *J* = 32,2 Hz), 126,6, 134,0, 138,9, 146,6, 171,7; MS (ESI): 364,0 [M+H]⁺.

3-(Ciklohexilamino)-2-(4-(trifluormetil)fenil)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karbonitril (240)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1,06–1,29 (m, 5H), 1,45–1,52 (m, 1H), 1,58–1,68 (m, 2H), 1,72–1,81 (m, 2H), 3,36–3,48 (m, 1H), 5,05 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 8,02–8,14 (m, 3H), 12,45 (s, 1H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 24,3, 25,4, 33,2, 54,3, 65,5, 115,1, 118,5, 125,5, 125,6, 126,0, 126,8 (q, *J* = 32,2 Hz), 134,0, 138,9, 146,3; MS (ESI): 374,0 [M+H]⁺.

3-(*terc*-Butilamino)-2-(2-fluor-4-(trifluormetil)fenil)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karbonitril (241)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 0,98 (s, 9H), 4,47 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 8,05–8,10 (m, 2H), 12,52 (s, 1H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 29,8, 54,6, 65,4, 113,7 (d, *J* = 24,9 Hz), 115,0, 117,7, 121,4, 122,1 (d, *J* = 13,7 Hz), 123,3 (q, *J* = 273 Hz), 124,9, 130,4 (qd, *J* = 32,6, 7,6 Hz), 132,3, 138,9, 145,9, 158,6 (d, *J* = 250,6 Hz); MS (ESI): 366,1 [M+H]⁺.

2-(2-Fluor-4-(trifluormetil)fenil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karbonitril (242)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 0,90 (s, 9H), 0,96 (s, 6H), 1,42 (s, 2H), 4,20 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,98–8,05 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 12,54 (s, 1H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 28,9, 31,2, 31,5, 55,1, 58,5, 65,3, 113,6 (d, *J* = 23,0 Hz), 115,0, 117,8, 121,4, 122,2 (d, *J* = 13,3 Hz), 124,7, 130,1–130,8 (m), 132,7, 138,9, 145,8, 158,8 (d, *J* = 250,5 Hz); MS (ESI): 422,1 [M+H]⁺.

Metil-2-((7-ciano-2-(2-fluor-4-(trifluormetil)fenil)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-3-il)amino)-acetát (243)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 3,53 (s, 3H), 4,20 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 5,98 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 7,94 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 12,26 (s, 1H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 45,4, 51,6, 65,2, 106,5, 113,6 (d, *J* = 23,3 Hz), 115,0, 121,6, 122,0 (d, *J* = 13,1 Hz), 127,7, 128,9–129,8 (m), 131,2, 139,1, 146,7, 158,2 (d, *J* = 249,9 Hz), 171,5; MS (ESI): 382,1 [M+H]⁺.

3-(Ciklohexilamino)-2-(2-fluor-4-(trifluormetil)fenil)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karbonitril (244)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1,03–1,21 (m, 5H), 1,46–1,53 (m, 1H), 1,57–1,65 (m, 2H), 1,72–1,79 (m, 2H), 3,53–3,62 (m, 1H), 5,04 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 7,88 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 12,23 (s, 1H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 24,5, 25,3, 33,2, 53,3, 65,2, 109,4, 113,7 (d, *J* = 24,5 Hz), 115,1,

121,5, 122,1 (d, $J = 13,2$ Hz), 127,3, 128,9–129,8 (m), 131,2, 139,2, 146,4, 158,2 (d, $J = 250,8$ Hz); MS (ESI): 392,1 $[M+H]^+$.

3-(*terc*-Butilamino)-2-(3,4-difluorfenil)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karbonitril (245)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,07 (s, 9H), 4,61 (s, 1H), 7,50–7,59 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,01–8,13 (m, 2H), 12,48 (s; 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 30,0, 54,6, 65,4, 115,1, 115,3, 117,8 (d, $J = 17,0$ Hz), 123,0, 123,1, 123,2, 127,6, 138,5, 145,5, 148,6 (dd, $J = 247,5, 11,5$ Hz), 149,3 (dd, $J = 244,5, 12,4$ Hz); MS (ESI): 316,1 $[M+H]^+$.

2-(3,4-Difluorfenil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karbonitril (246)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0,98 (s, 9H), 1,01 (s, 6H), 1,56 (s, 2H), 4,39 (s, 1H), 7,47–7,59 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,98–8,07 (m, 2H), 12,46 (s, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 29,0, 31,3, 31,6, 55,5, 58,9, 65,3, 115,2, 115,8 (d, $J = 19,2$ Hz), 117,8 (d, $J = 17,1$ Hz), 123,0, 123,3, 123,7, 127,7, 138,4, 145,5, 148,7 (dd, $J = 246,4, 12,9$ Hz), 149,3 (dd, $J = 243,8, 11,4$ Hz); MS (ESI): 372,2 $[M+H]^+$.

Metil-2-((7-ciano-2-(3,4-difluorfenil)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-3-il)amino)-acetát (247)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3,57 (s, 3H), 4,21 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 5,88–5,95 (m, 1H), 7,54 (dd, $J = 18,1, 8,9$ Hz, 1H), 7,58–7,64 (m, 1H), 7,92–8,00 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 12,29 (s, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 45,8, 51,6, 65,4, 114,5, 114,8 (d, $J = 19,3$ Hz), 115,1, 117,9 (d, $J = 17,3$ Hz), 122,5, 125,4, 127,3, 138,4, 146,3, 148,2 (dd, $J = 246,6, 12,7$ Hz), 149,6 (dd, $J = 244,6, 12,6$ Hz), 171,9; MS (ESI): 332,1 $[M+H]^+$.

3-(Ciklohexilamino)-2-(3,4-difluorfenil)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karbonitril (248)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,06–1,26 (m, 5H), 1,44–1,53 (m, 1H), 1,56–1,69 (m, 2H), 1,70–1,82 (m, 2H), 3,37 (s, 1H), 4,94 (d, $J = 3,4$ Hz), 7,51–7,60 (m, 1H), 7,69–7,76 (m, 1H), 7,92–8,01 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 12,36 (s, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 24,2, 25,4, 33,1, 54,2, 65,4, 114,3 (d, $J = 19,6$ Hz), 115,1, 118,0 (d, $J = 17,2$ Hz), 118,8, 122,2, 124,8, 127,5, 138,5, 146,0, 148,3 (dd, $J = 247,0, 12,8$ Hz), 149,5 (dd, $J = 244,6, 12,5$ Hz); MS (ESI): 342,1 $[M+H]^+$.

3-(*terc*-Butilamino)-2-(4-fluor-3-(trifluormetil)fenil)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karbonitril (249)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,07 (s, 9H), 4,63 (s, 1H), 7,60 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,51 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 12,61 (s, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 30,0, 54,6, 65,5, 115,1, 116,8 (qd, $J = 32,3, 11,9$ Hz), 117,6 (d, $J = 20,8$ Hz), 122,6 (q, $J = 271,6$ Hz), 122,7, 123,41, 124,6, 127,3, 132,2 (d, $J = 7,9$ Hz), 138,7, 145,6, 157,7 (d, $J = 255,0$ Hz); MS (ESI): 366,1 $[M+H]^+$.

2-(4-Fluor-3-(trifluormetil)fenil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karbonitril (250)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0,95 (s, 9H), 1,03 (s, 6H), 1,57 (s, 2H), 4,42 (s, 1H), 7,60–7,69 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 12,59 (s, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 29,0, 31,3, 31,5, 55,6, 58,9, 65,4, 115,09, 116,3–117,3 (m), 117,6 (d, $J = 20,5$ Hz), 122,6 (q, $J = 270,3$ Hz), 122,9, 123,2, 125,3, 127,3, 132,8 (d, $J = 7,4$ Hz), 138,6, 145,5, 157,9 (d, $J = 256,4$ Hz); MS (ESI): 422,2 $[M+H]^+$.

Metil-2-((7-ciano-2-(4-fluor-3-(trifluormetil)fenil)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-3-il)amino)-acetát (251)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 3,57 (s, 3H), 4,22 (d, *J* = 3,0 Hz, 2H), 6,00 (s, 1H), 7,62 (t, *J* = 9,3 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 12,42 (s, 1H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 45,8, 51,6, 65,4, 114,6, 115,0, 117,1 (dd, *J* = 31,7, 12,3 Hz), 117,7 (d, *J* = 20,6 Hz), 122,6 (q, *J* = 272,3 Hz), 124,4 (d, *J* = 2,6 Hz), 125,5, 127,0, 132,0 (d, *J* = 8,0 Hz), 138,6, 146,3, 157,5 (d, *J* = 254,3 Hz), 171,9; MS (ESI): 382,0 [M+H]⁺.

3-(Ciklohexilamino)-2-(4-fluor-3-(trifluormetil)fenil)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karbonitril (252)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1,02–1,29 (m, 6H), 1,41–1,52 (m, 1H), 1,56–1,66 (m, 2H), 1,70–1,80 (m, 2H), 4,96 (s, 1H), 7,60 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,21–8,29 (m, 1H), 8,37 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 12,51 (s, 1H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 24,1, 25,4, 33,06, 54,3, 65,5, 115,1, 117,0 (qd, *J* = 31,9, 11,7 Hz), 117,7 (d, *J* = 20,9 Hz), 118,8, 122,6 (q, *J* = 272,1 Hz), 123,8 (d, *J* = 3,2 Hz), 125,0, 127,1, 131,4 (d, *J* = 7,8 Hz), 138,6, 146,0, 157,5 (d, *J* = 254,6 Hz); MS (ESI): 392,0 [M+H]⁺.

3-(*terc*-Butilamino)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karbonitril (253)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 0,93 (s, 9H), 3,78 (s, 6H), 3,84 (s, 3H), 6,35 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 11,83 (s, 1H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 29,5, 54,0, 55,5, 56,0, 64,7, 91,1, 99,3, 115,6, 117,2, 124,0, 138,1, 144,5, 159,1, 162,2; MS (ESI): 370,1 [M+H]⁺.

2-(2,4,6-Trimetoxifenil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karbonitril (254)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 0,90 (s, 9H), 0,92 (s, 6H), 1,33 (s, 2H), 3,17 (s, 1H), 3,76 (s, 6H), 3,83 (s, 3H), 6,35 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 11,83 (s, 1H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 28,8, 31,2, 31,5, 55,1, 55,5, 56,0, 57,8, 64,7, 91,0, 99,4, 115,6, 117,2, 123,9, 138,2, 144,5, 159,0, 162,3; MS (ESI): 426,2 [M+H]⁺.

Metil-2-((7-ciano-2-(2,4,6-trimetoxifenil)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-3-il)amino)-acetát (255)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 3,46 (s, 3H), 3,74 (s, 6H), 3,79–3,91 (m, 5H), 4,91 (s, 1H), 6,31 (s, 2H), 7,97 (s, 1H), 11,54 (s, 1H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 45,8, 51,4, 55,5, 55,8, 64,7, 90,8, 98,7, 106,5, 115,6, 125,9, 137,3, 145,2, 159,6, 162,1, 171,3; MS (ESI): 386,1 [M+H]⁺.

3-(Ciklohexilamino)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karbonitril (256)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 0,94–1,10 (m, 5H), 1,40–1,46 (m, 1H), 1,50–1,57 (m, 2H), 1,64–1,71 (m, 2H), 3,06–3,14 (m, 1H), 3,73 (s, 6H), 3,83 (s, 3H), 3,88 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 6,31 (s, 2H), 7,94 (s, 1H), 11,56 (s, 1H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 24,5, 25,4, 33,1, 53,4, 55,5, 55,8, 64,7, 90,9, 99,0, 109,6, 115,7, 125,7, 137,6, 144,9, 159,6, 162,1; MS (ESI): 396,2 [M+H]⁺.

(E)-3-(*tert*-Butilamino)-2-(1-fenilprop-1-én-2-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karbonitril (257)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1,12 (s, 9H), 2,28 (s, 3H), 4,38 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,24–7,29 (m, 1H), 7,35–7,43 (m, 4H), 7,99 (s, 1H), 12,08 (s, 1H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 16,3, 30,0, 54,6, 65,1, 115,4, 122,8, 126,8, 126,9, 127,6, 128,4, 128,7, 128,9, 136,9, 137,8, 145,1; MS (ESI): 320,1 [M+H]⁺.

(E)-2-(1-Fenilprop-1-én-2-il)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karbonitril (258)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 0,99 (s, 9H), 1,11 (s, 6H), 1,60 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 4,15 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,27 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,35–7,42 (m, 4H), 7,99 (s, 1H), 12,07 (s, 1H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 16,7, 28,9, 31,3, 31,7, 55,3, 58,6, 65,0, 115,4, 122,5, 126,7, 126,9, 127,8, 128,4, 128,9, 129,3, 136,9, 137,7, 145,1; MS (ESI): 376,2 [M+H]⁺.

(E)-Metil-2-((7-ciano-2-(1-fenilprop-1-én-2-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-3-il)amino)-acetát (259)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,27 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 4,20 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 5,67 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,25 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,34–7,42 (m, 4H), 8,01 (s, 1H), 11,91 (s, 1H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 16,2, 46,0, 51,6, 65,0, 115,3, 118,4, 125,5, 126,0, 126,5, 126,6, 128,3, 129,0, 137,1, 137,9, 146,0, 171,7; MS (ESI): 336,1 [M+H]⁺.

(E)-3-(Ciklohexilamino)-2-(1-fenilprop-1-én-2-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karbonitril (260)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1,04–1,30 (m, 6H), 1,45–1,55 (m, 1H), 1,60–1,70 (m, 2H), 1,73–1,82 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 4,66 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,25 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,33–7,42 (m, 4H), 8,01 (s, 1H), 11,95 (s, 1H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 16,1, 24,4, 25,5, 33,2, 54,5, 65,1, 115,4, 122,7, 124,8, 126,5, 126,6, 126,7, 128,4, 129,0, 137,1, 137,9, 145,6; MS (ESI): 346,1 [M+H]⁺.

2-(*tert*-Butil)-3-(*tert*-butilamino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karbonitril (261)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1,18 (s, 9H), 1,36 (s, 9H), 3,80 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 11,56 (s, 1H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 30,0, 30,7, 32,1, 52,4, 64,9, 115,7, 120,9, 133,4, 137,2, 144,3; MS (ESI): 260,2 [M+H]⁺.

2-(*tert*-Butil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karbonitril (262)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1,00 (s, 9H), 1,20 (s, 6H), 1,36 (s, 9H), 1,67 (s, 2H), 3,63 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 11,54 (s, 1H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 29,5, 30,1, 31,4, 31,8, 32,1, 56,1, 56,4, 64,8, 115,7, 120,7, 133,3, 137,2, 144,2; MS (ESI): 316,2 [M+H]⁺.

