

Doktori értekezés

Aminokinazolin és aminopirimidin vegyületek előállítása szilárd hordozón

Wéber Csaba

Témavezető: Dr. Greiner István

Richter Gedeon Rt.

Kémiai és Biológiai Kutatási és Fejlesztési Főosztály

Konzulens: Dr. Wölfling János

Szegedi Tudományegyetem
Szerves Kémiai Tanszék

Szeged, 2004

Tartalomjegyzék

1	<u>BEVEZETÉS</u>	1
1.1	<u>Általános bevezetés</u>	1
1.2	<u>A kombinatorikus kémia és a modern gyógyszerkutatás kapcsolata</u>	1
1.3	<u>A kombinatorikus kémia és a szintetikus szerves kémia kapcsolata</u>	2
1.4	<u>A kombinatorikus kémia rövid története</u>	3
1.5	<u>A technika és az alkalmazási terület kiválasztása</u>	4
1.5.1	<u>A szintézismódszer kiválasztása</u>	4
1.5.2	<u>Az alkalmazási terület kiválasztása</u>	4
2	<u>IRODALMI ÁTTEKINTÉS</u>	6
2.1	<u>Kombinatorikus kémia – szilárdfázisú szintézisek</u>	6
2.1.1	<u>Bevezetés</u>	6
2.1.2	<u>A szilárdfázisú technika előnyei</u>	6
2.1.3	<u>A szilárdfázisú technika hátrányai</u>	7
2.1.4	<u>A szilárd hordozók főbb típusai</u>	8
2.1.4.1	<u>A makropórusos gyanták főbb jellemzői</u>	9
2.1.4.2	<u>A mikropórusos gyanták rövid áttekintése</u>	9
2.1.4.3	<u>Hibrid gyanták</u>	9
2.1.4.4	<u>Nem-polisztirol alapú szilárd hordozók</u>	10
2.1.5	<u>A fontosabb kapcsolóelemek és kapcsolási stratégiák áttekintése</u>	11
2.2	<u>Az aminokinazolinok és aminopirimidinek biológiai jelentősége</u>	13
2.2.1	<u>Az aminokinazolinok biológiai jelentősége</u>	13
2.2.2	<u>Az aminopirimidinek biológiai jelentősége</u>	14
2.3	<u>Aminopirimidinek és aminokinazolinok szintéziseinek áttekintése</u>	14
2.3.1	<u>Aminopirimidinek szintézise oldatfázisban</u>	15
2.3.1.1	<u>Bevezetés</u>	15
2.3.1.2	<u>Aminopirimidinek előállítása ciklokondenzációs és cikloaddíciós reakciókkal</u>	15
2.3.1.3	<u>Aminopirimidinek szintézise aromás nukleofil szubsztitúciós reakciókkal</u>	16
2.3.1.3.1	<u>Halogénezett pirimidinek reakciója aminokkal</u>	16
2.3.1.3.2	<u>2,4,6-Triklórpirimidin reakciói aminokkal - a regioszelektivitás kérdése.</u>	17
2.3.1.3.3	<u>Aminopirimidinek előállítása nem-halogénezett pirimidinszármazékokból</u>	18

2.3.1.4	Összefoglalás	19
2.3.2	Aminopirimidinek szintézise szilárd hordozón	19
2.3.2.1	Összefoglalás	23
2.3.3	2-Aminokinazolinok oldatfázisú szintézise	23
2.3.3.1	Összefoglalás	25
2.3.4	2-Aminokinazolinok szintézise szilárd hordozón	25
2.3.4.1	Összefoglalás	29
3	CÉLKITŰZÉSEK	30
3.1	Általános célkitűzések	30
3.2	Részletes célkitűzések	30
4	EREDMÉNYEK	33
4.1	Aminopirimidinek szilárdfázisú szintézise és protonálódásának vizsgálata	33
4.1.1	Aminopirimidinek szintézise szilárd hordozón	33
4.1.1.1	Bevezetés	33
4.1.1.2	Eredmények	34
4.1.1.3	Összefoglalás	39
4.1.2	Aminopirimidinek protonálódásának vizsgálata	40
4.1.2.1	Bevezetés	40
4.1.2.2	2-Klór-1,1-bisz(2,4,6-triaminopirimidin-5-il)etén (134, 33. ábra, 42. oldal) előállítása	41
4.1.2.2.1	Egy új reakció megfigyelése	41
4.1.2.2.2	Szerkezetigazolás	41
4.1.2.2.3	A reakció jelentősége	43
4.1.2.2.4	Egy lehetséges reakciómechanizmus	43
4.1.2.2.5	A C(5)-protonálódás egy lehetséges magyarázata	44
4.1.2.3	A 2,4,6-trisz(dimetilamino)pirimidin protonálódásának vizsgálata	45
4.1.2.3.1	Bevezetés	45
4.1.2.3.2	A C(5)- és N(1)-protonált szerkezetek vizsgálata NMR spektroszkópiával	45
4.1.2.3.3	A C(5)- és N(1)-protonált formák pK_a értékeinek a meghatározása	47
4.1.2.4	A szubsztituensek hatása az aminopirimidinek C(5)-protonálódására	51
4.1.2.5	Összefoglalás	54
4.1.3	Összefoglalás	54
4.2	Aminokinazolin-származékok szintézise szilárd hordozón	54
4.2.1	Bevezetés	54

4.2.2	<u>2-Amino-4(3<i>H</i>)-kinazonon-vázis vegyületek szilárdfázisú szintézise 2,4-diklórkinazolin és amin építőelem vegyülettárak felhasználásával.</u>	58
4.2.3	<u>2-Amino-6-alkoxi-4(3<i>H</i>)-kinazononok szintézise Mitsunobu-reakcióval</u>	63
4.2.4	<u>2,6(7)-Diamino-4(3<i>H</i>)-kinazononok szintézise Hartwig-Buchwald-reakcióval</u>	66
4.2.5	<u>2-Amino-4-alkoxikinazolinok szintézise többfunkciós hasítással</u>	70
4.2.6	<u>2,4-Diamino-6-hidroxikinazolinok szintézise</u>	71
4.2.7	<u>Összefoglalás</u>	73
5	<u>KÍSÉRLETI RÉSZ</u>	75
5.1	<u>Általános kísérleti rész</u>	75
5.2	<u>Részletes kísérleti rész</u>	77
5.2.1	<u>Aminopirimidinek szintézise szilárd hordozón</u>	77
5.2.2	<u>Aminopirimidinek protonálódásának vizsgálata</u>	79
5.2.3	<u>Aminokinazolinok szintézise szilárd hordozón</u>	84
6	<u>ÖSSZEFOGLALÁS</u>	95
7	<u>SUMMARY</u>	98
8	<u>MELLÉKLETEK</u>	1
8.1	<u>Az előállított vegyületek spektroszkópiás és kromatográfiás jellemzése</u>	1
8.1.1	<u>Aminopirimidinek szintézise szilárd hordozón</u>	1
8.1.2	<u>Aminopirimidinek protonálódásának vizsgálata</u>	7
8.1.3	<u>Aminokinazolinok szintézise szilárd hordozón</u>	10
8.2	<u>Rövidítések</u>	24
9	<u>IRODALOMJEGYZÉK</u>	I

1 Bevezetés

1.1 Általános bevezetés

A kilencvenes években az originális gyógyszerkutatásban bekövetkező - a kutatási és fejlesztési folyamat hatékonyságának a növelését célzó - változások hatására a Richter Gedeon Rt. is átdolgozta kutatási stratégiáját. Ennek a vállalatunk életében bekövetkező változási és egyben fejlődési folyamatnak fontos eleme volt a kombinatorikus kémiai módszerek alkalmazásának bevezetése cégünknel. Az erre irányuló erőfeszítések eredményeképpen született meg jelen dolgozat. Igyekeztem az elvégzett munka megítélésem szerint kémiai szempontból újdonságértékű és kémiai szerkezeteket tekintve egységes részét összefoglalni. Az aminokinazolin és aminopirimidin vegyülettárak előállítására kidolgozott új, szilárdfázisú eljárások bemutatásával, valamint az aminopirimidinek protonálódásával kapcsolatos megfigyeléseink ismertetésével, remélem, sikerül újabb példával szolgálni az originális gyógyszerkutatás és a szintetikus szerves kémia, mint tudomány közti szoros, kölcsönös kapcsolatra.

1.2 A kombinatorikus kémia és a modern gyógyszerkutatás kapcsolata

A modern gyógyszerkutatás feladata minél rövidebb idő alatt olyan klinikai jelölt molekulákat előállítani, melyeknél a lehető legnagyobb az esély arra, hogy a klinikai vizsgálatok későbbi fázisaiban is megfeleljenek az egyre szigorodó követelményeknek. Az ehhez szükséges állandó fejlődési folyamatban fontos mérföldkönek tekinthető egy új technológia, a kombinatorikus kémia kialakulása.

A gyógyszerkutatás folyamata jelentős változásokon ment át az elmúlt évtized során. A számítógépes molekulatervezés fejlődése, a nagy áteresztőképességű biológiai tesztek és a nagyszámú vegyület egyidejű előállítását lehetővé tevő kombinatorikus módszerek megjelenése hatékonyabbá tette a folyamatot és lerövidítette a klinikai vizsgálatokra kiválasztott molekulák megtalálásához szükséges időt.¹ Az egyes területek egymással szoros összefüggésben fejlődtek. A molekuláris

biológia újabb eredményei és az automatizálás egyre magasabb színvonala a kilencvenes évek elejére nagy áteresztőképességű biológiai tesztek megjelenéséhez vezetett, mely olyan mértékben növelte meg a gyógyszeryszerű molekulák iránti igényt, melyet a klasszikus szintézismódszerekkel már nem lehetett kielégíteni. Ez a gyógyszeryszerű molekulák iránti megnövekedett kereslet vezetett egy új, a klasszikus szintetikus eljárásoknál termelékenyebb technológia, a kombinatorikus kémia kialakulásához. Később más tudományágak, az anyagtudomány² és a katalizátorkutatás³ is alkalmazni kezdte az új, kombinatorikus módszert.

A kombinatorikus kémia lényegét tekintve hasonló szerkezetű reaktív kémiai építőelemek változatos összekapcsolását jelenti nagyszámú vegyület gyors előállítása céljából.⁴

A gyógyszerkutatásban alkalmazott kombinatorikus kémiai megközelítésnek két fő változata terjedt el, az oldat- és a szilárdfázisú szintézis. Az oldott polimereken végzett folyadékfázisú módszerek jelentősége a szakirodalom tanúsága szerint elmarad a két fő irányhoz képest. Egy másik felosztás szerint beszélhetünk molekulaelegyek előállítását célzó keverék szintézisekről és egyedi molekulák előállításával foglalkozó párhuzamos szintézisekről.

A gyógyszerkutatás folyamatában betöltött szerepét illetően a kombinatorikus kémia egyik fő területe, a főleg nagy tagszámú vegyülettárak előállítása jelzőmolekula (hit) keresés céljából, míg a másik fő irányvonal a már bizonyítottan biológiai hatással rendelkező vezérmolekula szerkezetének az optimalizálása (lead optimization) kisebb, fókuszált vegyülettárak előállításával.

A kombinatorikus kémia hatékonyságát a gyógyszerkutatásban számos ezzel a módszerrel talált gyógyszerjelölt molekula bizonyítja.^{5,6,7}

1.3 A kombinatorikus kémia és a szintetikus szerves kémia kapcsolata

A szakirodalomban elfogadott álláspont szerint a kombinatorikus kémia egy új technológiának tekinthető. Céljából eredően elsősorban felhasználója és csak másodsorban gyarapítója a klasszikus szerves kémiai irodalomnak. Ahhoz, hogy ez a technológia igazán hatékonyan működni tudjon, a szerves kémia egyes ágainak, elsősorban a szilárdfázisú kémiának a fejlődésére volt szükség. Az ezen a területen elért új eredményeket (újabb és újabb szilárd hordozóhoz kötött reagensek és

katalizátorok) azonban nem csak a kombinatorikus kémia, hanem a szerves kémia különböző ágai is felhasználják.

Vegyülettárak automatizált úton történő előállításához számos esetben új szintézisutakat kell kidolgozni, melyeket gyakran egyedi vegyületek előállítása esetén is érdemes alkalmazni.

Nagyszámú vegyület automatikus előállítását megelőzően szükség van a reagensek és a kiindulási anyagok reaktivitásának tanulmányozására. Az ezen a téren kapott váratlan eredmények értelmezése esetenként újabb kutatások alapjául szolgálhat.

1.4 A kombinatorikus kémia rövid története

Az első vegyülettárak szintéziséről szóló publikációk a nyolcvanas évek közepén láttak napvilágot és a szilárdfázisú peptid- és oligonukleotid-szintézisek területéről kerültek ki.^{8,9,10} Ezekben a közleményekben már funkcionális polipropilén tűk, valamint polipropilén hálókba helyezett szilárd hordozók használatával tették lehetővé több anyag párhuzamos szintézisét. Hatékonyságát tekintve forradalmi volt a Furka és munkatársai által a nyolcvanas években kidolgozott „osztásos-keveréses” eljárás (portioning-mixing procedure), melyet először peptidelegy vegyülettárak szintézisére használtak.^{11,12}

A kilencvenes évek elejétől robbanásszerű fejlődésnek indult a nem-peptid és nem-oligonukleotid gyógyszereszerű molekulákból álló vegyülettárak előállítása. Szintén jelentősen megnövekedett a kismolekulák szilárd hordozón történő szintézisével, a keverék vegyülettárak visszafejtésével, valamint az előállított vegyülettárakat alkotó molekulák különbözőségének (diverzitásának) jellemzésével foglalkozó publikációk száma is. A kilencvenes évek második felétől az oldatfázisú szintézisek is egyre nagyobb teret nyertek, megjelentek az első oldott polimer hordozókon végzett reakciókról szóló közlemények.¹³ A vegyületek szerkezetileg egyre szélesebb körének előállítása vált lehetővé az új, kombinatorikus módszerekkel. A párhuzamosítható és automatizálható reakciók körét jelentősen tovább növelte az oldatfázisú reakciókban használható, szilárd hordozóhoz kötött reagensek és katalizátorok széles körű elterjedése.