Metil-2-((2-(*tert*-butil)-7-ciano-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-3-il)amino)-acetát (263)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1,36 (s, 9H), 3,59 (s, 3H), 3,98 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 4,83 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 11,56 (s, 1H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 29,6, 31,9, 47,1, 51,4, 65,1, 115,5, 122,2, 128,0, 136,8, 145,0, 171,6; MS (ESI): 276,1 [M+H]⁺.

2-(*terc*-Butil)-3-(ciklohexilamino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karbonitril (264)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1,07–1,20 (m, 5H), 1,34 (s, 9H), 1,48–1,56 (m, 1H), 1,61–1,79 (m, 4H), 4,04 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 11,52 (s, 1H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 24,5, 25,6, 29,8, 31,9, 33,3, 54,5, 64,9, 115,7, 121,9, 130,6, 136,9, 144,6; MS (ESI): 286,2 [M+H]⁺.

Etil-3-(*terc*-butilamino)-2-(*p*-tolil)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxilát (265)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1,02 (s, 9H), 1,27 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 2,32 (s, 3H), 4,21 (q, *J* = 6,7 Hz, 2H), 4,27 (s, 1H), 7,22 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,83–7,88 (m, 3H), 11,80 (s, 1H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 14,7, 20,9, 30,1, 54,6, 58,7, 90,1, 122,0, 124,8, 127,2, 127,5, 128,7, 136,7, 137,6, 143,3, 162,3; MS (ESI): 341,0 [M+H]⁺.

Etil-2-fenil-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxilát (266)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 0,95 (s, 15H), 1,28 (s, 3H), 1,50 (s, 2H), 4,10 (s, 1H), 4,16–4,26 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,87 (s, 3H), 11,87 (s, 1H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 14,7, 29,0, 31,3, 31,6, 55,4, 58,7, 61,7, 90,0, 122,1, 124,9, 127,5, 127,9, 128,1, 130,4, 137,7, 143,4, 162,2; MS (ESI): 383,3 [M+H]⁺.

3-(*terc*-Butilamino)-6-metil-2-(*p*-tolil)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karbonitril (267)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1,04 (s, 9H), 2,31 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 4,35 (s, 1H), 7,23 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,83 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 12,14 (s, 1H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 13,5, 20,8, 30,1, 54,8, 65,2, 115,6, 122,1, 123,7, 126,0, 127,4, 129,0, 136,8, 138,5, 154,4; MS (ESI): 307,9 [M+H]⁺.

Metil-2-((7-ciano-2-(4-fluorfenil)-6-metil-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-3-il)amino)-acetát (268)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,32 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 4,15 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 5,69 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,29 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,83 (dd, *J* = 6,9 Hz, *J* = 5,5 Hz, 2H), 12,09 (s, 1H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 13,4, 46,0, 51,6, 61,7, 65,3, 114,6, 115,5, 115,6 (d, *J* = 21,4 Hz), 124,5, 126,4, 127,7 (d, *J* = 7,1 Hz), 138,6, 155,4, 161,0 (d, *J* = 244,5 Hz), 171,8; MS (ESI): 327,9 [M+H]⁺.

Etil-3-(*terc*-butilamino)-6-metil-2-(*p*-tolil)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxilát (269)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1,01 (s, 9H), 1,28 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 4,21 (s, 2H), 4,35 (s, 1H), 7,22 (s, 2H), 7,82 (s, 2H), 11,45 (s, 1H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 14,8, 20,8, 30,1, 54,7, 58,4, 88,1, 121,7, 123,6, 127,1, 127,6, 128,7, 136,5, 138,7, 153,0, 162,7; MS (ESI): 355,0 [M+H]⁺.

(*E*)-Etil-6-metil-2-(1-fenilprop-1-én-2-il)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxilát (270)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 0,98 (s, 9H), 1,10 (s, 6H), 1,27 (s, 3H), 1,58 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,97 (s, 1H), 4,20 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,38 (s, 4H), 11,28 (s, 1H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 14,8, 17,3, 28,9, 31,3, 31,6, 55,3, 58,4, 58,6, 87,8, 121,7, 126,5, 126,7, 127,0, 128,3, 128,9, 129,7, 137,2, 138,4, 152,9, 162,7; MS (ESI): 437,3 [M+H]⁺.

3-(*terc*-Butilamino)-2-fenil-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (271)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,61 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,39 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,26 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,08 (bs, 1H), 6,87 (bs, 1H), 4,04 (bs, 1H), 1,04 (s, 9H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163,9, 142,4, 137,1, 130,6, 128,2, 127,1, 126,7, 124,1, 121,8, 94,0, 54,7, 30,1; MS (ESI): 298,2 [M+H]⁺.

2-Fenil-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (272)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,64 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,43 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,32 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 1,57 (s, 2H), 1,03 (s, 6H), 0,99 (s, 9H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 164,3, 142,6, 137,5, 131,0, 128,6, 127,8, 127,6, 125,0, 122,1, 94,4, 59,3, 56,0, 32,1, 31,7, 29,5; MS (ESI): 354,2 [M+H]⁺.

Metil-2-((7-karbamoil-2-fenil-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-3-il)amino)-acetát (273)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,45 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,41 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,25 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,12 (bs, 1H), 6,82 (bs, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,55 (s, 3H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 171,9, 163,8, 143,0, 137,3, 130,3, 128,5, 126,4, 126,0, 124,2, 115,3, 93,9, 51,5, 46,0; MS (ESI): 314,1 [M+H]⁺.

3-(Ciklohexilamino)-2-fenil-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (274)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,49 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,46 – 7,35 (m, 2H), 7,28 – 7,19 (m, 1H), 7,12 (bs, 1H), 6,82 (bs, 1H), 4,53 (bs, 1H), 1,81 – 1,69 (m, 2H), 1,64 – 1,55 (m, 2H), 1,50 – 1,40 (m, 1H), 1,24 – 1,03 (m, 5H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163,8, 142,8, 137,1, 130,4, 128,4, 126,6, 125,8, 123,5, 119,9, 94,0, 54,2, 33,2, 25,5, 24,3; MS (ESI): 324,1 [M+H]⁺.

3-((4-Metoxifenil)amino)-2-fenil-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (275)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,97 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,79 (s, 3H), 7,37 (s, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,85 (s, 2H), 6,71 (s, 2H), 6,51 (s, 2H), 3,61 (s, 3H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163,9, 152,3, 142,5, 139,5, 137,7, 129,4, 128,5, 127,5, 126,0, 124,9, 117,6, 114,7, 114,3, 94,7, 55,3; MS (ESI): 348,2 [M+H]⁺.

2-(*p*-Tolil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (276)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,54 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,20 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 6,82 (bs, 1H), 3,95 (bs, 1H), 3,49 (bs, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,54 (s, 2H), 0,98 (s, 6H), 0,97 (s, 9H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163,9, 142,2, 136,9, 136,5, 128,7, 127,8, 127,1, 124,4, 121,2, 93,9, 58,8, 55,5, 31,7, 31,3, 29,1, 20,9; MS (ESI): 368,3 [M+H]⁺.

2-(4-Metoxifenil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (277)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,43 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,00 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,91 – 6,74 (bs, 2H), 3,87 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 1,58 (s, 2H), 1,03 (s, 6H), 1,00 (s, 9H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 164,4, 159,0, 142,5, 137,3, 129,1, 124,8, 123,6, 121,2, 114,1, 94,4, 59,1, 56,1, 55,7, 32,1, 31,8, 29,6; MS (ESI): 384,3 [M+H]⁺.

4-(7-Karbamoil-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-2-il)-2-metoxifenil-acetát (278)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,65 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,34 – 6,97 (m, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,57 (s, 2H), 1,03 (s, 6H), 0,96 (s, 9H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 168,5, 164,0, 150,5, 142,1, 138,3, 137,3, 129,4, 123,8, 122,5, 121,6, 119,5, 111,7, 94,0, 58,7, 56,0, 55,6, 31,6, 31,3, 29,1, 20,4; MS (ESI): 442,3 [M+H]⁺.

Metil-2-((7-karbamoil-2-(2,4,6-trimetoxifenil)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-3-il)amino)-acetát (279)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,90 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,28 (s, 2H), 4,68 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,82 (s, 5H), 3,71 (s, 6H), 3,45 (s, 3H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 171,4, 163,9, 161,8, 159,6, 142,1, 136,5, 124,9, 105,8, 99,3, 93,4, 90,7, 55,7, 55,4, 51,3, 45,9; MS (ESI): 404,1 [M+H]⁺.

2-(4-Fluorfenil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (280)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,66 (s, 1H), 8,08 – 7,78 (m, 3H), 7,23 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,84 (bs, 2H), 3,97 (s, 1H), 1,52 (s, 2H), 0,98 (s, 6H), 0,95 (s, 9H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 164,0, 161,3 (d, *J* = 244,7 Hz), 142,1, 137,2, 129,5 (d, *J* = 8,1 Hz), 127,2, 123,6, 121,4, 115,0 (d, *J* = 21,4 Hz), 94,0, 58,7, 55,5, 31,6, 31,3, 29,0; MS (ESI): 372,3 [M+H]⁺.

Metil-2-((7-karbamoil-2-(4-fluorfenil)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-3-il)-amino)-acetát (281)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,49 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,88 (dd, *J* = 8,6, 5,3 Hz, 2H), 7,25 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,11 (bs, 1H), 6,79 (bs, 1H), 5,55 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 4,19 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,55 (s, 3H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 171,9, 163,8, 160,9 (d, *J* = 244,5 Hz), 142,8, 137,3, 128,3 (d, *J* = 5,0 Hz), 126,8, 123,8, 115,3 (d, *J* = 21,3 Hz), 115,1, 93,9, 51,5, 46,0; MS (ESI): 332,1 [M+H]⁺.

2-(4-(Trifluormetil)fenil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (282)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,78 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 1,60 (s, 2H), 1,06 (s, 6H), 0,99 (s, 9H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 164,3, 143,0, 138,3, 135,2, 128,0, 127,7 (q, *J* = 32,0 Hz), 125,4 (q, *J* = 3,5 Hz), 124,8 (q, *J* = 271,7 Hz), 123,4, 94,5, 59,5, 56,0, 32,0, 31,7, 29,5; MS (ESI): 422,3 [M+H]⁺.

3-(*terc*-Butilamino)-2-(3,4-difluorfenil)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (283)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,73 (s, 1H), 8,12 (ddd, *J* = 13,0, 7,8, 2,2 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,92 – 7,84 (m, 1H), 7,46 (dt, *J* = 10,7, 8,7 Hz, 1H), 7,13 (bs, 1H), 6,85 (bs, 1H), 4,25 (bs, 1H), 1,05 (s, 9H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 164,0, 149,2 (dd, *J* = 243,6, 12,7 Hz), 148,3 (dd, *J* = 246,6, 12,4 Hz), 142,3, 137,6, 128,2, 123,6, 122,3, 117,34 (d, *J* = 17,1 Hz), 115,51 (d, *J* = 19,5 Hz), 94,1, 54,8, 30,1; MS (ESI): 334,4 [M+H]⁺.

2-(Piridin-3-il)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-

karboxamid (284)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,82 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,43 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,14 (bs, 1H), 6,80 (bs, 1H), 4,18 (s, 1H), 1,51 (s, 2H), 0,98 (s, 6H), 0,94 (s, 9H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 164,0, 147,9, 147,6, 142,2, 138,0, 134,6, 126,9, 123,2, 122,4, 121,7, 94,1, 58,7, 55,5, 31,6, 31,3, 29,1; MS (ESI): 355,3 [M+H]⁺.

(E)-3-(terc-Butilamino)-2-(1-fenilprop-1-én-2-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-karboxamid (285)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,33 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,40 – 7,34 (m, 4H), 7,28 – 7,19 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,77 (bs, 1H), 4,15 (bs, 1H), 3,40 (bs, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,11 (s, 9H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 164,0, 142,2, 137,2, 136,7, 128,9, 128,5, 128,3, 127,2, 127,0, 126,6, 121,9, 93,8, 54,5, 30,0, 16,7; MS (ESI): 338,2 [M+H]⁺.

2-Ciklohexil-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-

karboxamid (286)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,15 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 6,96 (bs, 1H), 6,70 (bs, 1H), 3,75 (s, 1H), 2,71 (t, *J* = 12,2 Hz, 1H), 1,79 – 1,68 (m, 4H), 1,67 – 1,57 (m, 3H), 1,54 (s, 2H), 1,32 – 1,19 (m, 3H), 1,12 (s, 6H), 1,00 (s, 9H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 164,3, 140,8, 136,9, 130,1, 119,3, 93,6, 57,2, 55,1, 33,9, 31,7, 31,5, 31,3, 29,0, 26,4, 25,3; MS (ESI): 360,3 [M+H]⁺.

3-(terc-Butilamino)-2-heptil-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-karboxamid (287)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,18 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,00 (bs, 1H), 6,69 (bs, 1H), 3,84 (bs, 1H), 1,60 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 1,32 – 1,18 (m, 10H), 1,09 (s, 9H), 0,88 – 0,78 (m, 3H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 164,4, 140,5, 137,2, 125,5, 120,7, 93,7, 53,6, 31,2, 30,1, 28,8, 28,6, 28,4, 24,2, 22,1, 14,0; MS (ESI): 320,3 [M+H]⁺.

2-(terc-Butil)-3-(ciklohexilamino)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-karboxamid (288)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,67 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 6,99 (bs, 1H), 6,63 (bs, 1H), 3,80 (s, 1H), 3,25 (s, 1H), 1,76 – 1,57 (m, 4H), 1,49 (s, 1H), 1,33 (s, 9H), 1,10 (s, 4H), 0,94 (s, 1H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163,9, 141,8, 135,7, 129,6, 120,6, 93,6, 54,4, 33,3, 31,8, 30,0, 25,6, 24,5; MS (ESI): 304,3 [M+H]⁺.

2-(terc-Butil)-3-(terc-butylamino)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-karboxamid (289)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,72 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,01 (bs, 1H), 6,71 (bs, 1H), 3,59 (s, 1H), 1,36 (s, 9H), 1,17 (s, 9H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 164,0, 141,5, 135,9, 132,4, 119,7, 93,5, 52,4, 32,0, 30,7, 30,2; MS (ESI): 278,2 [M+H]⁺.

2-(terc-Butil)-3-((4-metoxifenil)amino)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-karboxamid (290)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,19 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,11 (bs, 1H), 6,83 (bs, 1H), 6,68 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,38 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,60 (s, 3H), 1,31 (s, 9H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163,9, 151,8, 141,6, 141,0, 136,5, 133,9, 115,4, 114,6, 113,7, 94,3, 55,3, 32,0, 29,4; MS (ESI): 328,2 [M+H]⁺.

2-(*terc*-Butil)-3-((4-fluorfenil)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (291)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,28 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,14 (bs, 1H), 6,91 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,77 (bs, 1H), 6,43 (dd, *J* = 8,5, 4,5 Hz, 2H), 1,32 (s, 9H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163,9, 155,3 (d, *J* = 232,6 Hz), 143,6, 141,7, 136,5, 134,2, 115,4 (d, *J* = 22,3 Hz), 114,8, 113,8 (d, *J* = 7,2 Hz), 94,5, 32,0, 29,4; MS (ESI): 316,1 [M+H]⁺.

2-(*terc*-Butil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (292)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,73 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 3,42 (s, 1H), 1,66 (s, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,21 (s, 6H), 1,00 (s, 9H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 164,0, 141,5, 135,9, 132,4, 119,5, 93,5, 56,5, 56,1, 32,0, 31,8, 31,4, 30,2, 29,6; MS (ESI): 334,3 [M+H]⁺.

2-Ciklopropil-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (293)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,80 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 6,90 (bs, 1H), 6,73 (bs, 1H), 3,60 (bs, 1H, vízzel átfed), 2,00 – 1,92 (m, 1H), 1,59 (s, 2H), 1,14 (s, 6H), 1,02 (s, 9H), 0,91 – 0,87 (m, 2H), 0,85 – 0,80 (m, 2H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 164,1, 141,1, 136,2, 126,1, 121,5, 93,8, 58,1, 55,3, 31,8, 31,4, 29,2, 7,1, 6,6; MS (ESI): 318,2 [M+H]⁺.

2-Etil-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (294)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,19 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,01 (bs, 1H), 6,65 (bs, 1H), 3,68 (s, 1H), 2,55 – 2,50 (m, 2H), 1,54 (s, 2H), 1,20 – 1,13 (m, 3H), 1,10 (s, 6H), 1,00 (s, 9H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 164,4, 140,5, 137,3, 126,6, 120,1, 93,6, 57,4, 55,2, 31,8, 31,4, 29,1, 17,7, 13,8; MS (ESI): 306,3 [M+H]⁺.

2-Izopropil-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (295)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,17 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 6,97 (bs, 1H), 6,70 (bs, 1H), 3,70 (bs, 1H), 3,12 – 3,02 (m, 1H), 1,55 (s, 2H), 1,22 (d, *J* = 7,1 Hz, 6H), 1,12 (s, 6H), 1,00 (s, 9H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 164,3, 140,8, 137,2, 130,7, 119,0, 93,7, 57,2, 55,2, 31,8, 31,4, 29,1, 24,0, 21,8; MS (ESI): 320,4 [M+H]⁺.

2-(2-Metilpent-4-én-2-il)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (296)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,72 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,67 – 5,55 (m, 1H), 5,05 – 4,89 (m, 2H), 3,43 (s, 1H), 1,65 (s, 2H), 1,35 (s, 6H), 1,22 (s, 6H), 0,99 (s, 9H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 164,0, 141,5, 136,0, 135,5, 131,0, 120,5, 117,3, 93,5, 56,4, 56,1, 46,2, 35,2, 31,8, 31,4, 29,6, 27,7; MS (ESI): 360,3 [M+H]⁺.

2-(1-Ciano-3-etilpentán-3-il)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (297)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,61 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,05 (bs, 1H), 6,74 (bs, 1H), 3,56 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 2,32 – 2,22 (m, 2H), 2,19 – 2,13 (m, 2H), 1,76 (q, *J* = 7,2 Hz, 4H), 1,66 (s, 2H), 1,27 (s, 6H), 1,00 (s, 9H), 0,68 (t, *J* = 6,9 Hz, 6H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ

163,9, 141,7, 136,2, 128,2, 122,8, 121,0, 93,7, 56,2, 56,1, 42,4, 31,8, 31,4, 29,6, 26,6, 11,5, 7,9;
MS (ESI): 401,4 [M+H]⁺.

2-Ciano-*N*-metilacetamid (301)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,15 (s, 1H), 3,60 (s, 2H), 2,61 (d, *J* = 4,6 Hz, 3H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 162,9, 116,7, 26,4, 25,6.

***N*-Butil-2-cianoacetamid (302)**

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,19 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 3,59 (s, 2H), 3,02 (m, 2H), 1,43 – 1,35 (m, 2H), 1,33 – 1,23 (m, 2H), 0,87 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 162,3, 116,8, 39,2, 31,3, 25,7, 19,9, 14,1.

***N*-(*terc*-Butil)-2-cianoacetamid (303)**

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,88 (s, 1H), 3,54 (s, 2H), 1,25 (s, 9H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161,7, 116,9, 51,2, 28,7, 26,5.

2-Ciano-*N*-ciklopropilacetamid (304)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,06 (s, 1H), 3,30 (s, 2H), 2,43 – 2,32 (m, 1H), 0,42 – 0,35 (m, 2H), 0,19 – 0,13 (m, 2H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163,6, 116,6, 25,7, 23,1, 6,0.

2-Ciano-*N*-ciklopentilacetamid (305)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,20 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,03 – 3,91 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 1,86 – 1,75 (m, 2H), 1,67 – 1,57 (m, 2H), 1,55 – 1,46 (m, 2H), 1,41 – 1,30 (m, 2H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161,8, 116,8, 51,4, 32,6, 25,8, 23,8.

3-oxo-3-(piperidin-1-il)propánnitril (306)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,01 (s, 2H), 3,42 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,29 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 1,62 – 1,53 (m, 2H), 1,53 – 1,48 (m, 2H), 1,48 – 1,39 (m, 2H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161,5, 116,8, 46,9, 43,0, 26,2, 25,6, 25,3, 24,2.

2-Ciano-*N*-(1-fenilpiperidin-4-il)-acetamid (307)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,24 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 6,96 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 6,82 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,61 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,50 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 3,18 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,12 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 162,0, 151,1, 129,5, 119,9, 116,7, 116,4, 48,8, 48,5, 45,6, 42,0, 25,3.

***N*-Benzil-2-cianoacetamid (308)**

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,73 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,38 – 7,31 (m, 2H), 7,30 – 7,24 (m, 3H), 4,30 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,71 (s, 2H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 162,7, 139,0, 128,9, 127,9, 127,5, 116,7, 43,1, 25,8.

2-Ciano-*N*-fenilacetamid (309)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,30 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,34 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,10 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,91 (s, 2H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161,5, 138,8, 129,4, 124,4, 119,7, 116,4, 27,2.

2-Ciano-*N*-(piridin-2-il)-acetamid (310)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,83 (s, 1H), 8,38 – 8,30 (m, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,86 – 7,78 (m, 1H), 7,23 – 7,08 (m, 1H), 3,99 (s, 2H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 162,5, 151,8, 148,6, 138,9, 120,5, 116,2, 114,0, 27,2.

2-Ciano-*N*-(piridin-3-il)-acetamid (311)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,54 (s, 1H), 8,72 – 8,67 (m, 1H), 8,31 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 8,02 – 7,98 (m, 1H), 7,42 – 7,35 (m, 1H), 3,96 (s, 2H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 162,2, 145,3, 141,3, 135,5, 126,8, 124,3, 116,2, 27,2.

2-Ciano-*N*-(piridin-4-il)-acetamid (312)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,68 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 7,52 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,99 (s, 2H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 162,9, 151,1, 145,4, 116,0, 113,7, 27,6.

2-Ciano-*N*-(tiazol-2-il)-acetamid (313)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,58 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,10 (s, 2H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 162,2, 157,9, 138,2, 115,8, 114,6, 26,3.

2-Ciano-*N*-(izoxazol-3-il)-acetamid (314)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,44 (s, 1H), 8,84 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 3,98 (s, 2H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 162,3, 161,1, 157,5, 115,9, 99,4, 26,9.

2-Ciano-*N*-(*o*-tolil)-acetamid (315)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,67 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,19 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,12 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,93 (s, 2H), 2,21 (s, 3H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161,7, 136,0, 132,2, 130,9, 126,6, 126,2, 125,4, 116,6, 26,5, 18,2.

2-Ciano-*N*-(3,5-dimetilfenil)-acetamid (316)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,15 (s, 1H), 7,17 (s, 2H), 6,74 (s, 1H), 3,87 (s, 2H), 2,24 (s, 6H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161,3, 138,7, 138,4, 125,9, 117,4, 116,4, 27,2, 21,5.

2-Ciano-*N*-(4-izopropilfenil)-acetamid (317)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,22 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,20 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,88 (s, 2H), 2,85 (p, *J* = 6,9 Hz, 1H), 1,18 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161,2, 144,5, 136,6, 127,1, 119,8, 116,5, 33,3, 27,1, 24,4.

2-Ciano-*N*-(4-metoxifenil)-acetamid (318)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,17 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 6,91 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,73 (s, 3H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 160,9, 156,1, 131,9, 121,3, 116,5, 114,5, 55,63, 27,0.

2-Ciano-*N*-(2,4-dimetoxifenil)-acetamid (319)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,48 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,64 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,51 (dd, *J* = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,76 (s, 3H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161,4, 157,7, 151,9, 124,1, 119,9, 116,7, 104,6, 99,3, 56,2, 55,8, 26,6.

2-Ciano-*N*-(2-(trifluormetil)fenil)-acetamid (320)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,04 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,72 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,51 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 3,95 (s, 2H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 162,9, 134,9, 133,7, 130,6, 127,9, 126,9 (q, *J* = 4,8 Hz), 125,4 (q, *J* = 29,5 Hz), 123,9 (q, *J* = 273,4 Hz), 116,3, 26,3.

2-Ciano-*N*-(3-(trifluormetil)fenil)-acetamid (321)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,65 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,59 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,96 (s, 2H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 162,2, 139,6, 130,7, 130,0 (q, *J* = 31,5 Hz), 126,6 (q, *J* = 272,1 Hz), 123,3, 120,7 (q, *J* = 3,5 Hz), 116,1, 115,7 (q, *J* = 3,9 Hz), 27,4.

2-Ciano-*N*-(4-(trifluormetil)fenil)-acetamid (322)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,67 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,72 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 162,3, 142,4, 126,7 (q, *J* = 3,6 Hz), 124,7 (q, *J* = 271,3 Hz), 124,3 (q, *J* = 31,8 Hz), 119,6, 116,2, 27,5.

2-Ciano-*N*-(2-fluorfenil)-acetamid (323)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,16 (s, 1H), 7,93 – 7,84 (m, 1H), 7,34 – 7,24 (m, 1H), 7,23 – 7,15 (m, 2H), 4,00 (s, 2H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 162,1, 154,0 (d, *J* = 245,4 Hz), 126,4 (d, *J* = 7,6 Hz), 125,8 (d, *J* = 11,6 Hz), 125,0 (d, *J* = 3,4 Hz), 124,4, 116,3, 116,1 (d, *J* = 19,3 Hz), 26,8.

2-Ciano-*N*-(3-fluorfenil)-acetamid (324)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,52 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 7,38 (q, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,94 (td, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 3,94 (s, 2H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 162,6 (d, *J* = 241,8 Hz), 162,0, 140,5 (d, *J* = 11,0 Hz), 131,1 (d, *J* = 9,5 Hz), 116,2, 115,5 (d, *J* = 2,6 Hz), 110,9 (d, *J* = 21,1 Hz), 106,5 (d, *J* = 26,3 Hz), 27,3.

2-Ciano-*N*-(4-fluorfenil)-acetamid (325)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,36 (s, 1H), 7,62 – 7,49 (m, 2H), 7,18 (t, *J* = 8,9 Hz, 2H), 3,90 (s, 2H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161,5, 158,8 (d, *J* = 240,2 Hz), 135,2 (d, *J* = 2,4 Hz), 121,6 (d, *J* = 8,2 Hz), 116,4, 116,0 (d, *J* = 22,3 Hz), 27,1.

***N*-(4-Klórfenil)-2-cianoacetamid (326)**

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,44 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 3,92 (s, 2H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161,7, 137,8, 129,3, 127,9, 121,3, 116,3, 27,3.

***N*-(4-Brómfenil)-2-cianoacetamid (327)**

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,44 (s, 1H), 7,52 (s, 4H), 3,92 (s, 2H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161,7, 138,2, 132,2, 121,6, 116,3, 116,0, 27,3.

2-Ciano-*N*-(4-nitrofenil)-acetamid (328)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,91 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,80 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 4,02 (s, 2H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 162,7, 144,9, 143,1, 125,6, 119,5, 116,0, 27,7.

2-Ciano-*N*-(4-cianofenil)-acetamid (329)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,73 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,98 (s, 1H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 162,5, 143,0, 133,9, 119,7, 119,4, 116,1, 106,2, 27,6.

Etil-4-(2-cianoacetamido)benzoát (330)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,64 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,69 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,29 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 1,31 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 165,7, 162,2, 143,1, 130,9, 125,3, 119,1, 116,2, 61,0, 27,5, 14,7.

2-Ciano-*N*-(4-(metiltio)fenil)-acetamid (331)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,30 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,25 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 3,89 (s, 2H), 2,45 (s, 3H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161,4, 136,2, 133,2, 127,5, 120,4, 116,4, 27,2, 15,8.

2-Ciano-*N*-(4-(dimetilamino)fenil)-acetamid (332)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,99 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 6,70 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 2,85 (s, 6H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 160,5, 147,9, 128,5, 121,2, 116,6, 113,1, 40,9, 26,8.

2-Ciano-*N*-(2,4-difluorfenil)-acetamid (333)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,16 (s, 1H), 7,83 (td, *J* = 9,0, 6,2 Hz, 1H), 7,41 – 7,31 (m, 1H), 7,14 – 7,05 (m, 1H), 3,98 (s, 2H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 162,2, 159,3 (dd, *J* = 244,5, 11,8 Hz), 154,4 (dd, *J* = 248,8, 12,5 Hz), 125,9 (dd, *J* = 9,7, 2,6 Hz), 122,4 (dd, *J* = 11,9, 3,7 Hz), 116,3, 111,8 (dd, *J* = 22,0, 3,5 Hz), 104,8 (dd, *J* = 26,7, 24,0 Hz), 26,7.