A kilencvenes évek végére a kombinatorikus kémiai publikációk megnövekedett száma több új folyóirat megalakulásához vezetett, melyek közül az

elsősorban szilárdfázisú szintézisekkel foglalkozó Journal of Combinatorial Chemistry és a főleg kombinatorikus kémiai módszereket és eljárásokat közlétező Combinatorial Chemistry and High Throughput Screening a legrangosabb szerves és gyógyszerkémiai folyóiratok közé emelkedett.

1.5 A technika és az alkalmazási terület kiválasztása

1.5.1 A szintézismódszer kiválasztása

A szilárdfázisú szintéziseknek a **2.1.2.** fejezetben (6. oldal) említett előnyei valamint a **2.1.3** fejezetben (7. oldal) tárgyalt hátrányai, illetve e tényezőknek a szakirodalomban 1998-ig, a tulajdonképpeni kémiai munka kezdetéig való figyelembevétele alapján a szilárdfázisú technika alkalmazása megfelelőbbnek tűnt céljainknak, mint az oldatfázisú. Elsősorban a könnyű automatizálhatóság, a többlépéses szintézisek kivitelezésének lehetősége és a szilárdfázisú szakirodalom dinamikus fejlődése voltak a döntő érvek a szilárd hordozós reakciók alkalmazása mellett. A visszafejtési eljárás hosszadalmassága és a keverékek biológiai hatékonyságának a meghatározása során esetenként zavart okozó szinergista hatás elkerülése érdekében a többkomponensű keverékek szintézise helyett egyedi molekulákat eredményező, párhuzamos szintézismódszer alkalmazása mellett döntöttünk.

1.5.2 Az alkalmazási terület kiválasztása

Az első, a dolgozat tárgyát képező vegyülettárak előállítása még nem abból a célból történt, hogy adott hatásterületeken biológiailag aktív molekulák szerkezetét optimalizáljuk. Megfelelő tapasztalat hiányában, a „tanuló” időszakban ez a különböző témák egyes fázisaira rendelkezésre álló rendkívül szűk határidők betartása miatt is túl nehéz feladat lett volna. Helyette olyan kisebb vegyülettárak előállítását tűztük ki célul, melyek a vállalat molekulabankjának értékes részévé válhatnak. Az előállítandó vegyülettárak kiválasztásánál a következő szempontokat vettük figyelembe:

1. A vegyülettár elemei lehetőleg feleljenek meg az általános „gyógyszerszerű” molekula kritériumainak.

2. A könyvtár elemeinek túlnyomó többsége új, még le nem írt molekula legyen.
3. Természetesen további előnyt jelentett az előállítandó szerkezetek kiválasztásánál az adott struktúrával kapcsolatban a szakirodalomban fellelhető minél szélesebb körű biológiai hatás.
4. A vegyületcsoport az előzetes irodalmi áttekintés alapján tűnjön alkalmasnak új eljárásokon alapuló automatizálható szilárdfázisú szintézisre.
5. Az előállítandó vegyülettárhoz szükséges építőelemek minél szélesebb választéka legyen kereskedelmileg hozzáférhető.

A fenti kritériumokat figyelembe véve az aminokinazolin- és aminopirimidin-vázis vegyületek egyes csoportjai megfeleltek céljainknak.

Választásunk alapjául az a szakirodalomból már ismert tény szolgált, miszerint a 2,4-diklórkinazolin és a 4,6-diklórpirimidin egyes származékaiban a halogének nukleofil reagensekkel történő egymást követő szubsztitúciója regioszelektíven is végrehajtható. Megítélésünk szerint ez a regioszelektív nukleofil szubsztitúciós reakció lehetőséget biztosíthat 2,4-helyzetben szubsztituált kinazolinokból és 4,6-helyzetben szubsztituált pirimidinekből álló vegyülettárak előállítására. Mivel az aminok a kereskedelemben a legnagyobb számban hozzáférhető nukleofil reagensek közé tartoznak, különösen vonzóak tűnt 2-aminokinazolinokat és 4,6-diaminopirimidineket tartalmazó vegyülettárak szintézise.

2 Irodalmi áttekintés

2.1 Kombinatorikus kémia – szilárdfázisú szintézisek

2.1.1 Bevezetés

A szilárd hordozókon végrehajtott reakciók ötlete és az ötlet első sikeres alkalmazása peptidek és oligonukleotidok szintézisére Merrifield nevéhez fűződik.¹⁴ Habár a módszer elsősorban a peptidek és oligonukleotidok szintézise révén vált igazán népszerűvé, az eljárást már a hetvenes években sikerrel alkalmazták nem-peptid és nem-oligonukleotid vegyületek előállítására is.^{15,16,17}

Az eljárás lényege, hogy az előállítani kívánt molekula prekursorát megfelelő kapcsolóelemen keresztül polimerhez kötjük, ezáltal lehetővé téve, hogy a kívánt reakció teljes lejátszódása után a gyantaszemcsékhez kapcsolt terméket a reagensektől és az oldódó melléktermékektől egy egyszerű szűrési művelettel elválasszuk. Alapvető követelmény, hogy a kapcsolóelemhez fűződő kötés az alkalmazott reakciókörülmények között stabil legyen, a szintézis végén viszont a molekula többi részének sérülése nélkül szelektíven lehessen elhasítani.

2.1.2 A szilárdfázisú technika előnyei

Az eljárás előnye az oldatfázisú szintézisekhez képest, hogy a reagensek feleslegben való alkalmazása nem nehezíti meg a termék tisztítását, mivel azok egyszerű mosási művelettel eltávolíthatóak.

További előny az oldatfázisú szintézisekkel szemben, hogy kis kapacitású szilárd hordozók esetén a gyantához kötött molekulák térben távol esnek egymástól, ezáltal az egymással való reakciók esélye jelentősen lecsökken. Ez a hatás teszi lehetővé, hogy esetenként két azonos funkciós csoportot tartalmazó vegyület az egyik funkciós csoport védelme nélkül is szelektíven a kapcsolóelemhez köthető vagy a szilárd hordozón lévő reaktív funkciós csoporttal szelektíven reagáltatható.

Szintén előnyként említhető, hogy kis anyagmennyiségek esetén is jó termelésekre számíthatunk. Ez annak a következménye, hogy a termék, illetve a prekursorok kémiaiilag a polimerhez vannak kapcsolva, ezáltal az egyes lépések során anyagvesztéssel nem kell számolnunk.

A kombinatorikus kémiai alkalmazások szempontjából a szilárd hordozón végrehajtott reakciók legfőbb előnye a könnyű automatizálhatóság. A feldolgozási eljárás az esetek többségében egyszerű mosási és szűrési műveletekre egyszerűsödik, mely már egyszerű folyadékkezelő automatákkal is kivitelezhető. Az első automata szintetizátorok szilárdfázisú reakciókra lettek kifejlesztve.

2.1.3 A szilárdfázisú technika hátrányai

A szilárdfázisú szintézisek legfőbb hátránya az oldatban kivitelezett reakciókkal szemben, hogy külön időt és energiát igényel az oldatfázisú reakciók szilárd hordozós szintézisre való átültetése. A kombinatorikus kémia fejlődésével azonban jelentős előrelépés történt ezen a területen. A reakciók szilárd hordozón történő kivitelezésének ugyanis egyik kulcskérdése a megfelelő kapcsolóelem kiválasztása. Ezt a folyamatot jelentősen meggyorsítja, hogy napjainkban már a kapcsolóelemmel ellátott szilárd hordozók egyre több fajtája kapható kereskedelmi forgalomban.

Szintén a módszer előnytelen jellemzőjeként említhetjük az oldatfázisú szintézisekhez képest megnövekedett reakcióidőket. Ezt a hátrányt azonban, legalábbis részben, ellensúlyozni lehet a nagyobb reagensfelesleg használataival.

A szilárdfázisú reakciók alkalmazását a technika elterjedésének kezdeti időszakában jelentős mértékben korlátozta az alkalmazható oldószerek köre. Mivel az első szilárd hordozók funkciós csoportokkal ellátott polisztirol gyanták voltak, csak olyan oldószereket lehetett használni, melyekben a gyanta elegendő mértékben megduzzadt ahhoz, hogy a funkciós csoportok a reagensek számára hozzáférhetővé váljanak. Napjainkban, a polietilén-glikol hosszabbító molekuláriszerekkel ellátott szilárd hordozók, a makropórusos gyanták, a poliakrilamid, polietilén-glikol és szervetlen alapú gyanták elterjedésével ez a hátrány jelentősen csökkent a jelentőségéből.

A szilárdfázisú reakciók további hátrányaként említhető, hogy a reakciók követése, analitikája nehezebben oldható meg, mint oldatfázisú reakciók esetén.

Habár ezen a területen is jelentős előrelépés történt az elmúlt évek során (MAS NMR¹⁸, FTIR¹⁹, MALDI-TOF MS²⁰), esetenként még ma is csak elemanalízissel vagy az intermediér gyantáról történő lehasításával és azt követő vizsgálatával kaphatunk információt a reakciók lefolyásáról.

Mivel a nem-peptid és nem-oligonukleotid molekulák szilárdfázisú szintézise alig tíz éve került igazán az érdeklődés középpontjába, a szilárd hordozón végrehajtott reakciók köre és a róluk szóló irodalom jelentősen szűkebb, mint az oldatfázisúaké. Ez az irodalomban fellelhető tudásbázis azonban dinamikusan fejlődik, ezáltal tovább könnyítve az újabb és újabb reakciók szilárd hordozón való használatának a kidolgozását.

2.1.4 A szilárd hordozók főbb típusai

A kombinatorikus kémia kialakulásával a kilencvenes évek elejétől a szilárdfázisú szintézisek népszerűsége jelentősen megnövekedett. Ennek a fokozott érdeklődésnek az eredményeképpen újabb és újabb reakciókat próbáltak ki szilárd hordozókon is. Habár az eredetileg használt, 1-2% keresztkötést tartalmazó polisztirol gyanta felhasználási köre elsősorban duzzadási tulajdonságai miatt elég korlátozott, még napjainkban is ez a kombinatorikus szintézisekben egyik leggyakrabban használt szilárd hordozó.

A szilárd hordozók egyik legfontosabb tulajdonsága a gyanta vázát alkotó polimer kémiai szerkezete, mely döntő hatással van a duzzadási jellemzőkre. Szintén fontos jellemző a kapcsolóelemet a polimerrel összekötő „távolságtartó” (spacer), melynek hosszával a funkciós csoportok hozzáférhetőségét, polaritásával pedig a gyanta duzzadási jellemzőit lehet befolyásolni.²¹ Szilárd hordozókkal végzett munka során szükség van a kapacitás ismeretére, mely az egységnyi tömegű gyantán lévő, kapcsolásra alkalmas funkciós csoportok mennyiségét jelenti mmol/g-ban kifejezve. A keresztkötések száma szintén a gyanta duzzadási tulajdonságait és a funkciós csoportok hozzáférhetőségét döntően befolyásoló paraméter.²² Esetenként hasznos lehet a szemcseméret és a gyanta stabilitási tulajdonságainak az ismerete is.

A keresztkötések mennyisége alapján a szilárd hordozókat sok keresztkötést (>5%) tartalmazó makropórusos gyantákra²³ és általában 1-2% keresztkötés tartalmú mikropórusos gyantákra oszthatjuk.²⁴

2.1.4.1 A makropórusos gyanták főbb jellemzői

A makropórusos gyanták legfontosabb tulajdonsága, hogy a sok keresztkötést tartalmazó régiók nem duzzadnak meg oldószer hatására, viszont a pórusok nagysága lehetővé teszi, hogy bármilyen polaritású oldószer, akár víz is hozzáférjen a pórusok felületén lévő funkciós csoportokhoz.²⁵ Előnyük, hogy szinte mindenféle oldószerben használhatók, és az oldószeres és velük együtt a reagensek kimosása gyorsabb és kevesebb oldószert kívánó művelet, mint a mikropórusos gyantáknál. Hátrányukként említhető, hogy általában (a nagy számú keresztkötést tartalmazó régió gyenge duzzadási tulajdonsága miatt) alacsony kapacitásúak, továbbá az a tény, hogy napjainkban még kevesebb fajta kapcsolóelemmel ellátott fajtájuk kapható kereskedelemben, mint a mikropórusos gyanták esetében. Az oldatfázisú szintézisekben viszont egyre elterjedtebbek mint reagensek,²⁶ katalizátorok hordozói²⁷ és mint megfelelő funkciós csoporttal ellátott halászó gyanták.^{28,29} A makropórusos gyanták ioncserélő gyantákként való alkalmazása időben jóval megelőzte kombinatorikus kémiai felhasználásukat.

2.1.4.2 A mikropórusos gyanták rövid áttekintése

A mikropórusos gyantákat duzzadási tulajdonságukat befolyásoló két legfontosabb paraméter, a keresztkötéseket kialakító molekulák és a távolságtartó (spacer) molekulák kémiai szerkezete alapján osztályozhatjuk. Említést érdemel, hogy a keresztkötések pontos száma a makropórusos gyantákkal ellentétben itt döntő hatással van a duzzadási tulajdonságokra.

A mikropórusos gyantáknál a polisztirol láncok közötti keresztkötések kialakítására leggyakrabban használt molekulák az 1,4-divinilbenzol, etilén-glikol-dimetakrilát, *N,N'*-metilénbisz(akrilamid), 1,4-bisz(4-vinilfenoxi)bután³⁰ valamint az *O,O'*-bisz(4-vinilfenil)polietilén-glikol.³¹ Esetenként sztírilcsoportokat tartalmazó dendrimereket is alkalmaznak keresztkötéseket kialakító egységekként.³²

2.1.4.3 Hibrid gyanták

A hagyományos polisztirol gyantákból megfelelően hosszú és a polisztiroltól eltérő tulajdonságú távolságtartókkal olyan új szilárd hordozók állíthatók elő, melyek

tulajdonságai már jelentősen eltérnek a kiindulásul szolgáló polisztirol gyanta jellemzőitől.