2-Ciano-*N*-(3,4-difluorfenil)-acetamid (334)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,54 (s, 1H), 7,71 (ddd, *J* = 13,0, 7,4, 2,6 Hz, 1H), 7,42 (q, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,30 – 7,22 (m, 1H), 3,92 (s, 2H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161,9, 149,4 (dd, *J* = 243,9, 13,3 Hz), 146,1 (dd, *J* = 242,2, 12,5 Hz), 135,8 (dd, *J* = 9,2, 3,2 Hz), 118,2 (d, *J* = 17,9 Hz), 116,2, 116,1 (dd, *J* = 5,9, 3,3 Hz), 108,8 (d, *J* = 21,5 Hz), 27,2.

2-Ciano-*N*-(4-fluorbenzil)-acetamid (335)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,75 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 8,3, 5,8 Hz, 2H), 7,17 (t, *J* = 8,9 Hz, 2H), 4,28 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,71 (s, 2H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161,8 (d, *J* = 242,5 Hz), 162,7, 135,3 (d, *J* = 3,0 Hz), 129,9 (d, *J* = 8,1 Hz), 116,7, 115,6 (d, *J* = 21,3 Hz), 42,4, 25,8.

2-Ciano-*N*-(5-fluorpiridin-2-il)-acetamid (336)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,95 (s, 1H), 8,36 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 8,06 (dd, *J* = 9,5, 4,1 Hz, 1H), 7,79 (td, *J* = 8,7, 3,0 Hz, 1H), 3,98 (s, 2H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 162,3, 156,3 (d, *J* = 248,5 Hz), 148,3, 136,1 (d, *J* = 25,3 Hz), 126,0 (d, *J* = 19,7 Hz), 116,2, 115,1 (d, *J* = 4,5 Hz), 27,1.

2-Ciano-*N*-(6-fluorpiridin-3-il)-acetamid (337)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,62 (s, 1H), 8,49 – 8,27 (m, 1H), 8,21 – 8,06 (m, 1H), 7,20 (dd, *J* = 8,9, 3,1 Hz, 1H), 3,96 (s, 2H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 162,2, 159,3 (d, *J* = 233,4 Hz), 138,4 (d, *J* = 15,6 Hz), 133,5, 116,1, 110,1 (d, *J* = 39,4 Hz), 27,1.

2-Ciano-*N*-(4-fluorfenil)-*N*-metilacetamid (338)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,46 (dd, *J* = 8,7, 5,0 Hz, 2H), 7,32 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,16 (s, 3H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 162,9, 161,8 (d, *J* = 245,3 Hz), 139,22 (d, *J* = 3,4 Hz), 130,1 (d, *J* = 9,0 Hz), 117,1 (d, *J* = 22,6 Hz), 116,3, 37,8, 26,2.

5-Amino-*N*-metil-1*H*-pirazol-4-karboxamid (378)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,74 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 5,71 (bs, 2H), 2,67 (d, *J* = 4,6 Hz, 3H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 165,4, 25,6; MS (ESI): 141,0 [M+H]⁺.

5-Amino-*N*-butil-1*H*-pirazol-4-karboxamid (379)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,73 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 5,72 (bs, 2H), 3,15 (q, *J* = 6,6 Hz, 2H), 1,44 (p, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,30 (sx, *J* = 7,3 Hz, 2H), 0,89 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 164,8, 38,2, 32,2, 20,1, 14,2; MS (ESI): 182,9 [M+H]⁺.

5-Amino-*N*-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-karboxamid (380)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,76 (s, 0,4H), 11,63 (s, 0,6H), 8,01 (s, 0,4H), 7,71 (s, 0,6H), 6,90 (s, 1H), 5,85 (s, 1,2H), 5,25 (s, 0,8H), 1,34 (s, 9H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 165,1, 50,6, 29,5; MS (ESI): 183,1 [M+H]⁺.

5-Amino-*N*-ciklopropil-1*H*-pirazol-4-karboxamid (381)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,74 (s, 1H), 7,68 (bs, 2H), 5,83 (bs, 2H), 2,74 – 2,60 (m, 1H), 0,63 (s, 2H), 0,46 (s, 2H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 166,1, 22,5, 6,3; MS (ESI): 167,0 [M+H]⁺.

5-Amino-*N*-ciklopentil-1*H*-pirazol-4-karboxamid (382)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,76 (s, 0,4H), 11,68 (s, 0,6H), 7,95 (s, 0,4H), 7,70 (s, 0,6H), 7,45 (s, 1H), 5,87 (s, 1,2H), 5,29 (s, 0,8H), 4,14 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 1,91 – 1,78 (m, 2H), 1,73 – 1,61 (m, 2H), 1,58 – 1,38 (m, 4H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 164,5, 50,3, 32,8, 24,0; MS (ESI): 195,1 [M+H]⁺.

(5-Amino-1*H*-pirazol-4-il)(piperidin-1-il)-metanon (383)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,94 (s, 0,4H), 11,77 (s, 0,6H), 7,63 (s, 0,4H), 7,39 (s, 0,6H), 5,78 (s, 1,2H), 5,07 (s, 0,8H), 3,59 – 3,49 (m, 4H), 1,66 – 1,57 (m, 2H), 1,54 – 1,43 (m, 4H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 165,0, 26,3, 24,7; MS (ESI): 195,1 [M+H]⁺.

(5-Amino-1*H*-pirazol-4-il)(4-fenilpiperazin-1-il)-metanon (384)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,02 (s, 0,4H), 11,82 (s, 0,6H), 7,74 (s, 0,4H), 7,51 (s, 0,6H), 7,24 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 6,96 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 6,81 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,86 (s, 1,2H), 5,16 (s, 0,8H), 3,74 (t, *J* = 5,1 Hz, 4H), 3,18 (t, *J* = 5,2 Hz, 4H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 165,3, 151,3, 129,5, 119,6, 116,1, 49,0; MS (ESI): 272,2 [M+H]⁺.

5-Amino-*N*-benzil-1*H*-pirazol-4-karboxamid (385)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,76 (bs, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,76 (bs, 1H), 7,36 – 7,27 (m, 4H), 7,23 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 5,89 (s, 1,2H), 5,39 (s, 0,8H), 4,39 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 164,9, 140,8, 128,7, 127,6, 127,1, 41,9; MS (ESI): 217,1 [M+H]⁺.

5-Amino-*N*-fenil-1*H*-pirazol-4-karboxamid (386)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,04 (s, 0,3H), 11,83 (s, 0,7H), 9,49 (s, 0,3H), 9,38 (s, 0,7H), 8,23 (s, 0,3H), 7,91 (s, 0,7H), 7,68 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,30 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,02 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,09 (s, 1,4H), 5,42 (s, 0,6H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163,5, 151,8, 140,0, 138,2, 129,0, 123,0, 120,2; MS (ESI): 203,0 [M+H]⁺.

5-Amino-*N*-(piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-karboxamid (387)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,09 (s, 0,35H), 11,82 (s, 0,65H), 10,04 (bs, 1H), 8,44 (s, 0,35H), 8,32 (dd, *J* = 4,9, 1,9 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,10 (s, 0,65H), 7,84 – 7,58 (m, 1H), 7,07 (dd, *J* = 7,3, 4,9 Hz, 1H), 6,17 (s, 1,3H), 5,48 (s, 0,7H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163,8, 153,1, 148,1, 138,3, 119,2, 114,5; MS (ESI): 204,1 [M+H]⁺.

5-Amino-*N*-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-karboxamid (388)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,08 (s, 0,3H), 11,86 (s, 0,7H), 9,60 (s, 1H), 8,84 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,23 (dd, *J* = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 8,10 (dt, *J* = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 7,91 (s, 0,7H), 7,34 (dd, *J* = 8,3, 4,7 Hz, 1H), 6,12 (s, 1,4H), 5,45 (s, 0,6H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163,7, 144,1, 141,8, 136,7, 127,0, 123,9; MS (ESI): 204,1 [M+H]⁺.

5-Amino-*N*-(piridin-4-il)-1*H*-pirazol-4-karboxamid (389)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,10 (s, 0,3H), 11,89 (s, 0,7H), 9,72 (s, 1H), 8,40 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 6,18 (s, 1,4H), 5,51 (s, 0,6H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 164,0, 150,5, 146,8, 113,8; MS (ESI): 204,1 [M+H]⁺.

5-Amino-*N*-(tiazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-karboxamid (390)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,83 (bs, 2H), 8,17 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,03 (s, 2H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 162,3, 159,1, 137,8, 113,3; MS (APCI): 209,9 [M+H]⁺.

5-Amino-*N*-(izoxazol-3-il)-1*H*-pirazol-4-karboxamid (391)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,08 (s, 0,3H), 11,86 (s, 0,7H), 10,68 (s, 1H), 8,76 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,00 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,16 (s, 1,4H), 5,55 (s, 0,6H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 162,9, 160,0, 158,6, 100,0; MS (APCI): 194,2 [M+H]⁺.

5-Amino-*N*-(*o*-tolil)-1*H*-pirazol-4-karboxamid (392)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,83 (bs, 1H), 9,07 (s, 1H), 7,90 (bs, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,18 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,11 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 5,96 (s, 1,4H), 5,41 (s, 0,6H), 2,23 (s, 3H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163,5, 136,9, 133,6, 130,7, 126,8, 126,3, 125,7, 18,4; MS (APCI): 217,1 [M+H]⁺.

5-Amino-*N*-(3,5-dimetilfenil)-1*H*-pirazol-4-karboxamid (393)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,01 (s, 0,35H), 11,81 (s, 0,65H), 9,32 (s, 0,35H), 9,22 (s, 0,65H), 8,21 (s, 0,35H), 7,90 (s, 0,65H), 7,32 (s, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,08 (s, 1,3H), 5,41 (s, 0,7H),

2,25 (s, 6H); ^{13}C -NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 163,5, 151,7, 139,9, 138,2, 137,8, 124,6, 118,0, 21,6; MS (APCI): 231,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5-Amino-*N*-(4-izopropilfenil)-1*H*-pirazol-4-karboxamid (394)

^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11,99 (s, 0,3H), 11,81 (s, 0,7H), 9,34 (s, 1H), 8,15 (s, 0,3H), 7,90 (s, 0,7H), 7,58 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,17 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,05 (s, 1,4H), 5,41 (s, 0,6H), 2,84 (p, $J = 6,9$ Hz, 1H), 1,19 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H); ^{13}C -NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 163,4, 143,1, 137,7, 126,7, 120,3, 33,3, 24,5; MS (ESI): 245,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5-Amino-*N*-(4-metoxifenil)-1*H*-pirazol-4-karboxamid (395)

^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11,96 (s, 0,3H), 11,82 (s, 0,7H), 9,31 (s, 1H), 8,11 (bs, 0,3H), 7,89 (bs, 0,7H), 7,76 – 7,38 (m, 2H), 7,21 – 6,65 (m, 2H), 6,03 (bs, 1,4H), 5,42 (bs, 0,6H), 3,73 (s, 3H); ^{13}C -NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 163,3, 155,4, 133,0, 121,9, 114,1, 55,6; MS (ESI): 233,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5-Amino-*N*-(2,4-dimetoxifenil)-1*H*-pirazol-4-karboxamid (396)

^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,00 (s, 0,3H), 11,79 (s, 0,7H), 8,74 (s, 0,3H), 8,61 (s, 0,7H), 8,16 (s, 0,3H), 7,82 (s, 0,7H), 7,47 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 6,50 (dd, $J = 8,7, 2,7$ Hz, 1H), 5,97 (s, 1,4H), 5,32 (s, 0,6H), 3,80 (s, 3H), 3,76 (s, 3H); ^{13}C -NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 163,5, 157,7, 153,4, 126,5, 120,4, 104,5, 99,2, 56,1, 55,8; MS (ESI): 263,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5-Amino-*N*-(2-(trifluormetil)fenil)-1*H*-pirazol-4-karboxamid (397)

^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,08 (s, 0,3H), 11,85 (s, 0,7H), 9,35 (s, 0,3H), 9,21 (s, 0,7H), 8,15 (s, 0,3H), 7,81 (s, 0,7H), 7,76 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,69 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,47 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,01 (s, 1,4H), 5,33 (s, 0,6H); ^{13}C -NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 164,1, 151,62, 138,4, 136,3, 133,3, 131,4, 127,1, 126,8 (q, $J = 5,1$ Hz), 126,2 (q, $J = 28,9$ Hz), 124,2 (q, $J = 273,3$ Hz); MS (ESI): 271,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5-Amino-*N*-(3-(trifluormetil)fenil)-1*H*-pirazol-4-karboxamid (398)

^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,08 (s, 0,3H), 11,87 (s, 0,7H), 9,70 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,93 (dd, $J = 8,2, 2,0$ Hz, 1H), 7,54 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,14 (s, 1,4H), 5,47 (s, 0,6H); ^{13}C -NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 163,7, 140,9, 130,2, 129,7 (q, $J = 31,2$ Hz), 124,7 (q, $J = 272,2$ Hz), 123,4, 119,2, 116,0 (q, $J = 4,1$ Hz); MS (ESI): 271,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5-Amino-*N*-(4-(trifluormetil)fenil)-1*H*-pirazol-4-karboxamid (399)

^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,12 (s, 0,3H), 11,88 (s, 0,7H), 9,80 (s, 0,3H), 9,71 (s, 0,7H), 8,25 (s, 0,3H), 7,92 (d, $J = 8,1$ Hz, 2,7H), 7,66 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,17 (s, 1,4H), 5,47 (s, 0,6H); ^{13}C -NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 163,67, 152,10, 138,24, 126,28, 125,0 (q, $J = 271,2$ Hz), 119,72; MS (ESI): 271,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5-Amino-*N*-(2-fluorfenil)-1*H*-pirazol-4-karboxamid (400)

^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,08 (s, 0,3H), 11,84 (s, 0,7H), 9,29 (bs, 1H), 8,21 (s, 0,3H), 7,89 (s, 0,7H), 7,62 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,30 – 7,22 (m, 1H), 7,23 – 7,11 (m, 2H), 6,06 (s, 1,4H), 5,40 (s, 0,6H); ^{13}C -NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 163,4, 155,8 (d, $J = 244,1$ Hz), 127,2, 126,4, 126,3 (d, $J = 7,6$ Hz), 124,6 (d, $J = 3,5$ Hz), 116,1 (d, $J = 19,6$ Hz); MS (ESI): 221,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5-Amino-*N*-(3-fluorfenil)-1*H*-pirazol-4-karboxamid (401)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,04 (s, 0,3H), 11,86 (s, 0,7H), 9,58 (s, 1H), 7,92 (bs, 1H), 7,70 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,33 (q, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,84 (td, *J* = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 6,11 (s, 1,4H), 5,47 (s, 0,6H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163,6, 162,6 (d, *J* = 240,6 Hz), 141,9 (d, *J* = 11,2 Hz), 130,5 (d, *J* = 9,4 Hz), 115,7, 109,4 (d, *J* = 21,1 Hz), 106,7 (d, *J* = 26,5 Hz); MS (ESI): 221,1 [M+H]⁺.