A „klasszikus” polisztirol gyantákból polietilén-glikol távolságtartó elem hozzákapcsolásával poláris és protikus oldószerekben is használható szilárd hordozókat állítottak elő,³³ melyeknek különböző származékai napjainkban már kereskedelmi szinten is hozzáférhetővé váltak (ArgoGel[®], TentaGel[®], NovaGel[®]). E típusok hátrányos tulajdonságai közé tartozik a viszonylag alacsony (0,15-0,5 mmol/g) kapacitás, valamint az oxidálószerekre való érzékenységük.

Jelentős erőfeszítések történtek az elmúlt években a hagyományos polisztirol gyanta kapacitásának növelése érdekében is. Ennek eredményeképpen fejlesztették ki a „ROMP”,³⁴ és a „Rasta silan”³⁵ néven ismertté vált hordozókat, melyek kapacitása a 3 mmol/g-ot is elérheti. A kapacitás növelésének hatékony módja a dendrimer típusú távolságtartók alkalmazása is, mely tulajdonképpen egy többszörösen elágazó makromolekula szilárd hordozón történő kiépítését jelenti.³⁶

2.1.4.4 Nem-polisztirol alapú szilárd hordozók

A nem-polisztirol alapú szilárd hordozók legjelentősebb csoportjai a keresztkötéseket tartalmazó poliakrilamidok, az ugyancsak keresztkötésekkel összekötött polietilén-glikol láncokból álló gyanta, valamint a szilikagél és üvegalapú szilárd hordozók.

A poliakrilamid gyanták elsősorban peptidek szintézisére lettek kifejlesztve. Polárisabb karakterüknel fogva ugyan szélesebb oldószertartományban lehet velük dolgozni, mint az „egyszerű” polisztirol gyantákkal, azonban az amidkötésből adódó korlátozottabb kémiai stabilitásuk miatt a kismolekulák szilárdfázisú szintézisében kevésbé elterjedtek.

A polietilén-glikol-vázat tartalmazó gyantákkal szintén dolgozhatunk poláris oldószerekben is. Az éterkötésből adódóan kémiaiailag stabilabbak, mint a poliakrilamidok. A keresztkötéseket létesítő molekulák alapján tovább csoportosíthatjuk őket. Megkülönböztethetünk csak alkilcsoportok közötti éter kötést tartalmazó hordozókat,^{37,38} valamint aril-alkil típusú keresztkötéseket tartalmazó polietilén-glikol polimereket.³⁹

A szilikagél és üvegalapú szilárd hordozók^{40,41} előnye a szerves polimeralapúakhoz képest elsősorban mechanikai és kémiai stabilitásukban rejlik, hátrányuk viszont alacsonyabb kapacitásuk.

2.1.5 A fontosabb kapcsolóelemek és kapcsolási stratégiák áttekintése

A szilárdfázisú szintézisek legkritikusabb pontja és egyben fő korlátozó tényezője az átalakítani kívánt molekula szilárd hordozóhoz kötése és a szilárdfázisú reakciósor lejártszódása után az onnan való lehasítás. Mindkét műveletben kulcsszerepe van a kapcsolóelemnek (linker), hiszen az átalakítandó molekulának a kapcsolóelemen lévő funkciós csoporttal kell olyan kötést kialakítania, mely az alkalmazott reakciók során stabil marad és a reakciók lejártszódása után szelektíven hasítható. Ugyanakkor a kapcsolóelemet a távolságtartó molekulához (spacer), vagy esetenként közvetlenül a szilárd hordozóhoz kapcsoló kötésnek a termék lehasítása során is stabilnak kell maradnia. A kapcsolóelem tulajdonképpen egy olyan speciális védőcsoportnak tekinthető, mely szilárd hordozóhoz van kötve és szerepe elsősorban nem a megfelelő funkciós csoport védelme (bár sokszor ez a funkció is fontossá válhat), hanem az átalakítandó molekula szilárd hordozóhoz kapcsolása.⁴²

A kapcsolóelemeket leggyakrabban a rájuk felköthető molekulának a felkapcsoláshoz alkalmazni kívánt funkciós csoportja (pl. kapcsolóelemek aminokra, savakra stb.) alapján szokták osztályozni. Csoportosítás alapjául szolgálhatnak a kapcsolóelemen lévő funkciós csoport jellege és a hasítási körülmények is. A legfontosabb kapcsolóelem-családok a benzil-, allil-, ketál-, észter-, amid- és a karbamátcsoporton keresztül kötik a szilárd hordozóhoz az átalakítandó molekulát.⁴³ Egyelőre kevésbé elterjedtek a szén-szilícium,⁴⁴ szén-bór⁴⁵, szén-kén⁴⁶, szén-ón⁴⁷ és a szén-szelén⁴⁸ kötések esetenként speciális körülmények között történő hasításán alapuló kapcsolóelemek. Külön figyelmet érdemelnek a fényérzékeny⁴⁹ és az enzimatis úton hasítható kapcsolóelemek.⁵⁰ Mivel ezek csak speciális úton hasíthatók, a reakciók szélesebb skálájának felhasználását teszik lehetővé a szilárdfázisú szintézis során. Szintén nagyobb kémiai mozgásteret biztosítanak a szilárdfázisú reakciók számára az úgynevezett biztonsági kapcsolóelemek (safety-catch linkers), melyeket kémiaiilag át kell alakítani, aktiválni kell ahhoz, hogy a terméket lehasíthassuk róluk.⁵¹

A szilárdfázisú szintézisek jelentős részére jellemző, hogy a termékek lehasítása után az összes lehasított molekulán ugyanaz a funkciós csoport van jelen, aminek felhasználásával a szilárd hordozóhoz rögzítettük a molekulákat. Ez kedvezőtlenül befolyásolja a vegyülettár diverzitását. A közös funkciós csoportok elkerülésének két fő módja ismert. Az egyik eljárás a „nyomnélküli kapcsolóelemek” (traceless linkers) használata, egy másik lehetőség a „többfunkciós hasítás” (multifunctional cleavage) alkalmazása. Természetesen mindkét módszer csak bizonyos vegyületcsoportok esetén alkalmazható.

Nyomnélküli kapcsolóelemekről akkor beszélhetünk, ha a lehasított termékünk szén-hidrogén kötést tartalmaz abban a pozícióban, melyen keresztül a szilárd hordozóhoz lett kötve. E kapcsolóelemek tipikus példái a trialkilszilil-csoporton keresztül szilárd hordozóhoz kötött aromás vegyületek.⁵²

A többfunkciós hasítási eljárások lényege, hogy a termék lehasítása során a kapcsolóelem és a termék közötti kötés hasítását kiváltó azonos típusú, de kémiaiilag különböző reagensek (pl. különböző nukleofilek) beépülnek a termékbe. Ezzel az eljárással a szintetizálendő vegyülettár mérete is megsokszorozható.⁵³

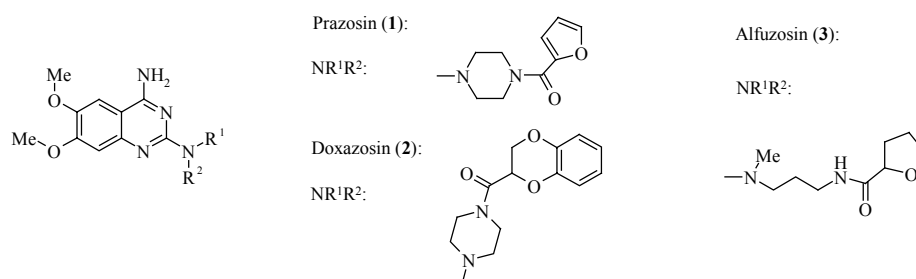
A termék szilárd hordozóról történő lehasadását a kapcsolóelemhez kötött molekula megfelelő körülmények között bekövetkező intramolekuláris gyűrűzáródási reakciója is kiválthatja.⁵⁴ Példaképpen érdemes megemlíteni a Wittig-reakció alkalmazását foszfónium típusú kapcsolóelemen intramolekuláris gyűrűzárással történő hasításoknál, mely egyben alkének nyomnélküli szintézisére is például szolgál.⁵⁵

A többfunkciós és gyűrűzárással járó hasítási eljárások közös jellemzője, hogy a hasítási lépés nem csupán a szilárdfázis használatával járó szükséges plusz egy lépés, hanem mindenképpen szükséges a kívánt szerkezet kialakításához, tehát valójában nem jelent hátrányt az oldatfázisú szintézisekhez képest. Mivel esetenként a kapcsolóelemek védőcsoportok szerepét is betölthetik, ideális esetben a szilárd hordozón történő szintézisek legfőbb hátrányaként számon tartott plusz két kémiai lépés valójában nem tekinthető hátránynak.

2.2 Az aminokinazolinok és aminopirimidinek biológiai jelentősége

2.2.1 Az aminokinazolinok biológiai jelentősége

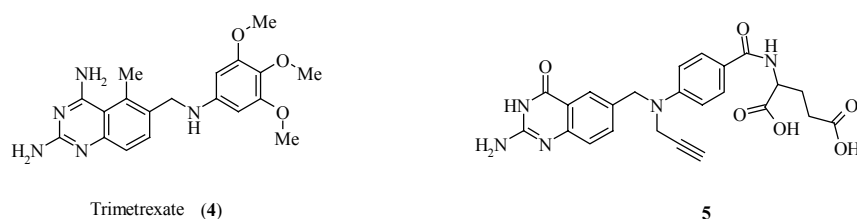
Az aminokinazolinok biológiai szempontból legjelentősebb képviselői közé a piacon lévő készítmények hatóanyagai tartoznak. Ezek közül legfontosabbak a Prazosin⁵⁶ (**1**), a Doxazosin⁵⁷ (**2**) és az Alfuzosin⁵⁸ (**3**), melyek egyaránt a 2,4-diaminokinazolinok közé sorolható α_1 -receptor antagonisták (**1. ábra**).



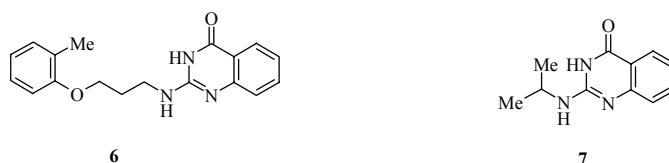
1. ábra. 2,4-Diaminokinazolin-vázis, α_1 -receptor blokkoló hatású gyógyszerhatóanyagok.

A 2,4-diaminokinazolinok és a 2-amino-4(3*H*)-kinazolonok között, feltehetően pteridin és a kinazolinváz bizonyos fokú hasonlósága miatt, számos ígéretes dihidrofolát-reduktáz és timidilát-szintáz inhibitor^{59, 60} (pl.: **4** és **5**) található. A vegyületcsoportból érdemes kiemelni a ma már gyógyszerként kereskedelmi forgalomban kapható Trimetrexate-t⁶¹ (**4**) (**2. ábra**).

A 2-alkilamino-4-(3*H*)-kinazolon származékok között hatásos hisztamin-2 receptor antagonistákat⁶² (**6**) és káliumfüggő ATP csatorna működésére ható származékokat⁶³ (**7**) is találhatunk (**3. ábra**).



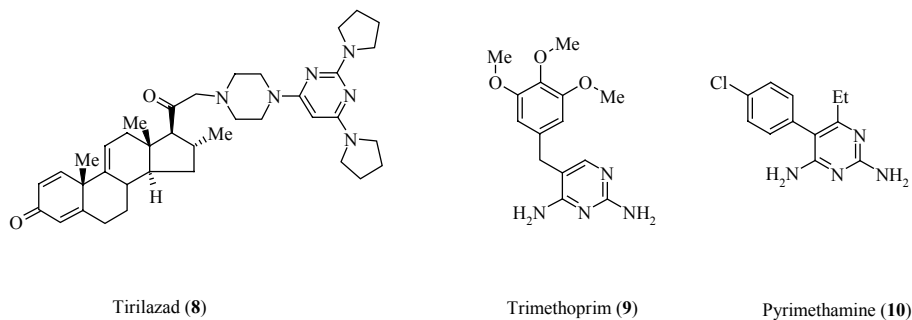
2. ábra. Dihidrofolát-reduktáz és timidilát-szintáz inhibitor hatású 2-aminokinazolinok (**4**, **5**).



3. ábra. Példák H-2 receptor antagonistá (**6**) és K_{ATP} csatorna működésére ható (**7**) 2-amino-4(3*H*)-kinazolonokra.

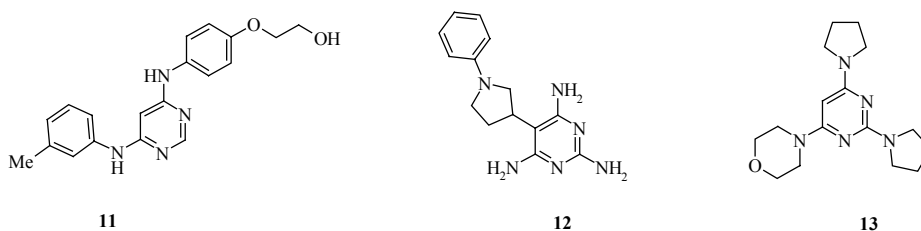
2.2.2 Az aminopirimidinek biológiai jelentősége

Az aminopirimidinek gyógyszerkémiailag szempontból legfontosabb képviselői a lipid-peroxidáció gátló hatású Tirilazad⁶⁴ (**8**), az antibakteriális aktivitással rendelkező Trimethoprim⁶⁵ (**9**) valamint a malária-ellenes szerként forgalomban lévő Pyrimethamine⁶⁶ (**10**) (4. ábra).



4. ábra. Lazaroid (**8**), antibakteriális (**9**) és malária-ellenes (**10**) hatású aminopirimidin-vázis gyógyszerhatóanyagok.