5-Amino-*N*-(4-fluorfenil)-1*H*-pirazol-4-karboxamid (402)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,03 (s, 0,3H), 11,84 (s, 0,7H), 9,47 (s, 1H), 8,16 (s, 0,3H), 7,89 (s, 0,7H), 7,68 (dd, *J* = 8,9, 5,1 Hz, 2H), 7,14 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,08 (s, 1,4H), 5,43 (s, 0,6H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163,4, 158,21 (d, *J* = 239,0 Hz), 136,3, 121,96 (d, *J* = 7,6 Hz), 115,49 (d, *J* = 22,0 Hz); MS (ESI): 221,1 [M+H]⁺.

5-Amino-*N*-(4-klórfenil)-1*H*-pirazol-4-karboxamid (403)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,04 (s, 0,3H), 11,86 (s, 0,7H), 9,54 (s, 1H), 7,92 (bs, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,35 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 6,09 (s, 1,4H), 5,47 (s, 0,6H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163,5, 139,0, 128,9, 126,6, 121,6; MS (ESI): 237,0 és 239,0 [M+H]⁺.

5-Amino-*N*-(4-brómfenil)-1*H*-pirazol-4-karboxamid (404)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,04 (s, 0,3H), 11,84 (s, 0,7H), 9,52 (s, 1H), 8,16 (s, 0,3H), 7,90 (s, 0,7H), 7,67 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,48 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,10 (s, 1,4H), 5,43 (s, 0,6H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163,5, 139,4, 131,8, 122,0; MS (ESI): 281,0 és 283,0 [M+H]⁺.

5-Amino-*N*-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-4-karboxamid (405)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,94 (bs, 1H), 9,97 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,97 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 6,21 (bs, 1,4H), 5,64 (bs, 0,6H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163,7, 146,7, 142,0, 125,3, 119,3; MS (APCI): 248,1 [M+H]⁺.

5-Amino-*N*-(4-cianofenil)-1*H*-pirazol-4-karboxamid (406)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,08 (bs, 0,3H), 11,91 (bs, 0,7H), 9,79 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,76 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,17 (s, 1,4H), 5,56 (s, 0,6H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163,7, 144,5, 133,5, 119,8, 119,8, 104,5; MS (APCI): 228,1 [M+H]⁺.

Etil-4-(5-amino-1*H*-pirazol-4-karboxamido)-benzoát (407)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,11 (s, 0,3H), 11,87 (s, 0,7H), 9,70 (s, 1H), 8,25 (s, 0,3H), 7,95 (s, 0,7H), 7,92 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,85 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,17 (s, 1,4H), 5,47 (s, 0,6H), 4,29 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,32 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 165,9, 163,6, 144,7, 130,5, 123,8, 119,2, 60,8, 14,7; MS (ESI): 275,1 [M+H]⁺.

5-Amino-*N*-(4-(metiltio)fenil)-1*H*-pirazol-4-karboxamid (408)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,02 (s, 0,3H), 11,83 (s, 0,7H), 9,42 (s, 1H), 8,17 (s, 0,3H), 7,90 (s, 0,7H), 7,65 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,23 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,08 (s, 1,4H), 5,43 (s, 0,6H), 2,45 (s, 3H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163,4, 137,6, 131,4, 127,6, 120,9, 16,1; MS (APCI): 249,1 [M+H]⁺.

5-Amino-*N*-(4-(dimetilamino)fenil)-1*H*-pirazol-4-karboxamid (409)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,82 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,70 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 5,92 (bs, 2H), 2,85 (s, 6H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163,1, 147,3, 129,7, 122,0, 113,1, 41,1; MS (APCI): 246,2 [M+H]⁺.

5-Amino-*N*-(2,4-difluorfenil)-1*H*-pirazol-4-karboxamid (410)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,07 (s, 0,3H), 11,84 (s, 0,7H), 9,31 (bs, 1H), 8,17 (s, 0,3H), 7,85 (s, 0,7H), 7,57 (q, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,32 (ddd, *J* = 11,2, 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,12 – 7,03 (m, 1H), 6,04 (s, 1,4H), 5,38 (s, 0,6H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163,5, 159,6 (d, *J* = 243,7 Hz), 159,5 (d, *J* = 243,6 Hz), 128,6, 122,9 (d, *J* = 10,6 Hz), 111,4 (dd, *J* = 21,8, 3,7 Hz), 104,6 (t, *J* = 25,7 Hz); MS (ESI): 238,8 [M+H]⁺.

5-Amino-*N*-(3,4-difluorfenil)-1*H*-pirazol-4-karboxamid (411)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,04 (s, 0,3H), 11,87 (s, 0,7H), 9,61 (s, 1H), 7,88 (ddd, *J* = 13,8, 7,6, 2,1 Hz, 1H), 7,45 – 7,30 (m, 2H), 6,11 (s, 1,4H), 5,47 (s, 0,6H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163,5, 149,3 (dd, *J* = 242,1, 13,1 Hz), 145,3 (dd, *J* = 240,3, 12,9 Hz), 137,1 (d, *J* = 8,5 Hz), 117,6 (d, *J* = 17,8 Hz), 116,1 (dd, *J* = 3,7, 3,2 Hz), 108,9 (d, *J* = 21,9 Hz); MS (ESI): 238,8 [M+H]⁺.

5-Amino-*N*-(4-fluorbenzil)-1*H*-pirazol-4-karboxamid (412)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,76 (bs, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,72 (bs, 1H), 7,32 (dd, *J* = 8,4, 5,6 Hz, 2H), 7,15 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 5,90 (s, 1,4H), 5,37 (s, 0,6H), 4,36 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163,7 (d, *J* = 295,0 Hz), 160,6, 137,0, 129,6 (d, *J* = 8,2 Hz), 115,4 (d, *J* = 21,2 Hz); MS (ESI): 235,1 [M+H]⁺.

5-Amino-*N*-(5-fluorpiridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-karboxamid (413)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,10 (bs, 0,35H), 11,83 (bs, 0,65H), 10,27 (bs, 0,35H), 10,17 (bs, 0,65H), 8,41 (bs, 0,35H), 8,36 – 8,30 (m, 1H), 8,24 – 8,15 (m, 1H), 8,08 (bs, 0,65H), 7,80 – 7,67 (m, 1H), 6,17 (bs, 1,4H), 5,48 (bs, 0,7H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163,6, 155,8 (d, *J* = 247,2 Hz), 152,2, 149,6, 138,7, 135,3 (d, *J* = 24,8 Hz), 125,5 (d, *J* = 19,3 Hz), 115,6 (d, *J* = 4,4 Hz); MS (ESI): 222,1 [M+H]⁺.

5-Amino-*N*-(6-fluorpiridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-karboxamid (414)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,07 (bs, 0,3H), 11,88 (bs, 0,7H), 9,70 (bs, 1H), 8,49 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 8,22 (ddd, *J* = 9,6, 7,6, 2,8 Hz, 1H), 7,89 (bs, 1H), 7,15 (dd, *J* = 8,9, 3,1 Hz, 1H), 6,12 (s, 1,4H), 5,47 (s, 0,6H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163,5, 158,8 (d, *J* = 231,6 Hz), 138,5 (d, *J* = 15,5 Hz), 135,0, 133,7 (d, *J* = 7,6 Hz), 109,5 (d, *J* = 39,2 Hz); MS (ESI): 222,0 [M+H]⁺.

5-Amino-*N*-(4-fluorfenil)-*N*-metil-1*H*-pirazol-4-karboxamid (415)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,66 (s, 1H), 7,40 – 7,34 (m, 2H), 7,35 – 7,27 (m, 2H), 6,20 (s, 1,6H), 5,77 (s, 0,4H), 5,53 (s, 1H), 3,22 (s, 3H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 165,1, 161,5 (d, *J* = 244,8 Hz), 141,7, 130,7 (d, *J* = 8,8 Hz), 117,0 (d, *J* = 22,3 Hz), 37,9; MS (ESI): 235,1 [M+H]⁺.

2-(*terc*-Butil)-*N*-metil-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (416)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,75 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 3,46 (s, 1H), 2,75 (d, *J* = 4,4 Hz, 3H), 1,68 (s, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,23 (s, 6H), 1,03 (s, 9H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163,2, 141,1, 136,2, 132,8, 119,9, 94,0, 56,9, 56,5, 32,5, 32,2, 31,9, 30,7, 30,1, 25,8; MS (ESI): 348,4 [M+H]⁺.

2-(*terc*-Butil)-*N*-butil-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (417)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,73 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,52 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 3,45 (s, 1H), 3,22 (q, *J* = 6,7 Hz, 2H), 1,68 (s, 2H), 1,48 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,33 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,23 (s, 6H), 1,03 (s, 9H), 0,91 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 162,7, 140,8, 136,5, 132,9, 119,9, 94,2, 56,9, 56,5, 38,4, 32,5, 32,2, 31,9, 30,7, 30,1, 20,1, 14,3; MS (ESI): 390,3 [M+H]⁺.

***N*,2-Di-*terc*-butil-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (418)**

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,74 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 3,43 (s, 1H), 1,67 (s, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,38 (s, 9H), 1,23 (s, 6H), 1,03 (s, 9H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13C-NMR (126 MHz, DMSO) δ 163,1, 140,2, 137,6, 132,9, 119,7, 95,1, 57,0, 56,5, 50,6, 32,5, 32,2, 31,8, 30,7, 30,1, 29,7; MS (ESI): 390,4 [M+H]⁺.

2-(*terc*-Butil)-*N*-ciklopropil-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (419)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,76 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,64 – 7,55 (m, 1H), 2,75 – 2,68 (m, 1H), 1,67 (s, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,23 (s, 6H), 1,03 (s, 9H), 0,69 – 0,64 (m, 2H), 0,52 – 0,48 (m, 2H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163,9, 140,9, 136,6, 132,9, 119,9, 94,0, 56,9, 56,5, 32,5, 32,2, 31,9, 30,7, 30,1, 22,7, 6,5; MS (ESI): 374,4 [M+H]⁺.

2-(*tert*-Butil)-*N*-ciklopentil-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (420)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,75 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,44 (s, 1H), 1,89 (s, 2H), 1,69 (s, 4H), 1,51 (s, 4H), 1,41 (s, 9H), 1,24 (s, 6H), 1,04 (s, 9H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 164,3, 140,5, 136,6, 133,2, 120,0, 93,4, 57,2, 56,5, 50,9, 32,2, 31,9, 31,2, 31,0, 29,4, 29,1, 23,5; MS (ESI): 402,4 [M+H]⁺.

(2-(*terc*-Butil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-il)(piperidin-1-il)-metanon (421)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,69 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 3,80 – 3,56 (m, 4H), 1,70 (s, 2H), 1,67 – 1,59 (m, 2H), 1,56 – 1,47 (m, 4H), 1,40 (s, 9H), 1,24 (s, 6H), 1,04 (s, 9H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163,4, 140,4, 138,5, 133,0, 119,7, 92,7, 56,9, 56,5, 32,5, 32,3, 31,9, 30,7, 30,1, 26,4, 24,8; MS (ESI): 402,4 [M+H]⁺.

(2-(*terc*-Butil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-il)(4-fenilpiperazin-1-il)-metanon (422)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,77 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,24 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 6,97 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 6,81 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,83 – 3,79 (m, 4H), 3,49 (s, 1H), 3,21 – 3,17 (m, 4H), 1,72 (s, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,25 (s, 6H), 1,04 (s, 9H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163,6, 151,4, 140,7, 138,5, 133,1, 129,5, 119,8, 119,7, 116,2, 92,4, 56,9, 56,5, 49,1, 32,5, 32,3, 31,9, 30,7, 30,1; MS (ESI): 479,4 [M+H]⁺.

***N*-Benzil-2-(*terc*-butil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (423)**

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,81 (s, 1H), 8,14 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,35 – 7,30 (m, 4H), 7,28 – 7,20 (m, 1H), 4,46 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,48 (s, 1H), 1,69 (s, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,24 (s, 6H), 1,03 (s, 9H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 162,8, 141,1, 141,1, 136,6, 132,9, 128,7, 127,6, 127,0, 120,0, 93,9, 56,9, 56,5, 42,2, 32,5, 32,3, 31,9, 30,7, 30,1; MS (ESI): 424,3 [M+H]⁺.

2-(*terc*-Butil)-*N*-fenil-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (424)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,06 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,31 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,02 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 3,52 (s, 1H), 1,70 (s, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,25 (s, 6H), 1,04 (s, 9H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161,5, 140,8, 140,4, 137,5, 133,3, 129,0, 122,9, 120,1, 120,1, 94,4, 57,0, 56,5, 32,6, 32,2, 31,9, 30,7, 30,1; MS (ESI): 410,3 [M+H]⁺.

2-(*terc*-Butil)-*N*-(piridin-2-il)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (425)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,17 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,76 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,07 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 3,53 (s, 1H), 1,69 (s, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,25 (s, 6H), 1,04 (s, 9H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161,6, 153,5, 148,1, 141,9, 138,2, 137,2, 133,2, 120,2, 119,0, 114,3, 94,0, 57,0, 56,5, 32,6, 32,3, 31,9, 30,7, 30,1; MS (ESI): 411,3 [M+H]⁺.

2-(*terc*-Butil)-*N*-(piridin-3-il)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (426)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,14 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,93 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,23 (dd, *J* = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,13 – 8,10 (m, 1H), 7,35 (dd, *J* = 8,3, 4,7 Hz, 1H), 3,54 (s, 1H), 1,70 (s, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,25 (s, 6H), 1,04 (s, 9H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161,6, 143,8, 141,7, 140,9, 137,5, 137,1, 133,4, 126,8, 123,9, 120,2, 94,0, 57,0, 56,5, 32,6, 32,2, 31,9, 30,7, 30,1; MS (ESI): 411,3 [M+H]⁺.

2-(*terc*-Butil)-*N*-(piridin-4-il)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (427)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,24 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 8,40 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 8,17 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,56 (s, 1H), 1,69 (s, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,24 (s, 6H), 1,04 (s, 9H);

¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161,9, 150,5, 147,2, 141,0, 137,6, 133,5, 120,2, 113,7, 94,1, 57,0, 56,4, 32,6, 32,2, 31,9, 30,7, 30,1; MS (ESI): 411,3 [M+H]⁺.