Számos szabadalom és közlemény számol be tirozin-kináz (**11**)⁶⁷ és dihidrofolát-reduktáz inhibitor hatású (**12**)⁶⁸ valamint allergia-ellenes hatású (**13**)⁶⁹ aminopirimidinekről (5. ábra).



5. ábra. Biológiai aktív aminopirimidinek.

A fenti példák alapján a 2,4-diaminokinazolinok, 2-amino-4-(3*H*)-kinazolonok a diamino- és triaminopirimidinek egyaránt biológiai hatás szempontjából ígéretes vegyületcsaládnak tűnnek.

2.3 Aminopirimidinek és aminokinazolinok szintéziseinek áttekintése

A 2.2 fejezetben (13. oldal) ismertetett szerkezetekkel analóg struktúrákból álló vegyülettárak szintézisének kidolgozásához, valamint az általunk kidolgozott új eljárások hasznosságának a megítéléséhez elengedhetetlen az irodalomban leírt oldat- és folyadékfázisú szintézisek alapos tanulmányozása. Elsősorban azoknak az

eljárásoknak az ismertetésére szorítkozunk, melyek az általunk kidolgozott módszerekhez hasonlóan egy-egy vegyületcsalád nagyszámú elemének előállítására nyújtanak lehetőséget.

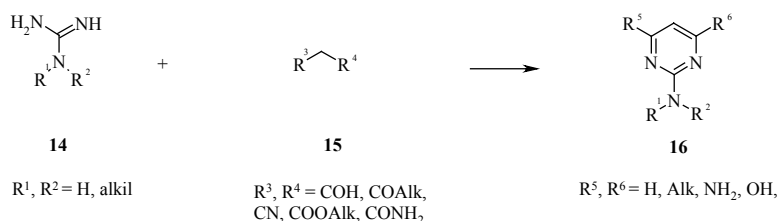
2.3.1 Aminopirimidinek szintézise oldatfázisban

2.3.1.1 Bevezetés

Az 2-, 4- és 6-aminopirimidinek szintézisének két alapvető módja van. Az egyik eljárás lényege a pirimidingyűrűn lévő megfelelő szubsztituensek cseréje amin vagy amid típusú nukleofilekkel. Egy másik megközelítés szerint olyan prekursorokból indulunk ki, melyekből kondenzációs vagy addíciós reakcióban alakul ki az aminokkal szubsztituált pirimidinszármazék.

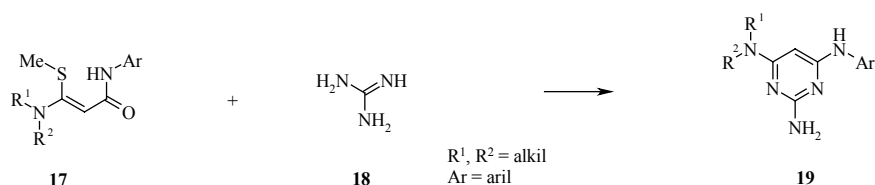
2.3.1.2 Aminopirimidinek előállítása ciklokondenzációs és cikloaddíciós reakciókkal

A pirimidingyűrű kialakításának az a módja, mely során közvetlenül aminokkal szubsztituált pirimidinszármazékokhoz jutunk, az egyik legrégebben ismert pirimidinszintézis. Guanidin, *N*-alkilguanidin és *N,N*-dialkilguanidinszármazékok (**14**) 1,3-diketonokkal és malonsavszármazékokkal (**15**) való reakciója során 2-amino-, 2,4-diamino- és 2,4,6-triaminopirimidinekhez juthatunk (**16**) (6. ábra).⁷⁰



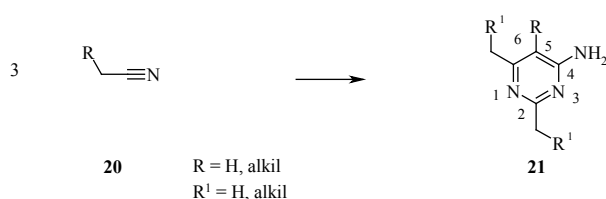
6. ábra. Aminoprimidinek szintézise guanidin- és malonsavszármazékokból.

Kevésbé ismert eljárás az akrilsav-amid-származékok (**17**) guanidinnel (**18**) történő kondenzációs reakciója, mely során a 4,6-helyzetben különböző alkil-, illetve arilamino-csoportokkal szubsztitált 2-aminopirimidin-származékokat (**19**) állíthatunk elő (7. ábra).⁷¹



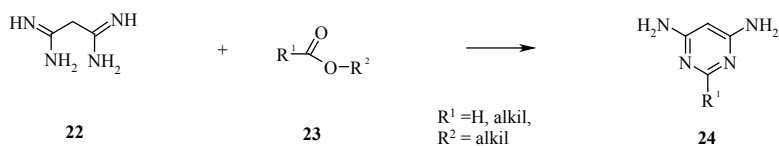
7. ábra. Triaminopirimidinek szintézise guanidinból és akrilsav-amid származékokból.

Az aminopirimidinek 2 szénatomos egységekből is felépíthetők. Egyszerű nitrilekből (20) egy lépésben alakítható ki a 2,6- vagy 2,5,6-helyzetben alkilcsoportokkal, a négyes pozícióban pedig aminocsoporttal szubsztituált pirimidinváz (21) (8. ábra).⁷²



8. ábra. Aminopirimidinek szintézise alkil-cianidokból.

2-Alkil-4,6-diaminopirimidinek (24) állíthatók elő 1,3-diamidinek (22) és egyszerű észterek (23) kondenzációjával (9. ábra).⁷³



9. ábra. 4,6-Diaminopirimidinek szintézise észterekből.

2.3.1.3 Aminopirimidinek szintézise aromás nukleofil szubsztitúciós reakciókkal

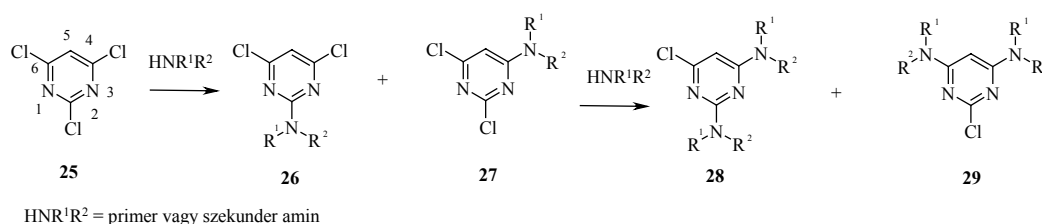
2.3.1.3.1 Halogénezett pirimidinek reakciója aminokkal

A 2,4,6-helyzetben aminokkal szubsztituált pirimidinszármazékok legegyszerűbb és legelterjedtebben használt előállítási módja a halogénezett pirimidinek halogénatomjainak szubsztitúciója aminokkal. Az eljárás fő előnye a könnyen hozzáférhető kiindulási anyagokban rejlik (a di- és a triklórpirimidin kereskedelemben kaphatók). A szubsztitúciós reakció bizonyos esetekben

regioszelektíven játszódik le, mely tovább növeli az eljárás értékét. A klór-, bróm- és jódszármazékok reaktivitása azonos nagyságrendbe esik, míg a fluorszármazékok 60-200-szor gyorsabban reagálnak. Elektronszívó szubsztituensek növelik, míg elektronküldő csoportok csökkentik a halogénezett pirimidinek nukleofil reagensekkel szembeni reaktivitását.⁷⁴ Ennek megfelelően a triklórpirimidinek, a monoamino-diklórpirimidinek valamint diamino-monoklórpirimidinek nukleofil reagensekkel szembeni reaktivitása a fenti sorrendben erőteljes csökkenést mutat.

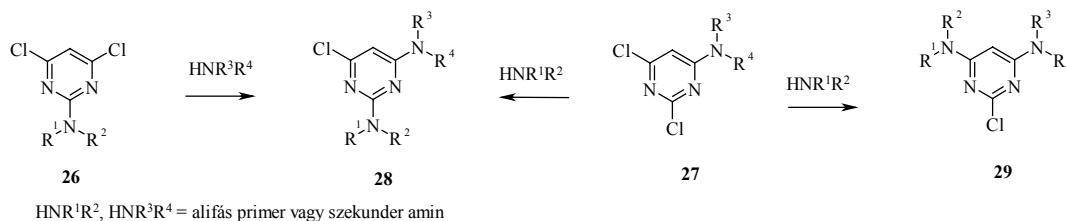
2.3.1.3.2 2,4,6-Triklórpirimidin reakciói aminokkal - a regioszelektivitás kérdése.

Triklórpirimidin (25) egy ekvivalens aminnal való reakciója során szobahőmérsékleten a 2- és 4-aminopirimidinek keveréke keletkezik (26, 27),^{75,76} míg két ekvivalens amint használva 2,4-diaminopirimidin származék (28) lesz a reakció főterméke; a 4,6-izomer (29) csak kisebb mennyiségben keletkezik (10. ábra).^{77,78}



10. ábra. Triklórpirimidin reakciója aminokkal.

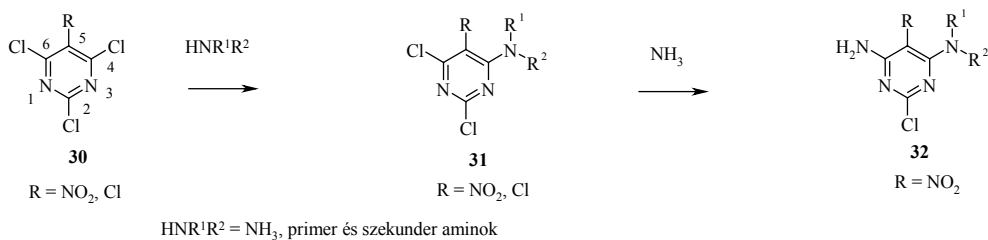
A 2-amino-4,6-diklórpirimidinek (26) reakciója egy ekvivalens aminnal szimmetria okokból kizárólag 2,6-diamino-4-klórpirimidint (28) eredményez, míg a 6-amino-2,4-diklórpirimidinekben (27) a Cl(C2) a reaktívabb, így ezeket aminokkal reagáltatva 2,6-diamino-4-klórpirimidineket (28) kapunk főtermékként (11. ábra).⁷⁹



11. ábra. Monoamino-diklórpirimidinek reakciói aminokkal.

A 2,4,6-triklórpirimidinek reakciója aminokkal regioszelektívvé tehető amennyiben elektronszívó szubsztituenst építünk be az 5-helyzetbe. Az elektronszívó hatás következtében a 4- és a 6-helyzet reaktivitása annyira megnő a 2-helyzethez

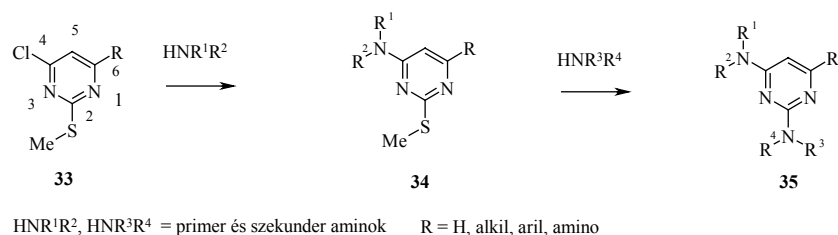
képest, hogy első lépésben a Cl(C4), majd bizonyos esetekben ezt követően a Cl(C6) is szelektíven kicserélhető aminokkal (12. ábra).^{80,81}



12. ábra. 5-Helyzetben elektronszívó szubsztituenssel aktivált triklórpirimidinek reakciója aminokkal.

2.3.1.3.3 Aminopirimidinek előállítása nem-halogénezett pirimidinszármazékokból

A halogénezett pirimidinek reakciói mellett a 2-, 4-, és 6-aminopirimidinek fontosabb előállítási módjai közé tartoznak azok az eljárások, melyek során a 2-es, 4-es vagy 6-os helyzetben lévő egyéb csoport aminnal történő szubsztitúciójával állítjuk elő a megfelelő aminopirimidin-származékokat. A leggyakrabban alkalmazott távozó csoportok közé a szulfanil, alkilszulfanil és alkoxi szubsztituensek tartoznak.^{82,83, 84} Mivel ezen csoportok aromás nukleofil szubsztitúciós reakciókban aminokkal szemben mutatott reaktivitása kisebb mint a klóratomoké, jelenlétükben a Cl szelektíven helyettesíthető.⁸⁵ A 2-alkilszulfanil-4-klórpirimidin származékok (33) tehát alkalmasak 2,4-diaminopirimidinek (35) két lépésben történő előállítására (13. ábra).⁸⁶



13. ábra. 2,4-Diaminopirimidinek előállítása 2-alkilszulfanil-4-klórpirimidinekből.

Az alkilszulfanil-csoport szulfonná történő oxidálás után könnyebben helyettesíthető aminokkal.⁸⁷ A 4,6-helyzetű alkoxycsoportokat elsősorban az 5-helyzetben lévő elektronszívó csoportok jelenlétében használják 4- és 6-aminopirimidinek előállítására.⁸⁸

A pirimidinonok szililező reagensekkel szilil-éterekké alakíthatók, melyek készségesen reagálnak aminoszubsztituensekkel a megfelelő aminopirimidinek keletkezése közben.⁸⁹

A 4- és 6-helyzetű aminoszubsztituensek erőteljes körülmények között reagálnak aminoszubsztituensekkel a megfelelő aminopirimidinek keletkezése közben.⁹⁰

2.3.1.4 Összefoglalás

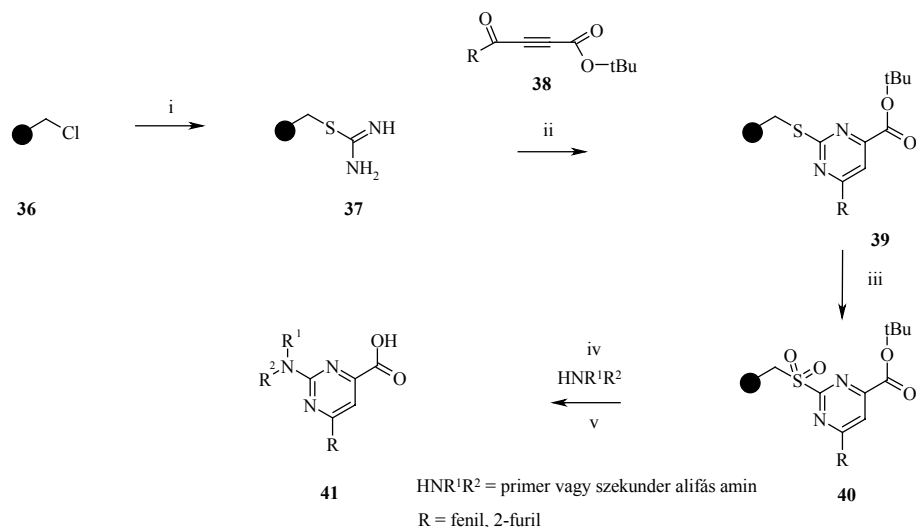
2-, 4- és 6-aminopirimidinek előállítására számos lehetőség kínálkozik, melyek közül a halogénezett pirimidinszármazékok aminoszubsztituensekkel való reakciója a legjelentősebb. A halogén mellett az aminoszubsztituensekkel szemben kisebb reaktivitású távozócsoportok (alkoxi, szulfonil) alkalmazásával a regioszelektivitási viszonyok befolyásolhatók. A szilil-éter intermedierekkel keresztül megvalósítható aminálási reakciók szintén fontos szerepet játszanak (alkilamino)pirimidinek szintézisében. Aminopirimidin vegyületek előállítására, a regioszelektivitási viszonyokat is figyelembe véve, a 4,6-diklórpirimidinekből kiinduló reakciók tűnnek a legalkalmasabbnak.

2.3.2 Aminopirimidinek szintézise szilárd hordozón

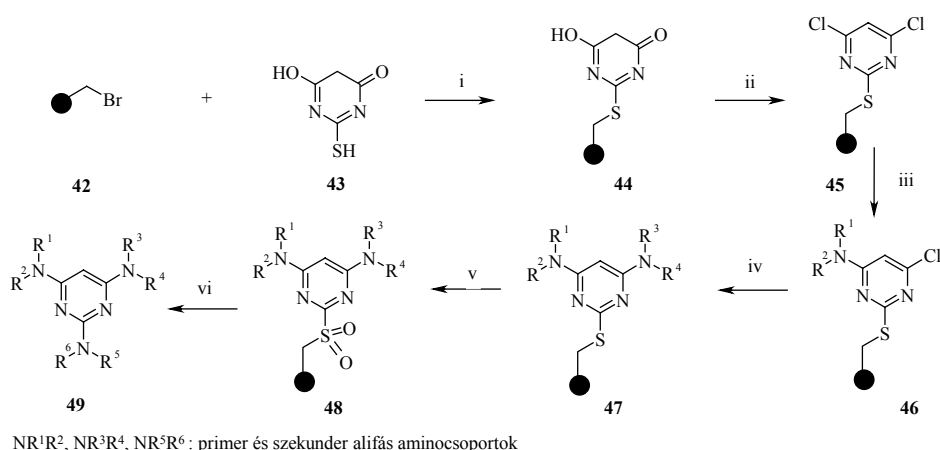
Aminopirimidinek szilárd hordozón történő szintézisééről először Obrecht számolt be.⁹¹ Eljárásának lényege a tiokarbamid Merrifield-gyántához (36) kapcsolása, melyet a pirimidinyűrű kialakítása követ acetilénszármazékokkal (38) történő kondenzáció útján. Az *m*CPBA-s oxidációval kapott szulfont (40) aminoszubsztituensekkel kezelve 2-aminopirimidinekhez (41) jutottak (14. ábra). Masquelin és munkatársai a fent említett eljárással analóg szerkezetek esetén szulfon helyett szulfoxidot használtak távozócsoportként.⁹²

A Yoo és munkatársai által kidolgozott eljárás az előbb ismertetett módszertől többek között abban különbözik, hogy a pirimidinyűrű kiépítése nem a szilárd hordozón történik (15. ábra).⁹³ Az eljárás első lépése a 2-(metilszulfonil)pirimidinszármazék (43) *S*-alkilezés útján történő szilárd hordozóhoz kapcsolása. A következő lépések lényegében az oldatfázisú szintézisekben is használt reakciólépéseknek felelnek meg. Az első klóratom aminoszubsztituensre történő cseréje szobahőmérsékleten, a

másodiké 130 °C-on történik. A szilárd hordozóról történő lehasítás a szulfid szulfonná történő oxidálása után szekunder aminokkal 60 °C-on megy végbe.



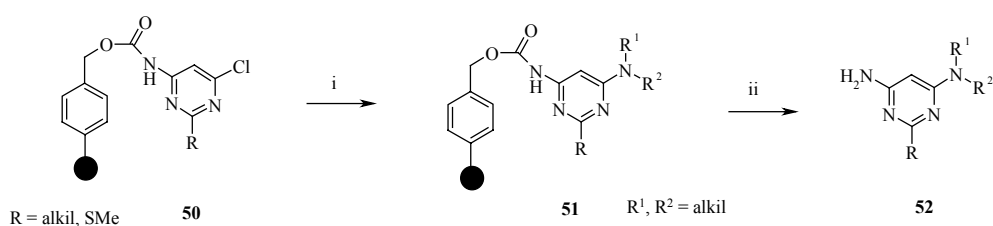
14. ábra. 2-Aminopirimidinek szilárdfázisú szintézise. i, tiokarbamid, dioxán, EtOH, 85 °C; ii, DIPEA, DMF, 25 °C; iii, mCPBA, DCM; iv TFA, DCM, 25 °C; v DMF 65 °C.



15. ábra. Aminopirimidinek szintézise szilárd hordozón. i, DMF, 80 °C; 15 h ii, POCl₃, N,N-dimetilanilin, 60 °C, 15 h; iii, DMF, 25 °C, 15 h; iv, DMSO, 130 °C, 15 h; v, mCPBA, DCM, -50 °C - 25 °C, 6 h; vi, DMF, 60 °C, 24 h.

Az eljárás előnye, hogy az összes kiindulási anyag kereskedelmileg kapható, továbbá, hogy mindhárom pozícióba primer és szekunder aminok bevitelére is lehetőség van. Hátrányaiként kell megemlítenünk az alacsony termeléseket (7-11%) és a végtermékek mérsékelt tisztaságát (50-91%). Szintén hátránynak tekinthető, hogy az utolsó lépésben vagy csak ledesztillálható aminokkal célszerű dolgozni, vagy pedig további tisztítási lépés szükséges az aminfelesleg eltávolításához.

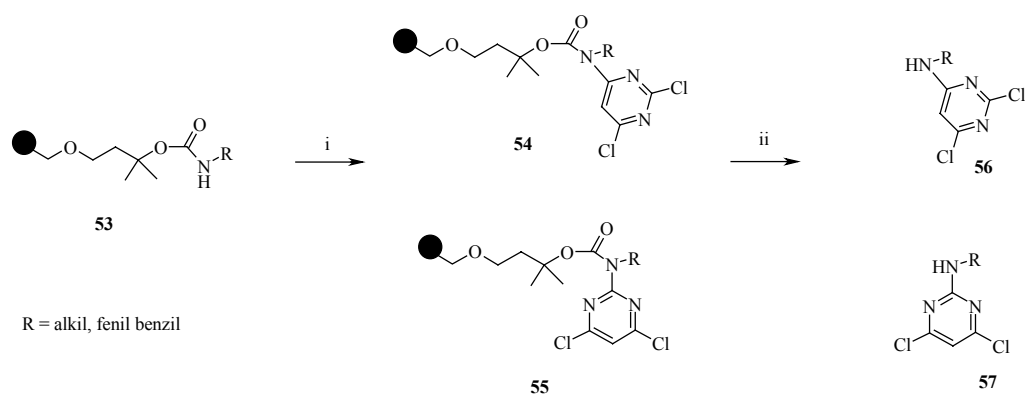
Barillari karbamát kötésén keresztül kapcsolt 6-amino-2-metil-4-klórpirimidint Wang-gyantához (16. ábra, 21. oldal).⁹⁴ Az így nyert intermediert alifás aminokkal reagáltatva 4-amino-6-(szubsztituált-amino)-2-metilpirimidin-származékokhoz jutott. A 2-helyzetben metilszulfanil-csoportokat használva szintén egységes terméket kaptak. A 4-es helyzetű klóratomot tehát sikerült aminokkal helyettesíteniük, viszont sem a 2-helyzetű metilszulfanil-csoport aminokkal történő szubsztitúciójáról, sem pedig aminok 2-helyzetű szubsztituensként való alkalmazásáról nem számoltak be.



16. ábra. 4,6-Diaminopirimidinek szintézise Wang-gyantán karbamátkötés alkalmazásával. i, HNR^1R^2 , TEA, *n*-BuOH, 80°C; ii, TFA, DCM, 25°C.

Zhu és munkatársai 4,5,6-pozícióban halogénatomokkal szubsztituált 2-aminopirimidineket kapcsoltak a Barillari által leírt eljárást használva Wang-kapcsolóelemhez.⁹⁵ Az így nyert anyagokat Suzuki reakcióval alakították tovább, majd a terméket trifluorecetsavval hasították le a gyantáról.

A 6-helyzeten keresztül szilárd hordozóhoz kapcsolt 4-klórpirimidin-származékok aminokkal történő aromás nukleofil reakcióiról számoltak be Haruta és munkatársai.⁹⁶

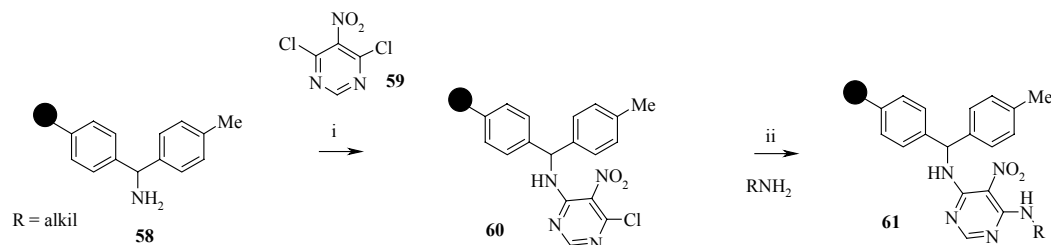


17. ábra. Triklórpirimidin reakciója karbamátokkal. i, 2,4,6-triklórpirimidin *t*BuOK, THF vagy DMF; ii, TFA, DCM.

Zucca és csoportja szilárd hordozóhoz kapcsolt, alkil-karbamátokból képzett káliumsók és triklórpirimidin reakciójának regioselektivitását tanulmányozta (17.

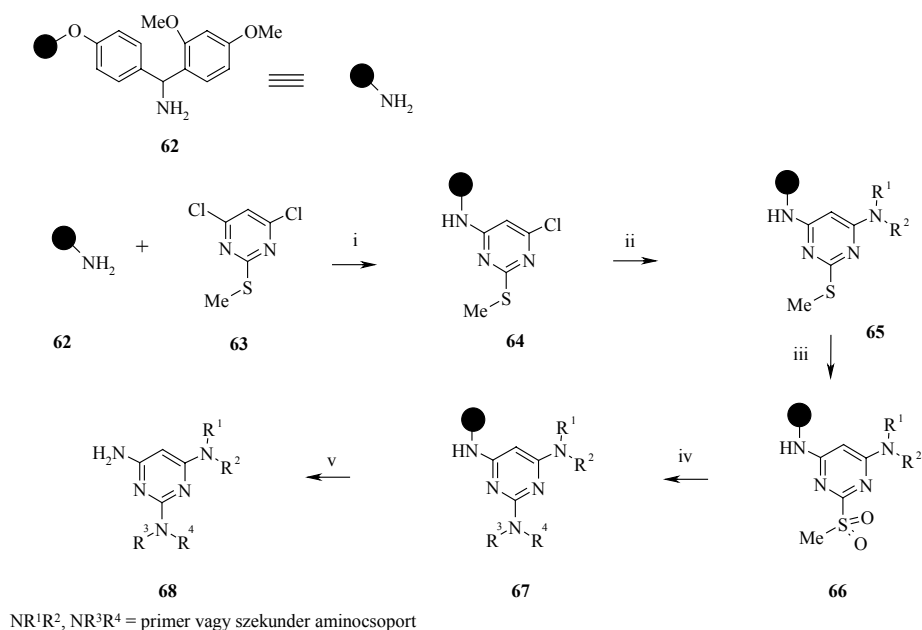
ábra).⁹⁷ A 4-helyzetben szubsztituált regioizomer (**56**) aránya bizonyos esetekben a 98%-ot is elérte.

Di Lucrezia benzhidril-amin típusú kapcsolóelemet (**58**) használt 4,6-diklór-5-nitropirimidin (**59**) szilárd hordozóhoz kötésére.⁹⁸ Az így nyert intermediert purinváz szintézisére használta fel (**18. ábra**).



18. ábra. 4,6-Diklór-5-nitropirimidin reakciója benzhidril-amin kapcsolóelemmel. i, DMF, DIPEA, 25 °C; ii, DMF, DIPEA, 25 °C.

Bradley és munkatársai sikeresen alkalmazták a Rink-gyantát⁹⁹ (**62**) aminopirimidinek szintézisére (**19. ábra**).¹⁰⁰ Eljárásuk kulcslépése – Yoo módszeréhez hasonlóan⁹³ (**15. ábra**, **20. oldal**) – a 4- és 6-helyzetű klóratom regioszelektív szubsztitúciója aminokkal (a kettes helyzetű metilszulfanil-csoporttal szemben).