2-(*terc*-Butil)-*N*-(tiazol-2-il)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (428)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,86 (s, 1H), 11,35 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 3,55 (s, 1H), 1,69 (s, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,24 (s, 6H), 1,04 (s, 9H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 160,1, 159,5, 141,8, 137,8, 137,3, 133,4, 120,4, 113,1, 92,5, 57,0, 56,5, 32,6, 32,2, 31,9, 30,7, 30,1; MS (ESI): 417,3 [M+H]⁺.

2-(*terc*-Butil)-*N*-(izoxazol-3-il)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (429)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,21 (s, 1H), 10,66 (s, 1H), 8,77 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,05 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 3,53 (s, 1H), 1,68 (s, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,24 (s, 6H), 1,03 (s, 9H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 160,7, 159,9, 158,9, 141,8, 137,3, 133,3, 120,3, 99,9, 93,4, 57,0, 56,5, 32,5, 32,2, 31,9, 30,7, 30,1; MS (ESI): 401,3 [M+H]⁺.

2-(*terc*-Butil)-*N*-(*o*-tolil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (430)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,96 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,20 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,12 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 3,53 (s, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,71 (s, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,26 (s, 6H), 1,05 (s, 9H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161,2, 141,5, 137,3, 136,8, 133,8, 133,1, 130,7, 126,8, 126,3, 125,7, 120,1, 94,0, 57,0, 56,5, 32,5, 32,3, 31,9, 30,7, 30,1, 18,6; MS (ESI): 424,3 [M+H]⁺.

2-(*terc*-Butil)-*N*-(3,5-dimetilfenil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (431)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,02 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 1,6 Hz, 2H), 6,67 (s, 1H), 3,51 (s, 1H), 2,25 (s, 6H), 1,70 (s, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,25 (s, 6H), 1,04 (s, 9H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161,4, 140,7, 140,2, 137,8, 137,5, 133,2, 124,4, 120,1, 117,9, 94,5, 57,0, 56,5, 32,5, 32,2, 31,9, 30,7, 30,1, 21,6; MS (ESI): 438,4 [M+H]⁺.

2-(*terc*-Butil)-*N*-(4-izopropilfenil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (432)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,04 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,18 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 3,51 (s, 1H), 2,85 (hept, *J* = 7,0 Hz, 1H), 1,70 (s, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,25 (s, 6H), 1,20 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H), 1,04 (s, 9H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161,3, 142,8, 140,8, 138,1, 137,5, 133,2, 126,7, 120,1, 120,0, 94,4, 57,0, 56,5, 33,3, 32,6, 32,2, 31,9, 30,7, 30,1, 24,5; MS (ESI): 452,4 [M+H]⁺.

2-(*terc*-Butil)-*N*-(4-metoxifenil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (433)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,00 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,90 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 3,51 (s, 1H), 1,70 (s, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,25 (s, 6H), 1,04 (s, 9H),

¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161,2, 155,3, 140,8, 137,3, 133,4, 133,2, 121,9, 120,0, 114,1, 94,3, 57,0, 56,5, 55,6, 32,5, 32,2, 31,9, 30,7, 30,1; MS (ESI): 440,4 [M+H]⁺.

2-(*terc*-Butil)-*N*-(2,4-dimetoxifenil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (434)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,95 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,52 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,52 (s, 1H), 1,70 (s, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,25 (s, 6H), 1,04 (s, 9H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161,3, 157,7, 153,5, 141,3, 136,7, 133,0, 126,5, 120,7, 120,1, 104,5, 99,2, 94,1, 56,9, 56,5, 56,1, 55,8, 32,5, 32,3, 31,9, 30,7, 30,1; MS (ESI): 470,4 [M+H]⁺.

2-(*terc*-Butil)-*N*-(2-(trifluormetil)fenil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (435)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,01 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,71 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,48 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,54 (s, 1H), 1,71 (s, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,26 (s, 6H), 1,05 (s, 9H). ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161,9, 141,5, 136,9, 136,7, 133,3, 133,1, 131,4, 126,9, 126,8 (q, *J* = 4,6 Hz), 126,2 (q, *J* = 29,1 Hz), 124,3 (d, *J* = 273,6 Hz), 120,2, 93,6, 57,0, 56,5, 32,5, 32,3, 31,9, 30,7, 30,1; MS (ESI): 478,3 [M+H]⁺.

2-(*terc*-Butil)-*N*-(3-(trifluormetil)fenil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (436)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,15 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,55 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 7,6 Hz), 3,54 (s, 1H), 1,70 (s, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,25 (s, 6H), 1,04 (s, 9H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161,7, 141,3, 140,7, 137,7, 133,4, 130,1, 129,7 (q, *J* = 31,3 Hz), 124,8 (q, *J* = 272,3 Hz), 123,2, 120,2, 119,0 (q, *J* = 3,7 Hz), 115,9 (q, *J* = 4,3 Hz), 94,1, 57,0, 56,4, 32,6, 32,2, 31,9, 30,7, 30,1; MS (ESI): 478,4 [M+H]⁺.

2-(*terc*-Butil)-*N*-(4-(trifluormetil)fenil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (437)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,17 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,67 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 3,54 (s, 1H), 1,70 (s, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,25 (s, 6H), 1,04 (s, 9H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161,6, 144,2, 140,9, 137,6, 133,4, 126,3 (d, *J* = 3,5 Hz), 125,1 (q, *J* = 271,0 Hz), 122,7 (q, *J* = 31,7 Hz), 120,2, 119,6, 94,2, 57,0, 56,5, 32,6, 32,2, 31,9, 30,7, 30,1; MS (ESI): 478,4 [M+H]⁺.

2-(*terc*-Butil)-*N*-(2-fluorfenil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (438)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,91 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,74 – 7,65 (m, 1H), 7,29 – 7,22 (m, 1H), 7,22 – 7,16 (m, 2H), 3,46 (s, 1H), 1,73 (s, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,27 (s, 6H), 1,06 (s, 9H). ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161,2, 155,8 (d, *J* = 245,3 Hz), 141,6, 137,1, 133,2, 127,0, 126,9, 126,0 (d, *J* = 7,5 Hz), 124,5 (d, *J* = 3,3 Hz), 120,3, 116,0 (d, *J* = 20,2 Hz), 93,8, 57,1, 56,6, 32,5, 32,2, 31,8, 30,7, 30,1; MS (ESI): 428,3 [M+H]⁺.

2-(*terc*-Butil)-*N*-(3-fluorfenil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (439)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,13 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,78 (dt, *J* = 12,3, 2,4 Hz, 1H), 7,56 – 7,42 (m, 1H), 7,39 – 7,26 (m, 1H), 6,83 (td, *J* = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 3,53 (s, 1H), 1,70 (s, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,25 (s, 6H), 1,04 (s, 9H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163,6, 162,6 (d, *J* = 240,2 Hz), 142,3 (d, *J* = 11,2 Hz), 140,8, 137,6, 133,3, 130,5 (d, *J* = 9,7 Hz), 120,1, 115,5, 109,1 (d, *J* = 21,2 Hz), 106,5 (d, *J* = 26,5 Hz), 94,2, 57,0, 56,5, 32,6, 32,2, 31,9, 30,7, 30,1; MS (ESI): 428,4 [M+H]⁺.

2-(*terc*-Butil)-*N*-(4-fluorfenil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (440)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,06 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,80 – 7,67 (m, 2H), 7,15 (t, *J* = 8,9 Hz, 2H), 3,52 (s, 1H), 1,70 (s, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,25 (s, 6H), 1,04 (s, 9H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161,4, 158,1 (d, *J* = 238,7 Hz), 140,8, 137,4, 136,7, 133,3, 121,8 (d, *J* = 7,9 Hz), 120,1, 115,5 (d, *J* = 22,0 Hz), 94,2, 57,0, 56,5, 32,6, 32,2, 31,9, 30,7, 30,1; MS (ESI): 428,4 [M+H]⁺.

2-(*terc*-Butil)-*N*-(4-klórfenil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (441)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,09 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,36 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 3,52 (s, 1H), 1,70 (s, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,25 (s, 6H), 1,04 (s, 9H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161,4, 140,8, 139,4, 137,5, 133,3, 128,9, 126,4, 121,5, 120,1, 94,19, 57,0, 56,5, 32,6, 32,2, 31,9, 30,7, 30,1; MS (ESI): 444,3 és 446,3 [M+H]⁺.

***N*-(4-Brómfenil)-2-(*terc*-butil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (442)**

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,10 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,49 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 3,53 (s, 1H), 1,70 (s, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,25 (s, 6H), 1,04 (s, 9H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161,4, 140,8, 139,8, 137,5, 133,3, 131,8, 121,9, 120,1, 114,3, 94,2, 57,0, 56,5, 32,6, 32,2, 31,9, 30,7, 30,1; MS (ESI): 488,2 és 490,3 [M+H]⁺.

2-(*terc*-Butil)-*N*-(4-nitrofenil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (443)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,27 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 3,57 (s, 1H), 1,69 (s, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,25 (s, 6H), 1,04 (s, 9H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161,6, 147,1, 141,9, 141,2, 137,7, 133,5, 125,2, 120,4, 119,2, 94,1, 57,1, 56,5, 32,6, 32,2, 31,8, 30,7, 30,1; MS (ESI): 455,3 [M+H]⁺.

2-(*terc*-Butil)-*N*-(4-cianofenil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (444)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,20 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,76 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 3,55 (s, 1H), 1,70 (s, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,25 (s, 6H), 1,04 (s, 9H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161,6, 144,9, 141,0, 137,6, 133,5, 133,4, 120,2, 119,8, 119,7, 104,2, 94,1, 57,0, 56,5, 32,6, 32,2, 31,9, 30,7, 30,1; MS (ESI): 435,3 [M+H]⁺.

Etil-4-(2-(*terc*-butil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamido)-benzoát (445)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,17 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,97 – 7,83 (m, 4H), 4,29 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,54 (s, 1H), 1,70 (s, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,32 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,25 (s, 6H), 1,04 (s, 9H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 165,9, 161,6, 145,1, 140,9, 137,6, 133,4, 130,5, 123,6, 120,2, 119,1, 94,3, 60,8, 57,0, 56,5, 32,6, 32,2, 31,9, 30,7, 30,1, 14,7; MS (ESI): 482,4 [M+H]⁺.

2-(*terc*-Butil)-*N*-(4-(metiltio)fenil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (446)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,06 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,25 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 3,52 (s, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,70 (s, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,25 (s, 6H), 1,04 (s, 9H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161,4, 140,8, 138,0, 137,5, 133,3, 131,1, 127,7, 120,8, 120,1, 94,3, 57,0, 56,5, 32,6, 32,2, 31,9, 30,7, 30,1, 16,2; MS (ESI): 456,3 [M+H]⁺.

2-(*terc*-Butil)-*N*-(4-(dimetilamino)fenil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (447)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,96 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,72 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 3,50 (s, 1H), 3,35 (s, 6H), 1,70 (s, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,25 (s, 6H), 1,04 (s, 9H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161,1, 147,2, 140,8, 137,2, 133,1, 130,1, 121,9, 120,0, 113,2, 94,5, 57,0, 56,5, 41,1, 32,5, 32,3, 31,9, 30,7, 30,1; MS (APCI): 453,3 [M+H]⁺.

2-(*terc*-Butil)-*N*-(2,4-difluorfenil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (448)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,03 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,62 (td, *J* = 8,9, 6,2 Hz, 1H), 7,33 (ddd, *J* = 10,6, 9,1, 2,9 Hz, 1H), 7,18 – 7,03 (m, 1H), 3,54 (s, 1H), 1,70 (s, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,25 (s, 6H), 1,04 (s, 9H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161,2, 159,4 (dd, *J* = 243,6, 11,5 Hz), 156,2 (dd, *J* = 248,5, 12,5 Hz), 141,5, 137,0, 133,2, 128,47 (dd, *J* = 9,6, 3,0 Hz), 123,28 (dd, *J* = 12,1, 3,5 Hz), 120,2, 111,42 (dd, *J* = 21,7, 3,3 Hz), 104,6 (dd, *J* = 26,1, 24,9 Hz), 93,5, 57,0, 56,5, 32,5, 32,2, 31,9, 30,7, 30,1; MS (ESI): 446,3 [M+H]⁺.

2-(*terc*-Butil)-*N*-(3,4-difluorfenil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (449)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,12 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,95 (ddd, *J* = 13,8, 7,6, 2,4 Hz, 1H), 7,47 – 7,33 (m, 2H), 3,53 (s, 1H), 1,69 (s, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,24 (s, 6H), 1,04 (s, 9H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161,5, 149,31 (dd, *J* = 242,0, 13,0 Hz), 145,16 (dd, *J* = 240,2, 12,7 Hz), 140,8, 137,58 (dd, *J* = 9,3, 2,5 Hz), 137,5, 133,3, 120,1, 117,61 (d, *J* = 17,6 Hz), 115,93 (dd, *J* = 5,0, 3,1 Hz), 108,68 (d, *J* = 21,9 Hz), 94,0, 57,0, 56,5, 32,6, 32,2, 31,9, 30,7, 30,1; MS (ESI): 446,3 [M+H]⁺.

2-(*terc*-Butil)-*N*-(4-fluorbenzil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (450)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,82 (s, 1H), 8,16 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,46 – 7,25 (m, 2H), 7,21 – 7,01 (m, 2H), 4,43 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,48 (s, 1H), 1,68 (s, 2H), 1,40 (s,

9H), 1,24 (s, 6H), 1,03 (s, 9H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 162,8, 161,5 (d, *J* = 241,7 Hz), 141,0, 137,3, 136,6, 132,9, 129,5 (d, *J* = 8,1 Hz), 120,0, 115,4 (d, *J* = 21,2 Hz), 93,8, 56,9, 56,5, 41,5, 32,5, 32,2, 31,9, 30,7, 30,1; MS (ESI): 442,4 [M+H]⁺.

2-(*tert*-Butil)-*N*-(5-fluorpiridin-2-il)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (451)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,16 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,25 (dd, *J* = 9,2, 4,2 Hz, 1H), 7,74 (td, *J* = 8,8, 3,1 Hz, 1H), 3,53 (s, 1H), 1,69 (s, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,24 (s, 6H), 1,04 (s, 9H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161,4, 155,7 (d, *J* = 247,1 Hz), 150,0, 141,9, 137,2, 135,3 (d, *J* = 24,7 Hz), 133,2, 125,5 (d, *J* = 19,4 Hz), 120,2, 115,4 (d, *J* = 4,0 Hz), 93,8, 57,0, 56,5, 32,6, 32,2, 31,9, 30,7, 30,1; MS (ESI): 429,2 [M+H]⁺.