19. ábra. Triaminopirimidinek szintézise Rink-gyantán. i, Bu_4NBr , DMF, 90 °C, 12 h; ii, HNR^1R^2 , 140 °C, 15 h; iii, magnézium-monoperoxi-ftalát, DMF, EtOH, 0 °C, 2h; iv, HNR^3R^4 , 140 °C, 15 h; v, TFA : DCM : víz = (9:5:5).

A módszer hátránya, hogy az aminok bevitele igen erőlyes, esetenként oldószermentes körülmények között történik. A reagens oldószerként való alkalmazása jelentősen

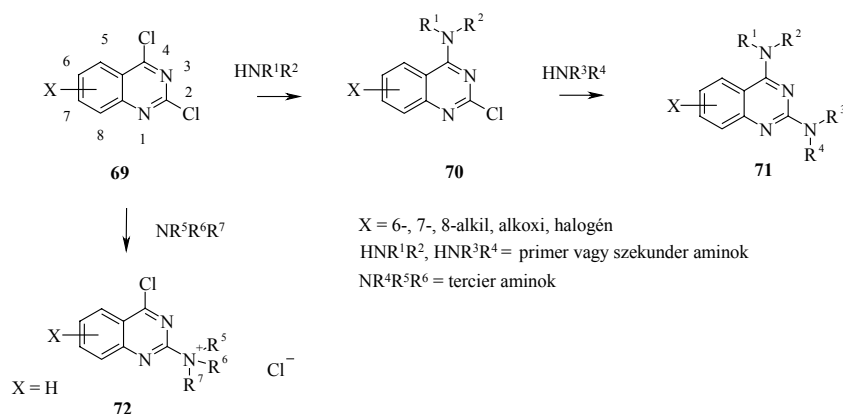
korlátozza a felhasználható aminok körét. Szintén korlátozza a módszerrel előállítható vegyülettár diverzitását, hogy minden molekula NH₂-csoportot fog tartalmazni.

2.3.2.1 Összefoglalás

Aminopirimidinek szilárd hordozón történő szintézisére a Rink-kapcsolóelemet (**62**) és a karbamátkötésen keresztül történő kapcsolást (**50**) egyaránt sikeresen alkalmazták. A 2-szulfanilpirimidin-származékok *S*-alkilezés útján történő szilárd hordozóhoz kapcsolására szintén találhatunk példát az irodalomban. Alkilszulfanilpirimidinek szulfonná oxidálását, majd a szulfon aminnal történő szubsztitúcióját is több eljárás használja eredményesen.

2.3.3 2-Aminokinazolinok oldatfázisú szintézise

Aminokinazolinok előállításának jól bevált útja a 2,4-diklórkinazolin-származékokból (**69**) kiinduló szintézis (**20. ábra**). Reakciókinetikai vizsgálatok tanúsága szerint a 2,4-diklórkinazolin esetén a Cl(C4) piperidinnel történő helyettesítése mintegy három nagyságrenddel gyorsabb, mint a Cl(C2) szubsztitúciója. Az aminálási reakció számos 6-, 7- és 8-szubsztituált származék esetén is megfelelő szelektivitással végrehajtható (**20. ábra**).¹⁰¹ Az 5-helyzetben szubsztituenst tartalmazó származékok esetén, e csoportok és a 4-pozícióba belépő nukleofil reagensek közt fellépő szterikus taszítás miatt a reakció már nem regioszelektív.

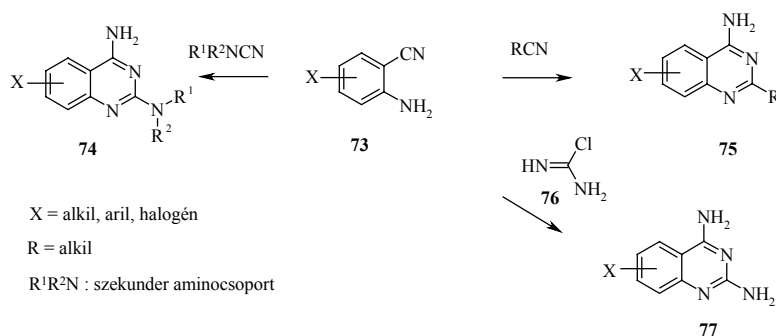


20. ábra. 2,4-Diklórkinazolinok reakciója primer, szekunder és tercier aminokkal.

Tercier aminok esetén a regioszelektivitás iránya megfordulhat, szubsztituátlan 2,4-diklórrkinazolinban például a 2-es helyzetű klóratom szelektíven helyettesíthető tercier aminokkal.¹⁰²

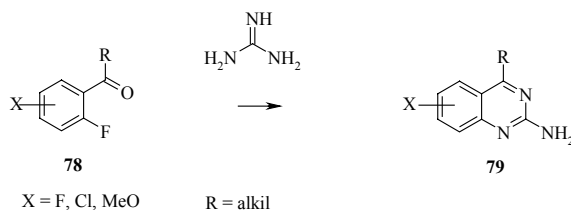
A 2,4-kinazolindionok szilil-éteren keresztül történő aminálása szintén jelentős eljárás aminokinazolinok előállítására. Enyhébb körülmények között a 2-, magasabb hőmérsékleten a 4-pozíció is aminálható.⁸⁹

Az aminokinazolinok szintézisének másik nagy csoportját azok az eljárások alkotják, melyek során 2-aminobenzonitril-származékokból (**73**) kiindulva, egy lépésben jutunk a várt termékhez. Az egyik leggyakrabban használt módszer során a 2-aminobenzonitrileket alkil- és aril-cianidokkal,¹⁰³ ciánamid-származékokkal^{104, 105} és guanidinszármazékokkal reagáltatják.¹⁰⁶ Az ezúton előállított 4-aminokinazolin-származékok azonban többnyire szubsztituátlan aminocsoportot tartalmaznak. Ezen módszerek többsége, a diklórrkinazolinokból kiinduló eljárással szemben, különböző aminokkal szubsztituált kinazolinszármazékok előállítására nem alkalmas (**21. ábra**).



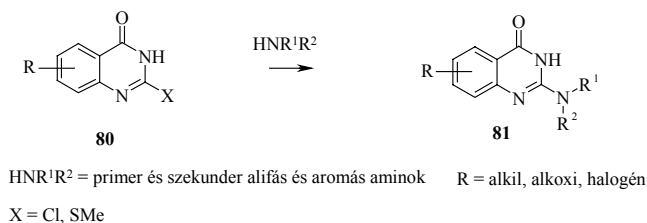
21. ábra. Aminokinazolinok szintézise közvetlenül antranilsav-származékokból kiindulva.

2-Amino-4-alkilkinazolinok előállíthatók az aromás gyűrűn a karbonilcsoporthoz képest 2-helyzetben fluort tartalmazó aril-alkil-ke-tonok és guanidin reakciójával (**22. ábra**).¹⁰⁷



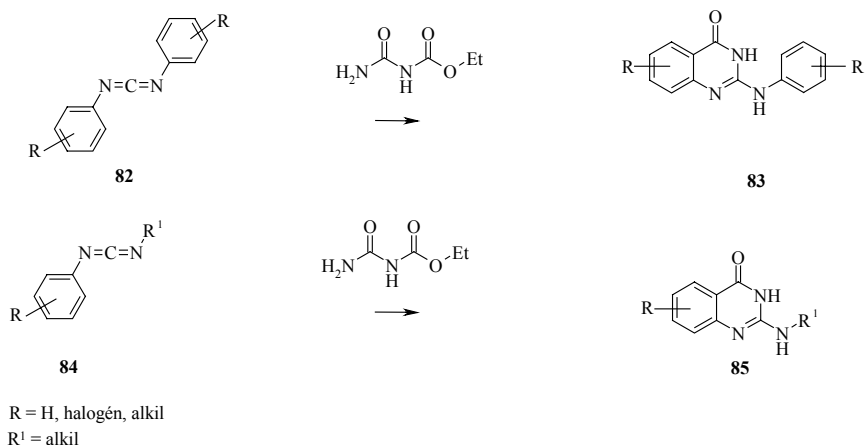
22. ábra. 2-Aminokinazolinok szintézise aril-alkil-ke-tonokból.

2-Amino-4(3*H*)-kinazolonok (**81**) előállításának egyik leggyakrabban használt módja, a 2-klór- és 2-metilszulfanil-4(3*H*)-kinazolonból (**80**) kiinduló szintézis (**23. ábra**).^{108,109,110}



23. ábra. 2-Amino-4(3H)-kinazonok előállítása 2-Cl- és 2-metilszulfanil-4(3H)-kinazonból.

Diaril- és aril-alkil-karbodiimideket (**82**, **84**) karbamidszármazékokkal reagáltatva szintén 2-amino-4(3H)-kinazolinokhoz (**83**, **85**) juthatunk (24. ábra).¹¹¹



24. ábra. 2-Amino-4(3H)-kinazonok szintézise karbodiimidekből.

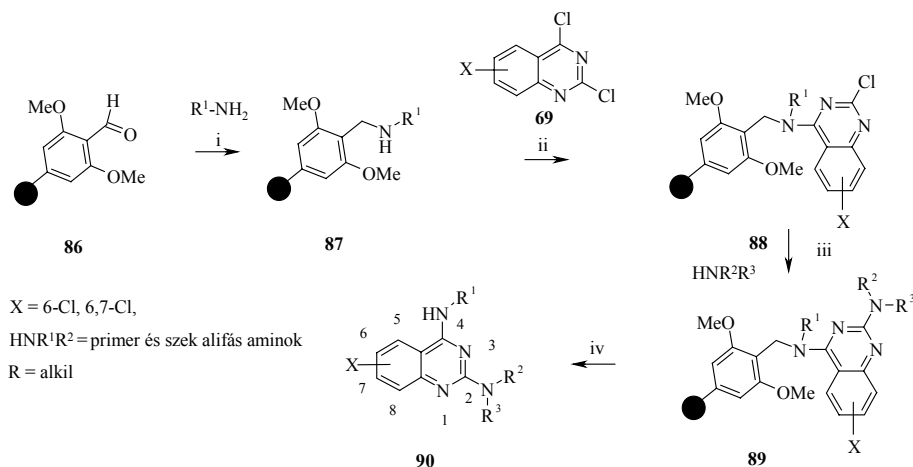
2.3.3.1 Összefoglalás

2,4-Diaminokinazolin és 2-amino-4-(3H)-kinazon vegyülettárak előállítása szempontjából, a kiindulási anyagok hozzáférhetőségét is figyelembe véve, elsősorban a 2,4-diklórkinazolin és a 2-klór-4(3H)-kinazonok aminokkal történő reakciója tekinthető a legígéretesebb eljárásnak.

2.3.4 2-Aminokinazolinok szintézise szilárd hordozón

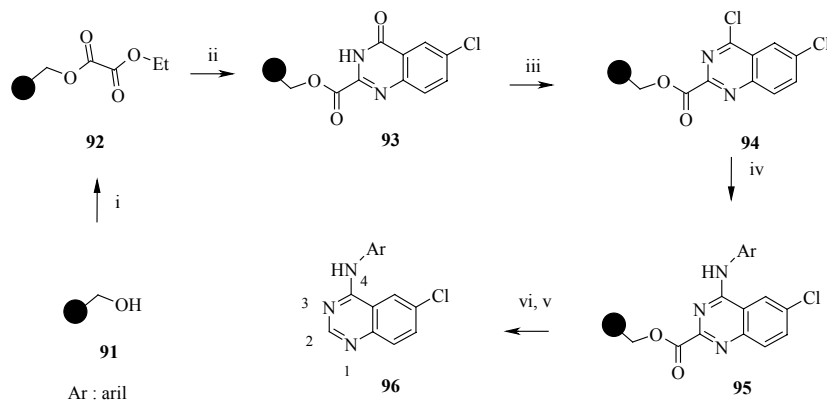
Két közlemény számol be 2,4-diaminokinazolinok szilárd hordozón történő szintéziséről.^{112,113} Zhendong és munkatársai 2,4-diklórkinazolinokat (**69**) reagáltattak aminokkal, melyeket előzőleg redukív aminálási reakcióval 3,5-dimetoxibenzaldehid kapcsolóelemmel ellátott gyantához (**86**) kötöttek. Második lépésként a 2-helyzetű klóratomot szubsztituálták aminokkal, majd trifluorecetsavval hasították le a terméket (**90**) a szilárd hordozóról (25. ábra). Az eljárás hátránya abban áll, hogy a 4-pozícióba csak primer aminok bevitelére alkalmas, ugyanakkor a 2-

helyzet aminálásához a 6-, 7-, 8-helyzetben lévő elektronszívó szubsztituensek aktiváló hatása szükséges.



25. ábra. 2,4-Diaminokinazolinok szintézise szilárd hordozón. i, $\text{Na}(\text{AcO})_3\text{BH}$, AcOH ; ii, DMF, 25 °C, 24 h; iii, DMF, 140 °C; iv TFA, DCM.

4-(Arlamino)kinazolinok szintézisére dolgoztak ki eljárást Cobb és munkatársai.¹¹⁴ Módszerük lényege, hogy szilárd hordozón alakítják ki a 2-karboxi-4(3*H*)-kinazolon struktúrát (93), melyet klórozás és aminálás után 4-(arilamino)kinazolin (96) formájában hasítanak le a gyantáról (26. ábra).