2-(*tert*-Butil)-*N*-(6-fluorpiridin-3-il)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (452)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,15 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,29 – 8,19 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,17 (dd, *J* = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 3,54 (s, 1H), 1,70 (s, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,25 (s, 6H), 1,04 (s, 9H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161,48, 158,64 (d, *J* = 231,2 Hz), 140,91, 138,29 (d, *J* = 15,4 Hz), 137,43, 135,37, 133,37, 120,17, 109,53 (d, *J* = 39,4 Hz), 93,77, 56,99, 56,46, 32,57, 32,23, 31,86, 30,69, 30,10; MS (ESI): 429,2 [M+H]⁺.

2-(*tert*-Butil)-*N*-(4-fluorfenil)-*N*-metil-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (453)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,67 (s, 1H), 7,41 (dd, *J* = 8,7, 4,9 Hz, 2H), 7,31 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 5,95 (s, 1H), 3,39 (s, 1H), 3,29 (s, 3H), 1,62 (s, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,16 (s, 6H), 0,99 (s, 9H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163,3, 161,4 (d, *J* = 244,7 Hz), 141,7, 140,3, 139,1, 133,0, 130,7 (d, *J* = 8,6 Hz), 119,7, 116,9 (d, *J* = 22,5 Hz), 93,8, 56,8, 56,4, 37,8, 32,5, 32,2, 31,8, 30,6, 30,0; MS (ESI): 442,4 [M+H]⁺.

2-(*tert*-Butil)-*N*-(4-fluorfenil)-3-(metil(2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (454)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,18 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,73 (dd, *J* = 8,8, 5,0 Hz, 2H), 7,15 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,08 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 1,54 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 1,41 (s, 12H), 1,15 (s, 3H), 0,98 (s, 9H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161,3, 158,1 (d, *J* = 238,9 Hz), 141,0, 137,8, 136,7, 133,7, 124,2, 121,8 (d, *J* = 7,6 Hz), 115,5 (d, *J* = 22,0 Hz), 94,4, 59,2, 52,7, 35,3, 32,6, 32,2, 31,4, 30,3, 27,3, 26,5; MS (ESI): 442,4 [M+H]⁺.

2-(*tert*-Butil)-*N*-(4-fluorfenil)-6-metil-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)amino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-7-karboxamid (455)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,68 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,63 (dd, *J* = 8,9, 5,1 Hz, 2H), 7,16 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 3,49 (s, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,73 (s, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,25 (s, 6H), 1,05 (s, 9H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161,9, 158,4 (d, *J* = 239,0 Hz), 151,9, 136,3, 136,3, 131,8, 123,3 (d, *J* = 7,5 Hz), 120,0, 115,3 (d, *J* = 22,0 Hz), 91,4, 56,9, 56,5, 32,4, 32,2, 31,9, 30,8, 30,1, 15,7; MS (ESI): 442,3 [M+H]⁺.

5-amino-*N*-(4-fluorfenil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-karboxamid (458)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,84 (bs, 0,6H), 11,53 (bs, 0,4H), 9,05 (bs, 1H), 7,70 – 7,58 (m, 2H), 7,14 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,76 (bs, 0,8H), 5,09 (bs, 1,2H), 2,37 (s, 3H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163,9, 158,3 (d, *J* = 239,3 Hz), 136,2, 122,2 (d, *J* = 7,9 Hz), 115,5 (d, *J* = 22,1 Hz); MS (ESI): 235,2 [M+H]⁺.

***N*-(4-Metoxifenil)-1,3-dioxoizindolin-2-karbimidoil-klorid (460b)**

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,03 – 7,93 (m, 2H), 7,88 – 7,78 (m, 2H), 7,20 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,96 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H); ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 163,4, 157,9, 136,9, 134,7, 130,7, 124,1, 122,6, 113,8, 55,0; HRMS (ESI) 315,0534 és 317,0503 [M+H]⁺ (kalkulált: 315,0536 és 317,0507).

***N*-(*terc*-Butil)-*N'*-(4-metoxifenil)-1,3-dioxoizindolin-2-karboximidamid (462a)**

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,80 (s, 4H), 6,93 (s, 1H), 6,62 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,55 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 3,55 (s, 3H), 1,40 (s, 9H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 165,5, 154,5, 142,0, 136,5, 134,8, 131,0, 123,5, 121,8, 113,7, 54,9, 51,0, 28,1; HRMS (ESI) 352,1659 [M+H]⁺ (kalkulált: 352,1661).

***N,N'*-Bisz(4-metoxifenil)-1,3-dioxoizindolin-2-karboximidamid (462b)**

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,51 (s, 1H), 7,92 – 7,83 (m, 4H), 7,65 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,92 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,70 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,65 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,58 (s, 3H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 165,4, 155,1, 154,9, 140,8, 135,3, 135,1, 133,0, 130,7, 124,0, 121,7, 119,8, 114,1, 113,9, 55,3, 55,0; HRMS (ESI) 402,1456 [M+H]⁺ (kalkulált: 402,1454).

***N'*-(4-Brómfenil)-*N*-(4-metoxifenil)-1,3-dioxoizindolin-2-karboximidamid (462c)**

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,81 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 7,96 – 7,83 (m, 8H), 7,69 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,62 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,51 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,30 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 6,93 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,71 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,68 – 6,61 (m, 4H), 3,72 (s, 3H), 3,58 (s, 3H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 165,3, 155,3, 155,2, 147,1, 140,3, 139,0, 135,5, 135,1, 132,5, 131,7, 131,5, 130,6, 130,6, 124,1, 123,2, 121,5, 120,3, 120,0, 115,0, 114,1, 114,0, 55,3, 55,0; HRMS (ESI) 450,0452 és 452,0431 [M+H]⁺ (kalkulált: 450,0453 és 452,0433).

***N*-Ciklohexil-*N'*-(3,5-dimetilfenil)-1,3-dioxoizindolin-2-karboximidamid (462d)**

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,87 – 7,78 (m, 4H), 7,17 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,24 (s, 2H), 3,73 – 3,59 (m, 1H), 2,01 (s, 6H), 1,99 – 1,93 (m, 2H), 1,73 – 1,64 (m, 2H), 1,59 – 1,48 (m, 1H), 1,38 – 1,15 (m, 5H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 165,5, 148,5, 137,2, 137,1, 135,0, 130,9, 123,7, 123,6, 119,0, 49,9, 31,5, 25,4, 24,0, 20,9; HRMS (ESI) 376,2022 [M+H]⁺ (kalkulált: 376,2025).

***N*-Benzil-*N'*-(4-fluorfenil)-1,3-dioxoizindolin-2-karboximidamid (462e)**

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,92 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,88 – 7,82 (m, 4H), 7,46 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,37 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,27 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,90 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,67 – 6,59 (m, 2H), 4,56 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 165,4, 158,0 (d, *J* = 239,0 Hz), 144,7, 139,2, 138,4, 135,2, 130,8, 128,3, 127,3, 126,9, 123,8, 122,5 (d, *J* = 6,4 Hz), 115,1 (d, *J* = 22,1 Hz), 45,0; ¹⁹F-NMR (471 MHz, DMSO-*d*₆) δ -124,1; HRMS (ESI) 374,1301 [M+H]⁺ (kalkulált: 374,1305).

***N*-(4-Fluorfenil)-1,3-dioxo-*N'*-fenilizoindolin-2-karboximidamid (462f)**

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,82 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 7,93 – 7,85 (m, 8H), 7,78 – 7,74 (m, 2H), 7,72 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,35 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,19 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,13 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,06 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,98 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,88 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,78 – 6,69 (m, 4H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 165,3, 158,4 (d, *J* = 237,8 Hz), 157,8 (d, *J* = 240,4 Hz), 147,4, 144,0, 139,4, 136,0, 135,7, 135,4, 135,2, 130,6, 129,0, 128,7, 124,1, 123,1, 123,0, 122,2 (d, *J* = 7,9 Hz), 120,8, 120,1 (d, *J* = 6,9 Hz), 118,5, 115,5 (d, *J* = 18,3 Hz), 115,4 (d, *J* = 17,9 Hz); ¹⁹F-NMR (471 MHz, DMSO-*d*₆) δ -122,2, -123,3; HRMS (ESI) 360,1146 [M+H]⁺ (kalkulált: 360,1148).

3-((4-Metoxifenil)imino)izoindolin-1-on (463a)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,02 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,73 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,66 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,93 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H); ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 167,9, 156,7, 148,1, 140,3, 135,8, 133,1, 131,7, 130,7, 123,0, 121,9, 121,9, 114,5, 55,1; HRMS (ESI) 253,0975 [M+H]⁺ (kalkulált: 253,0977).

1-(*terc*-Butil)-2-(4-metoxifenil)guanidin-hidroklorid (464a)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,52 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,30 (s, 2H), 7,13 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,97 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 1,36 (s, 9H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 157,9, 154,4, 128,1, 127,0, 114,8, 55,4, 51,7, 28,8; HRMS (ESI) 222,1600 [M+H]⁺ (kalkulált: 222,1606).

1,2-Bisz(4-metoxifenil)guanidin-hidroklorid (464b)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,83 (s, 1H), 9,78 (br s, 1H), 7,61 (s, 2H), 7,21 (d, *J* = 8,4 Hz, 4H), 6,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 4H), 3,75 (s, 6H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 158,0, 155,1, 127,8, 127,0, 114,8, 55,4; HRMS (ESI) 272,1396 [M+H]⁺ (kalkulált: 272,1399).

2-(4-Brómfenil)-1-(4-metoxifenil)guanidin-hidroklorid (464c)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,27 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 7,90 (s, 2H), 7,58 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,29 – 7,18 (m, 4H), 6,97 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 158,0, 154,6, 135,3, 132,4, 127,7, 126,7, 126,4, 118,6, 114,8, 55,5; HRMS (ESI) 320,0396 [M+H]⁺ (kalkulált: 320,0393).

1-Ciklohexil-2-(3,5-dimetilfenil)guanidin-hidroklorid (464d)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,83 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,80 (s, 2H), 3,72 – 3,45 (m, 1H), 2,25 (s, 6H), 1,91 – 1,78 (m, 2H), 1,74 – 1,63 (m, 2H), 1,52 (dd, *J* = 10,9, 6,3 Hz, 1H), 1,36 – 1,18 (m, 4H), 1,19 – 1,09 (m, 1H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 154,0, 138,8, 135,5, 127,6, 49,7, 32,1, 24,8, 24,0, 20,9; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9,63 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,75 (s, 2H), 3,82 (s, 1H), 6,01 (s, 6H), 1,98 – 1,88 (m, 2H), 1,69 – 1,61 (m, 2H), 1,51 – 1,44 (m, 1H), 1,43 – 1,33 (m, 2H), 1,32 – 1,21 (m, 2H), 1,18 – 1,09 (m, 1H); ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 153,9, 139,5, 133,6, 129,0, 122,8, 50,4, 32,2, 24,7, 23,7, 20,7; HRMS (ESI) 246,1966 [M+H]⁺ (kalkulált: 246,1965).

1-Benzil-2-(4-fluorfenil)guanidin-hidroklorid (464e)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,99 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,41 – 7,32 (m, 4H), 7,33 – 7,24 (m, 5H), 4,50 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 160,49 (d, *J*

= 242,9 Hz), 155,5, 137,1, 131,6, 128,5, 127,55 (d, $J = 7,6$ Hz), 127,4, 127,3, 116,44 (d, $J = 22,9$ Hz), 44,3; ^{19}F -NMR (471 MHz, DMSO- d_6) δ -117,9; HRMS (ESI) 244,1247 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (kalkulált: 244,1250).

1-(4-Fluorfenil)-2-fenilguanidin-hidroklorid (464f)

^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,34 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 8,00 (s, 2H), 7,41 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,37 – 7,31 (m, 2H), 7,29 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,27 – 7,21 (m, 3H); ^{13}C -NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 160,4 (d, $J = 243,1$ Hz), 154,5, 135,7, 131,9, 129,6, 127,0 (d, $J = 8,6$ Hz), 126,3, 124,2, 116,34 (d, $J = 22,7$ Hz); ^{19}F -NMR (471 MHz, DMSO- d_6) δ -118,2; HRMS (ESI) 230,1089 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (kalkulált: 230,1088).

2-(4-Metoxifenil)-1-(2,4,4-trimetilpentán-2-il)guanidin-hidroklorid (464g)

^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,14 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,18 (s, 2H), 7,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,98 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 1,72 (s, 2H), 1,40 (s, 6H), 1,00 (s, 9H); ^{13}C -NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 158,0, 154,4, 127,9, 127,4, 114,9, 55,4, 55,2, 49,9, 31,4, 31,0, 29,8; HRMS (ESI) 278,2229 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (kalkulált: 278,2232).

1-Ciklohexil-2-(4-metoxifenil)guanidin-hidroklorid (464h)

^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,46 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,41 (s, 2H), 7,12 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,96 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,58 – 3,45 (m, 1H), 1,88 – 1,77 (m, 2H), 1,73 – 1,63 (m, 2H), 1,57 – 1,48 (m, 1H), 1,31 – 1,18 (m, 4H), 1,16 – 1,08 (m, 1H); ^{13}C -NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 157,9, 154,5, 127,8, 127,1, 114,8, 55,4, 49,7, 32,2, 24,8, 24,1; HRMS (ESI) 248,1758 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (kalkulált: 248,1757).

1-Benzil-2-(4-metoxifenil)guanidin-hidroklorid (464i)

^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,76 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,41 – 7,26 (m, 5H), 7,15 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,99 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 4,47 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,75 (s, 3H); ^{13}C -NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 158,1, 155,7, 137,3, 128,6, 127,5, 127,4, 127,3, 127,2, 114,9, 55,5, 44,2; HRMS (ESI) 256,1444 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (kalkulált: 256,1450).

2-(4-Metoxifenil)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)guanidin-hidroklorid (464j)

^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,96 (s, 2H), 7,72 (s, 2H), 7,22 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,97 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,61 (s, 2H), 3,75 (s, 9H), 3,63 (s, 3H); ^{13}C -NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 158,0, 154,8, 153,3, 136,0, 130,9, 127,8, 127,0, 114,8, 103,0, 60,0, 56,0, 55,4; HRMS (ESI) 332,1607 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (kalkulált: 332,1610).