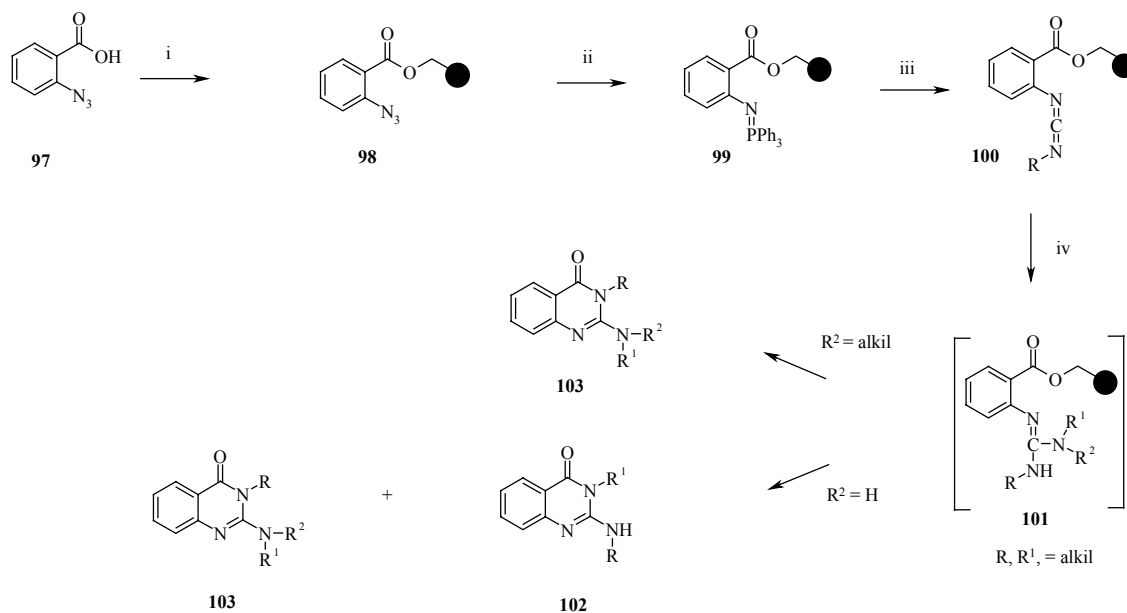


26. ábra. 4-(Arlamino)kinazolinok "traceless" szintézise szilárd hordozón. i, EtOCCOCl , DCM, DMAP, TEA, 0-25 °C, 2h; ii, 2-amino-5-klórbenzamid, dioxán, CSA, 110 °C, 48h; iii, SOCl_2 , DMF, 100 °C, 3 h; iv, *i*-PrOH, Ar-NH_2 , DMF, HCl; 25 °C; v, Me_3SiCl , NaI, MeCN, dioxán, 75 °C, 72 h; vi, HCl, 100 °C, 72h.

Villalgordo számolt be először a Wittig-reakció alkalmazásáról 2-amino-4(3*H*)-kinazolonok szilárd hordozón történő szintézisére.¹¹⁵ 2-Azidobenzoesav-származékokat (97) kapcsolnak Merrifield-gyantához, majd ebből iminofoszfórán intermedien keresztül (99) karbodiimidet (100) állítottak elő. A karbodiimidet aminokkal reagáltatva 3-helyzetben szubsztituált 2-aminokinazolin-4(3*H*)-

kinazonokhoz jutottak. Szekunder aminok esetén egységes termék képződött, primer aminoknál viszont a két izomer keveréke volt a reakció végterméke (**102**, **103**, **27. ábra**).

Fő vonásait tekintve ugyanezt az eljárást alkalmazta Makino és csoportja azzal a különbséggel, hogy a 2-azidobenzoesav-etilészterből oldatfázisban állította elő az iminofoszfórán vagy pedig az izocianát intermediert, majd ezt reagáltatta a szilárd hordozóhoz kapcsolt megfelelő reaktánssal.¹¹⁶



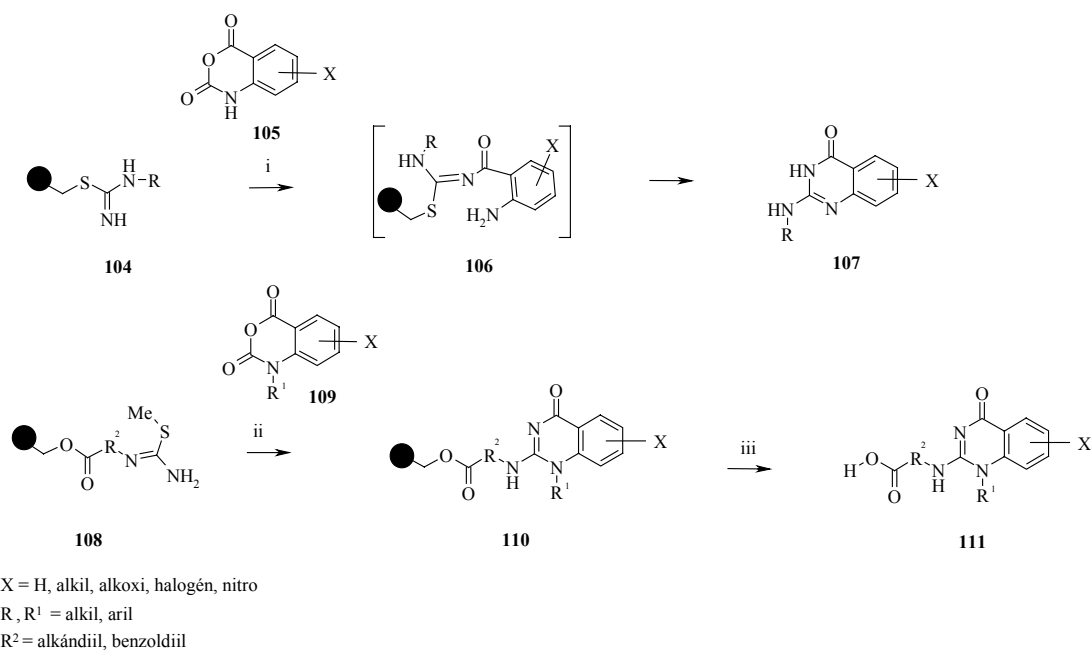
27. ábra. 2-Amino-4(3H)- kinazonok szintézise a Wittig-reakció alkalmazásával. i, Cs_2CO_3 , Merrifield-gyanta, DMF, KI; ii, PPh_3 , THF; iii, RNCO , DCM; iv, HNR^1R^2 , THF.

Két közleményben számolnak be izatin-anhidrid-származékok (**105**, **109**) és szilárd hordozóhoz kapcsolt *S*-alkil-izotiokarbamid (**104**, **108**) alkalmazásáról 2-amino-4(3H)-kinazonok és 2-amino-3-alkil-4(1H)-kinazonok szintézisében (**28. ábra**).^{117,118}

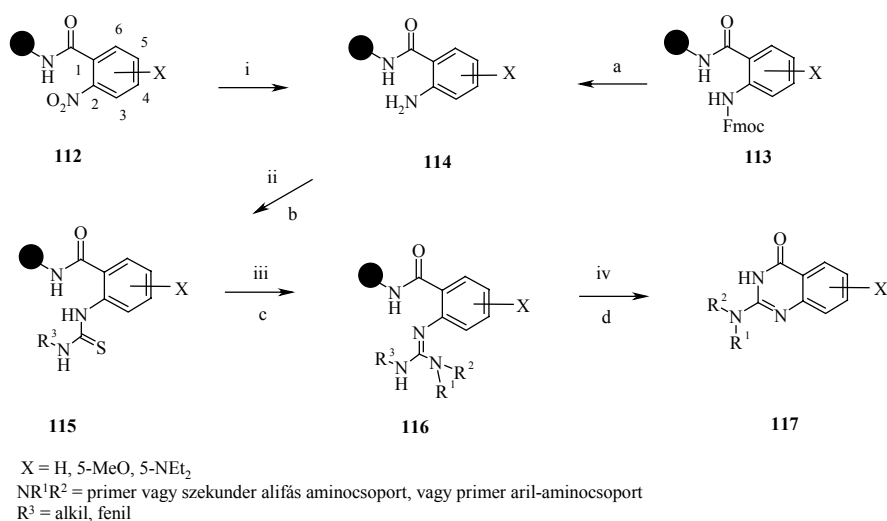
A Yang által leírt eljárás során a tiokarbamidot az *S*-atomon keresztül kapcsolták a Merrifield-gyantához (**104**), így a gyűrűzárás egyben a gyantáról való lehasadást is jelenti (**28. ábra**).

Szintén figyelemre méltó Yu és munkatársai, továbbá a Kesarwani által közölt eljárás, melyek első lépése a megfelelő antranilsav-származékok (**112**) prekursorainak karbonsav funkciós csoporton keresztül történő amino-gyantához kötése.^{119,120} Ezt követi a tiokarbamid, majd a guanidin egység kialakítása a 2-aminocsoporton (**115**,

116), végül a gyűrűzárási reakció, mely egyben az anyagnak a gyantáról történő lehasadását is okozza (29. ábra).



28. ábra. 2-Amino-4(3H)-kinazonok szintézise izatin-anhidrid felhasználásával. i, DIPEA, DMF, 80 °C; ii, DMAC, 80 °C; iii, TFA, DCM 25 °C, 1h.



29. ábra. 2-Amino-4(3H)-kinazonok szintézise NH₂- csoporttal ellátott kapcsolóelemen. i, (kapcsolóelem: p-metilbenzidril-amin) Sn₂Cl₂, DMF; ii, R³NCS, CH₂Cl₂; iii, Mukayama-reagents, HNR¹R², DCM; iv HF, 0 °C; a, (kapcsolóelem: Rink-amid) piperidin, DMF; b, R³NCS, DMF; c, HNR¹R², DIC, DCM; d, 10 % AcOH/DCM.

2.3.4.1 Összefoglalás

A 2-amino-4(3*H*)-kinazonok szilárfázisú szintéziseinek közös vonása az oldatfázisban már bevált szintézisutak követése annyi módosítással, hogy vagy az antranilsav-származékot, vagy pedig a tiokarbamid részt kötik valamelyik funkciós csoporton keresztül a gyantához. A kinazolinváz kiépítése minden esetben a szilárd hordozón történik. Több eljárásban a végtermék a gyűrűzárási reakció során hasad le a gyantáról, így a hasítás külön lépést nem igényel.

3 Célkitűzések

3.1 Általános célkitűzések

1. Elsődleges célunk olyan új eljárások kidolgozása kismolekulák szilárdfázisú szintézisére, melyek alkalmasak vegyülettárak automatizált előállítására.

Az 1.5.2 fejezetben részletezett megfontolások figyelembevételével, valamint a 2.2.1 és 2.2.2 fejezetben ismertetett biológiai hatásokat, továbbá a 2.3 fejezetben áttekintett szintézismódszereket megfontolva a di- és triaminopirimidinek és a 2-aminokinazolin-származékok szintézise mellett döntöttünk.

2. Másodlagos célnak tekintettük, hogy a kidolgozott eljárások felhasználásával kisebb méretű (néhány száz tagú), többnyire az irodalomban eddig le nem írt, potenciálisan biológiailag aktív, gyógyszeryszerű molekulákat tartalmazó vegyülettárakat állítsunk elő automata szintetizátor segítségével.
3. Céljaink között szerepelt a kémiai munka során jelentkező, tudományos szempontból is újdonságértékű megfigyelések alaposabb vizsgálata és publikálása. Figyelmet kívántunk fordítani arra, hogy a kidolgozandó szilárdfázisú szintézisek ne csupán az oldatfázisú eljárások szilárdfázisra történő átdolgozásai legyenek. Törekedtünk olyan szintézisutakat kidolgozni, mely az adott vegyületcsalád szerkezetileg minél változatosabb elemeinek előállítását teszi lehetővé, továbbá szem előtt tartottuk, hogy a kidolgozott eljárások esetleges kombinációit újabb vegyületcsoportok szintézisére lehessen felhasználni.

3.2 Részletes célkitűzések

Az általános célkitűzések a kémiai munka előrehaladásával a következő konkrét feladatokká és kérdésekké formálódtak:

1. Olyan új, szilárdfázisú eljárás kidolgozása, mely alkalmas 2-alkil-4,6-diaminopirimidinek és 2,4,6-triaminopirimidinek előállítására. A szilárdfázisú reakció érvényességi körének és korlátainak tanulmányozása.

2. Új, szilárdfázisú eljárás kidolgozása, mely alkalmas 2-amino-4(3*H*)-kinazolonok szintézisére.
- 2.a, 2,4-Diklórkinazolin-származékok benzil-alkohol típusú kapcsolóelemekre történő kötésének tanulmányozása, tekintettel a regioszelektivitás kérdésére.
- 2.b, A 4-helyzetben benzil-alkohol típusú kapcsolóelemmel szilárd hordozóhoz kötött 2-klórkinazolin-származékok aminokkal történő aromás nukleofil szubsztitúciós reakciójának vizsgálata. Annak tanulmányozása, hogy a kinazolinváz 6,7-pozíciójában lévő szubsztituensek miként befolyásolják a 2-helyzetű klóratom aminokkal szemben mutatott reaktivitását. Az egységes termék képződéséhez szükséges reakciókörülmények meghatározása különböző reaktivitású aminok és a kinazolinváz 6,7-pozíciójában lévő különböző csoportok esetén.
- 2.c, Új, szilárdfázisú eljárás kidolgozása 6-alkoxi-2-amino-4(3*H*)-kinazolonok szintézisére. Szilárd hordozóhoz kapcsolt 2-amino-6-hidroxikinazolinok szintézise, majd e származékok és alkoholok között lejátszódó Mitsunobu reakció tanulmányozása.
- 2.d, Új, szilárdfázisú eljárás kidolgozása 2,6- és 2,7-diamino-4(3*H*)-kinazolonok szintézisére a Hartwig-Buchwald-reakció felhasználásával.
3. 2-Amino-4-alkoxikinazolinok szintézise többfunkciós hasítás alkalmazásával. Annak a feltevésnek a vizsgálata, mely szerint a négyes pozíción keresztül benzil típusú kapcsolóelemmel szilárd hordozóhoz kapcsolt 6,7-szubsztituált-2-aminokinazolinok lehasíthatók a gyantáról alkoholátokkal. Hogyan befolyásolja a 4-alkoxikinazolin-származékok képződését a 6,7-helyzetű szubsztituens jellege, továbbá az alkoholok rendűsége ?
4. 2,4-Diklór-6-hidroxikinazolin és 2,4-diklór-6-hidroxi-7-metoxikinazolin benzil-alkohol típusú kapcsolóelemhez kötése, majd a 2- és 4-helyzetű klóratomok különböző típusú aminokkal történő reakciójának tanulmányozása. Az egységes termék képződéséhez szükséges reakciókörülmények meghatározása.
5. A kidolgozott eljárások automatizált szintézisekben való alkalmazhatóságának kipróbálása néhány száz molekulából álló vegyülettárak előállításával.
- 5.a, Néhány száz tagú, 6,7-szubsztituált-2-amino-4(3*H*)-kinazolinokból álló vegyülettár automatizált szintézise 2,4-diklórkinazolinokból és elsősorban kereskedelmileg kapható primer és szekunder alifás aminokból kiindulva.