1-(4-Fluorfenil)-2-(4-metoxifenil)guanidin-hidroklorid (464k)

^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,93 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,37 – 7,30 (m, 2H), 7,29 – 7,18 (m, 4H), 6,98 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 3,75 (s, 3H); ^{13}C -NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 160,43 (d, $J = 243,0$ Hz), 158,0, 155,0, 131,8, 127,7, 127,3 (d, $J = 8,6$ Hz), 126,9, 116,32 (d, $J = 22,7$ Hz), 114,8, 55,5; ^{19}F -NMR (471 MHz, DMSO- d_6) δ -118,2; HRMS (ESI) 260,1195 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (kalkulált: 260,1199).

2-(4-Metoxifenil)-1-(4-nitrofenil)guanidin-hidroklorid (464l)

^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,84 (s, 1H), 10,49 (s, 1H), 8,34 (s, 2H), 8,24 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,51 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,26 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,99 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 3,75 (s, 3H); ^{13}C -NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 158,1, 154,0, 143,7, 143,4, 127,7, 126,3, 125,2, 122,5, 114,9, 55,5; HRMS (ESI) 287,1141 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (kalkulált: 287,1144).

2-(*terc*-Butil)-2-(2,4-difluorfenil)guanidin-hidroklorid (464m)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,42 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,51 (s, 2H), 7,45 – 7,37 (m, 2H), 7,19 – 7,11 (m, 1H), 1,36 (s, 9H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161,1 (dd, *J* = 246,5, 11,6 Hz), 157,4 (dd, *J* = 250,2, 13,3 Hz), 154,5, 130,46 (d, *J* = 10,3 Hz), 119,67 (dd, *J* = 12,5, 3,0 Hz), 112,26 (dd, *J* = 22,3, 2,5 Hz), 105,21 (t, *J* = 25,6 Hz), 51,9, 28,6; ¹⁹F-NMR (471 MHz, DMSO-*d*₆) δ -113,0, -119,4; HRMS (ESI) 228,1307 [M+H]⁺ (kalkulált: 228,1312).

2-(*terc*-Butil)-1-metil-1-fenilguanidin-hidroklorid (464n)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,85 (s, 2H), 7,44 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,33 – 7,24 (m, 3H), 6,90 (s, 1H), 3,34 (s, 3H), 1,31 (s, 9H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 155,2, 142,6, 129,8, 127,1, 126,0, 52,8, 40,3, 28,6; HRMS (ESI) 206,1650 [M+H]⁺ (kalkulált: 206,1652).

2-(4-(Trifluormetil)fenil)-1-(2,4,4-trimetilpentán-2-il)guanidin-hidroklorid (464o)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,21 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,84 (s, 2H), 7,73 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,35 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 1,76 (s, 2H), 1,43 (s, 6H), 1,00 (s, 9H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 153,2, 140,9, 126,7 (q, *J* = 4,1 Hz), 125,0 (q, *J* = 34,3 Hz), 124,2 (q, *J* = 271,5 Hz), 122,7, 55,8, 50,1, 31,4, 31,0, 29,5; ¹⁹F-NMR (471 MHz, DMSO-*d*₆) δ -62,9; HRMS (ESI) 316,1998 [M+H]⁺ (kalkulált: 316,1995).

2-(3-Jódfenil)-1-(2,4,4-trimetilpentán-2-il)guanidin-hidroklorid (464p)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,78 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,75 – 7,39 (m, 4H), 7,16 (s, 2H), 1,71 (s, 2H), 1,38 (s, 6H), 0,97 (s, 9H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 153,5, 137,9, 134,3, 131,9, 131,5, 123,1, 95,2, 55,6, 50,2, 31,4, 31,0, 29,5; HRMS (ESI) 374,1089 [M+H]⁺ (kalkulált: 374,1088).

1-Ciklohexil-2-(4-metil-3-nitrofenil)guanidin-hidroklorid (464q)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,22 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,97 (s, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,73 – 3,53 (m, 1H), 1,89 – 1,80 (m, 2H), 1,73 – 1,64 (m, 2H), 1,57 – 1,50 (m, 1H), 1,35 – 1,19 (m, 4H), 1,18 – 1,09 (m, 1H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 153,9, 149,0, 135,2, 133,8, 50,1, 32,1, 24,8, 24,0, 19,1; ¹H-NMR (500 MHz, MeOD-*d*₄) δ 7,88 (s, 1H), 7,54 – 7,44 (m, 2H), 3,62 – 3,46 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,04 – 1,96 (m, 2H), 1,85 – 1,76 (m, 2H), 1,70 – 1,61 (m, 1H), 1,49 – 1,31 (m, 4H), 1,29 – 1,18 (m, 1H); ¹³C-NMR (126 MHz, MeOD-*d*₄) δ 153,9, 149,2, 134,1, 133,6, 50,8, 31,8, 24,4, 23,9, 18,1; HRMS (ESI) 277,1662 [M+H]⁺ (kalkulált: 277,1659).

1-Benzil-2-(4-(dimetilamino)fenil)guanidin-hidroklorid (464r)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,97 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,78 (s, 2H), 7,41 – 7,12 (m, 9H), 4,49 (s, 2H), 2,97 (s, 6H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 155,3, 137,1, 128,6, 127,5, 127,3, 125,8, 44,4; ¹H-NMR (500 MHz, MeOD-*d*₄) δ 7,74 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,43 – 7,37 (m, 4H), 7,37 – 7,30 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,28 (s, 6H); ¹³C-NMR (126 MHz, MeOD-*d*₄) δ 155,0, 140,9, 135,5, 128,2, 127,3, 126,7, 125,9, 121,2, 45,0, 44,7; HRMS (ESI) 269,1764 [M+H]⁺ (kalkulált: 269,1761).

1-(4-Metoxifenil)-2-fenilguanidin-hidroklorid (464s)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,10 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,40 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,30 – 7,16 (m, 5H), 6,97 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 158,0, 154,6, 135,7, 129,6, 127,8, 126,7, 126,2, 124,2, 114,8, 55,5; HRMS (ESI) 242,1289 [M+H]⁺ (kalkulált: 242,1288).

2-Fenil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)guanidin-hidroklorid (464t)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,20 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 7,92 (s, 2H), 7,42 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,30 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,26 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,63 (s, 2H), 3,75 (s, 6H), 3,64 (s, 3H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 154,3, 153,3, 136,0, 135,6, 130,9, 129,6, 126,3, 124,3, 102,8, 60,1, 56,0; HRMS (ESI) 302,1502 [M+H]⁺ (kalkulált: 302,1499).

2-(4-Cianofenil)-1-(4-fluorfenil)guanidin-hidroklorid (464u)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,64 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 8,34 (s, 2H), 7,86 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,41 – 7,33 (m, 2H), 7,32 – 7,22 (m, 2H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 160,4 (d, *J* = 243,4 Hz), 153,9, 141,1, 133,7, 131,7, 126,7 (d, *J* = 8,7 Hz), 123,1, 118,7, 116,4 (d, *J* = 22,8 Hz), 107,2; ¹⁹F-NMR (471 MHz, DMSO-*d*₆) δ -117,9; HRMS (ESI) 255,1044 [M+H]⁺ (kalkulált: 255,1041).

1-(4-Nitrofenil)-2-fenilguanidin-hidroklorid (464v)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,03 (s, 1H), 10,79 (s, 1H), 8,56 (s, 2H), 8,24 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,42 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,32 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,26 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 153,6, 143,7, 143,4, 135,6, 129,6, 126,4, 125,2, 123,7, 122,4; HRMS (ESI) 257,1035 [M+H]⁺ (kalkulált: 257,1033).

***N*¹-(*N*-(*terc*-Butil)-*N'*-izobutylkarbamimidóil)-*N*²-izobutylftálamid (466a)**

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,70 – 10,00 (két br s, 1H), 8,01 – 7,92 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,40 – 7,32 (m, 2H), 7,28 – 7,21 (m, 1H), 6,63 – 5,39 (két br s, 1H), 3,07 (br s, 2H), 2,96 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 1,87 – 1,72 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,94 – 0,81 (m, 12H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 169,7, 139,1, 138,2, 128,8, 128,5, 128,2, 127,6, 48,0, 46,7, 29,4, 28,0, 20,4, 20,0; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,81 – 7,74 (m, 1H), 7,63 – 7,56 (m, 1H), 7,41 – 7,33 (m, 2H), 3,22 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,99 – 2,79 (m, 1H), 1,95 – 1,78 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 0,99 (s, 6H), 0,96 – 0,91 (m, 6H); ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 178,4, 169,6, 138,8, 135,3, 128,7, 128,6, 128,4, 128,2, 48,3, 47,0, 29,4, 27,9, 19,9; ¹H-NMR (500 MHz, acetone-*d*₆) δ 10,91 – 10,32 (két br s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,52 – 7,42 (m, 2H), 7,41 – 7,33 (m, 2H), 5,95 – 5,19 (két br s, 1H), 3,40 – 3,00 (m, 2H), 3,15 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 1,97 – 1,85 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,00 – 0,91 (m, 12H); ¹³C-NMR (126 MHz, acetone-*d*₆) δ 177,4, 168,9, 139,3, 136,9, 128,2, 128,1, 127,9, 127,8, 47,9, 46,7, 28,0, 19,4, 19,2; HRMS (ESI) 375,2755 [M+H]⁺ (kalkulált: 375,2760).

2-(*terc*-Butil)-1-izobutylguanidin-hidroklorid (467a)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,78 (s, 1H), 7,58 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,28 (s, 2H), 2,97 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 1,74 (m, *J* = 6,7 Hz, 1H), 1,30 (s, 9H), 0,87 (s, 3H), 0,86 (s, 3H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 155,1, 51,1, 48,2, 28,9, 27,7, 19,8; HRMS (ESI) 172,1809 [M+H]⁺ (kalkulált: 172,1814).

2-(*terc*-Butil)-1-(5-hidroxipentil)guanidin-hidroklorid (467b)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,53 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,23 (s, 2H), 3,40 – 3,31 (m, 2H), 3,15 – 3,06 (m, 2H), 1,47 – 1,35 (m, 4H), 1,28 (s, 9H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 154,9, 60,5, 51,1, 41,0, 32,0, 28,9, 28,3, 22,6; ¹H-NMR (500 MHz, MeOD-*d*₄) δ 3,57 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,21 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,67 – 1,51 (m, 4H), 1,49 – 1,40 (m, 2H), 1,40 (s, 9H); HRMS (ESI) 202,1910 [M+H]⁺ (kalkulált: 202,1919).

1-Fenetil-2-(2,4,4-trimetilpentán-2-il)guanidin-hidroklorid (467c)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,75 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,30 – 7,25 (m, 4H), 7,23 – 7,17 (m, 1H), 3,41 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,77 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,63 (s, 2H), 1,30 (s,

6H), 0,93 (s, 9H); ^{13}C -NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 154,8, 138,4, 128,9, 128,3, 126,4, 54,8, 50,0, 42,4, 34,7, 31,3, 31,0, 29,9; HRMS (ESI) 276,2437 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (kalkulált: 276,2440).

***terc*-Butil (4-(2-(2,4,4-trimetilpentán-2-il)guanidino)-butil)-karbamát-hidroklorid (467d)**

^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,60 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,19 (s, 2H), 6,80 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 3,12 (q, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,89 (q, $J = 6,1$ Hz, 2H), 1,65 (s, 2H), 1,44 – 1,37 (m, 4H), 1,35 (s, 9H), 1,33 (s, 6H), 0,94 (s, 9H); ^{13}C -NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 155,6, 154,8, 77,4, 54,7, 49,8, 40,7, 31,3, 31,0, 30,0, 28,3, 26,7, 26,1; HRMS (ESI) 343,3070 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (kalkulált: 343,3073).

2-Ciklohexil-1-(prop-2-in-1-il)guanidin-hidroklorid (467e)

^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,94 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 4,04 (dd, $J = 6,1, 2,7$ Hz, 2H), 3,47 – 3,39 (m, 1H), 3,37 (s, 1H), 1,81 – 1,73 (m, 2H), 1,71 – 1,59 (m, 2H), 1,58 – 1,45 (m, 1H), 1,35 – 1,02 (m, 5H); ^{13}C -NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 155,0, 79,3, 74,86, 49,6, 32,2, 30,6, 24,8, 24,0; HRMS (ESI) 180,1498 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (kalkulált: 180,1501).

1-(*terc*-Butil)-2-ciklohexilguanidin-hidroklorid (467f)

^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,63 (s, 1H), 7,58 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,26 (s, 2H), 3,58 – 3,44 (m, 1H), 1,79 – 1,71 (m, 2H), 1,70 – 1,61 (m, 2H), 1,54 – 1,46 (m, 1H), 1,29 (s, 9H), 1,26 – 1,07 (m, 5H); ^{13}C -NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 154,1, 51,2, 49,2, 32,2, 28,9, 24,9, 23,9; HRMS (ESI) 198,1961 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (kalkulált: 198,1970).

2-Benzil-1-ciklohexilguanidin-hidroklorid (467g)

^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,21 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,62 (s, 2H), 7,34 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,30 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,26 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,42 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,55 – 3,45 (m, 1H), 1,81 – 1,72 (m, 2H), 1,70 – 1,61 (m, 2H), 1,55 – 1,46 (m, 1H), 1,34 – 1,04 (m, 5H); ^{13}C -NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 155,1, 137,5, 128,5, 127,3, 127,1, 49,4, 43,9, 32,3, 24,9, 24,0; HRMS (ESI) 232,1806 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (kalkulált: 232,1814).

(*R*)-2-Benzil-1-(1-feniletil)guanidin-hidroklorid (467h)

^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,48 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,26 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,38 – 7,30 (m, 4H), 7,32 – 7,21 (m, 4H), 7,20 – 7,13 (m, 2H), 4,93 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 4,50 – 4,31 (m, 2H), 1,40 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); ^{13}C -NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 155,6, 143,0, 137,3, 128,5, 128,4, 127,3, 127,2, 127,0, 125,9, 50,4, 43,9, 23,3; HRMS (ESI) 254,1653 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (kalkulált: 254,1652).

4-((3-Oxoizindolin-1-ilidén)amino)fenil (4-fluorfenil)-karbamát (471)

^1H -NMR (500 MHz, acetone- d_6) δ 9,96 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,86 – 7,80 (m, 2H), 7,77 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,67 – 7,61 (m, 2H), 7,20 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,15 – 7,06 (m, 4H); ^{13}C -NMR (126 MHz, acetone- d_6) δ 168,0, 158,3 (d, $J = 240,1$ Hz), 151,6, 149,1, 147,2, 145,4, 136,3, 134,7, 132,9, 131,8, 131,2, 122,3, 122,3, 122,0, 121,7, 121,6, 120,0, 114,9 (d, $J = 22,8$ Hz); HRMS (ESI) 376,1096 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (kalkulált: 376,1097).