- 5.b Néhány száz tagú, 2-amino-6-alkoxikinazolinokból álló vegyülettár automatizált szintézise 2,4-diklór-6-hidroxikinazolinból és elsősorban kereskedelmileg kapható primer és szekunder alkoholokból és alifás aminokból.
- 5.c, Néhány száz tagú, 2,4-diamino-6-hidroxi-7-metoxikinazolinokból álló vegyülettár automatizált szintézise 2,4-diklór-6-hidroxi-7-metoxikinazolinból és elsősorban kereskedelmileg kapható alifás aminokból kiindulva.
6. A szilárdfázisú szintézissel előállított triaminopirimidinek NMR-spektroszkópiás vizsgálata során azt tapasztaltuk, hogy a C(5) atomhoz kapcsolódó hidrogénatom DCl hatására deutériumra cserélődik. E jelenség részletesebb vizsgálata során arra a kérdésre is választ kerestünk, vajon ugyanaz a jelenség áll-e ennek a tapasztalatnak és annak a megfigyelésnek a hátterében, mely szerint a 2,4,6-trisz(dimetilamino)pirimidin és α -klóracetil-klorid reakciójában feltételezhetően egy kationos pirimidin σ -komplex keletkezik. Ehhez a következő feladatokat kellett elvégeznünk:
- 6.a, A 2,4,6-trisz(dimetilamino)pirimidin és α -klóracetil-klorid reakciójában keletkezett termék szerkezetének a felderítése.
- 6.b, A triaminopirimidinek protonálódásának részletesebb tanulmányozása egy megfelelően választott modellvegyületen NMR-spektroszkópia segítségével.
- 6.c, A feltárt összefüggések ismeretében érdemesnek tűnt annak tanulmányozása, a gyűrűn kívüli nitrogénatomokhoz kapcsolódó szubsztituenseknek és az 5-helyzetű szubsztituensnek milyen hatása van a 2,4,6-triaminopirimidinek protonálódására.

4 Eredmények

4.1 Aminopirimidinek szilárdfázisú szintézise és protonálódásának vizsgálata

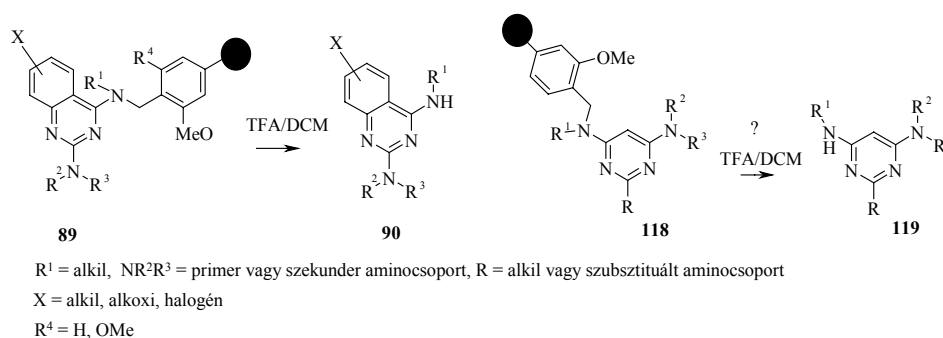
Eredeti célunk egy szilárdfázisú eljárás kidolgozása volt di- és triaminopirimidinek szintézisére. Az előállított triaminopirimidin-trifluoracetátok ^1H -NMR spektroszkópiás vizsgálata valamint a 2,4,6-triaminopirimidinek egy új reakciója során keletkező termék szerkezetének vizsgálata azonban arra utalt, hogy egy új jelenség nyomára bukkantunk. Feltételezésünk szerint mindkét megfigyelés az aminopirimidinek protonálódásával hozható összefüggésbe, ezért e folyamat alaposabb vizsgálata mellett döntöttünk.

4.1.1 Aminopirimidinek szintézise szilárd hordozón

4.1.1.1 Bevezetés

Az általunk kidolgozott módszer alapjául az a szakirodalomból ismert, **2.3.1.3.2** fejezetben (17. oldal) részletesebben ismertetett tény szolgál, mely szerint a 4,6-diklórpirimidin-származékokban a két halogénatom aminokkal szelektíven kicserélhető. Enyhébb körülmények között csak a Cl(C2), majd magasabb hőmérsékleten Cl(C4) is szubsztituálható.⁷⁹

A szilárdfázisú technika alkalmazásának kipróbálása Zhengdong és Jeffrey eredményein alapult (25. ábra, 26. oldal).^{112, 113} Kísérleteik szerint 4-benziloxi-2-metoxibenzil- és a 4-benziloxi-2,6-dimetoxibenzil-csoporthoz kapcsolt a 4-aminokinazolinok trifluorecetsav és diklórmétán elegyével egységes formában lehasíthatók a gyantáról. (30. ábra). Aminopirimidinek esetén csupán egy szerző számolt be rokon szerkezetűnek tekinthető benzhidril típusú kapcsolóelem alkalmazásáról (18. ábra, 22. oldal).⁹⁸

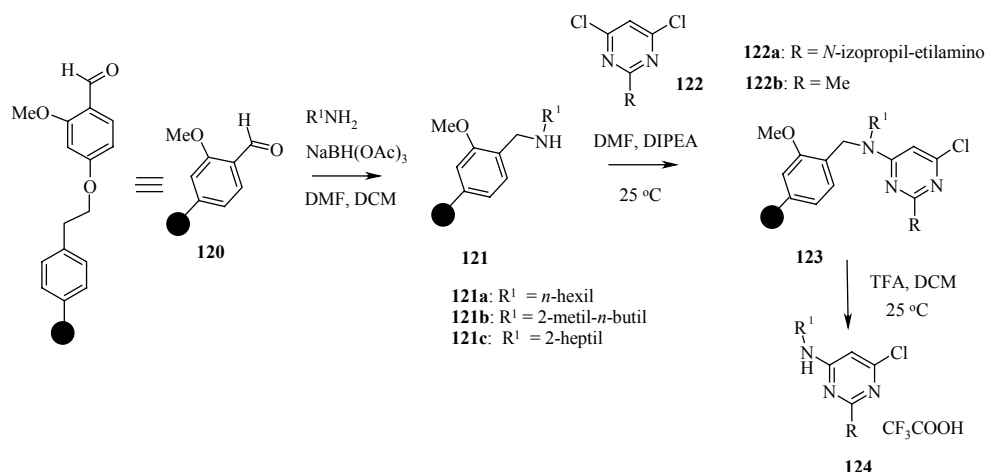


30. ábra. Az aminopirimidinek szilárdfázisú szintézisének alapjául szolgáló irodalmi analógia.

Feltételezésünk szerint a 4-benziloxi-2-metoxibenzil-amin kapcsolóelem aminopirimidinek szintézisére is felhasználható. 2-Helyzetben szubsztituált 4,6-diklórpirimidineket, valamint elsősorban a kereskedelemben nagy számban hozzáférhető aminokat használva kiindulási anyagként a módszer jelentős méretű vegyülettárak automatizált előállítását teheti lehetővé.

4.1.1.2 Eredmények

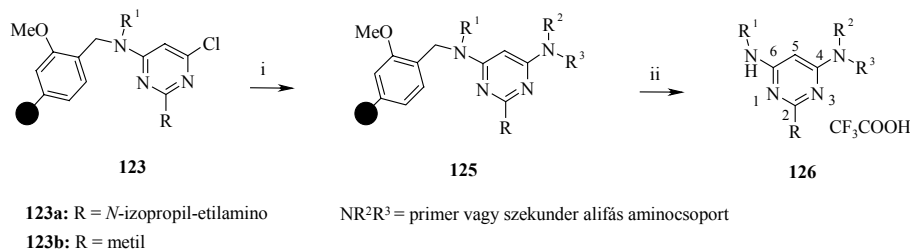
Elképzeléseink igazolására először egy kisebb méretű vegyülettár szintézisét tűztük ki célul. Első lépésként 2-helyzetben szubsztituált 4,6-diklórpirimidinszármazékokat (**122a**, **122b**) állítottunk elő, majd ezeket 2-metoxibenzaldehyd típusú kapcsolóelemhez kötött aminokkal (**121a**, **121b**, **121c**) reagáltattuk diizopropil-etilamin jelenlétében (31. ábra).



31. ábra. A pirimidinváz szilárd hordozóhoz kötése – a második diverzitáselem bevitelle.

A 4,6-diklórpirimidin-származékok előállítása 2-metilpirimidin-4,6-dionból $POCl_3$ -mal illetve triklórpirimidin és a megfelelő amin reakciójával történt (5.2.1.2 és 5.2.1.3 fejezet, 77. oldal).¹²¹ A 2-helyzetben lévő szubsztituensek egyben az első

diverzitáselemként is szolgálnak, megfelelő megválasztásukkal biztosíthatjuk, hogy a szintetizálendő vegyülettár elemei - a második és harmadik diverzitáselemként használt, kereskedelembe hozzáférhető aminok ellenére is - a szakirodalomban eddig le nem írt molekulák legyenek. A második diverzitáselemként szolgáló primer aminok gyantához kötése az irodalomból ismert eljárást követve,¹²² **121** nitrogéntartalma alapján 95%-ot meghaladó konverzióval ment végbe (**5.2.1.1** fejezet, 77. oldal) A diklórpirimidin-származékok szilárd hordozóhoz kötését szobahőmérsékleten végeztük, ezáltal a reakció szelektív maradt és elkerültük a pirimidingyűrűkön keresztül esetleg kialakuló keresztkötéseket (**5.2.1.4** fejezet, 78. oldal). A konverziókat **123** nitrogéntartalmából számítottuk. **124** intermediereket TFA/DCM eleggyel hasítottuk le a gyantáról. A **123**-ra vonatkoztatott termelésekre 90%-nál nagyobb értékek adódtak (**8.1.1.3** melléklet, 1. old.) A HPLC-MS rendszerrel meghatározott tisztaságok 95% felett voltak. A vegyületek szerkezetét és tisztaságát ¹H-NMR mérésekkel is alátámasztottuk (**8.1.1.4** melléklet 2. oldal).



32. ábra. A második (harmadik) amin bevitele és a végtermék lehasítása a szilárd hordozóról. i, a, HNR²R³, oldószer, 90-100 °C, 100-140 h; b, LiNR¹R², THF, 25 °C, 24 h (alifás aciklusos aminoknál, **123a** esetén); ii, TFA, DCM.

A szakirodalomból ismert, hogy 2,6-diamino-4-klórpirimidinek valamint 2-alkil-6-amino-4-klórpirimidinek aminokkal csak erélyesebb körülmények között reagálnak.¹²³ A szilárd hordozón végrehajtott aminopirimidin szintézisek (**2.3.2.** fejezet, 19. oldal, 15. ábra, 20. oldal, 19. ábra, 22. oldal) szintén azt mutatják, hogy az „utolsó” amin-klór csere erélyes körülményeket kíván (DMSO, 130-140 °C, vagy maga az amin mint oldószer), mely korlátozza a felhasználható aminok körét (illékonyság, halmazállapot). Módszerünk kidolgozásakor hosszabb reakcióidővel, az oldószer megfelelő megválasztásával és az aminból képzett lítiumsó alkalmazásával próbáltuk enyhébb körülmények között végrehajtani a reakciókat (**5.2.1.5** fejezet 79. oldal). A keletkezett termékek tisztaságát és szerkezetét HPLC-MS-sel és NMR spektroszkópiával vizsgáltuk (**8.1.1.5** melléklet, 3. oldal).

Kísérleteink szerint, DMAC-ban 4-metilpiperidinnel az aromás nukleofil szubsztitúciós reakció gyorsabb volt, mint *n*-butanolban és tisztább terméket eredményezett, mint DMF-ben (1. táblázat, 37. oldal, 1-3. sorok). DMAC-t alkalmazva oldószerül, 100 °C-os hőmérsékleten α -helyzetben szubsztituens nem tartalmazó négy- öt- és hattagú gyűrűs alifás szekunder aminok esetén, 20-40-szeres aminfelesleget használva, 100 óra reakcióidő szükséges a teljes konverzió eléréséhez (32. ábra, 1. táblázat, 4-8 sorok, 2. táblázat, 38. oldal, 1-8 sorok). Ha a hattagú gyűrűs aminok legalább egy α -helyzetű szubsztituens tartalmaznak, reaktivitásuk annyira lecsökken, hogy az adott körülmények között nem kapunk egységes terméket (2. táblázat, 9-10 sorok).

Nyílt szénláncú, primer és szekunder alifás aminok **123a**-val (32. ábra) történő reakciója során, még 40-szeres aminfelesleg alkalmazása esetén is, mindhárom oldószerben (DMAC, MeNO₂, *n*-BuOH), fő tömegében az átalakulatlan kiindulási anyagnak (**123a**) megfelelő komponenst (**124/1**, **124/2**, **8.1.1.4** fejezet, 2. oldal) kaptuk termékként (1. táblázat, 9-16 sorok). A DMAC-ban végzett reakciók termékében, HPLC-MS vizsgálatok alapján, a várt komponens mellett megjelenő legfőbb szennyező egy olyan pirimidinszármazék volt, mely – HPLC-MS mérések alapján- a kívánt aminocsoport helyett feltételezhetően egy dimetilamino-csoportot tartalmazott a 2-helyzetben (**126/22-23**, 32. ábra, NR¹R² = Me₂N, **8.1.1.6** fejezet, 6. oldal). Klórpirimidin-származékokat DMF-ben aminokkal reagáltatva hasonló szerkezetű termék keletkezéséről már beszámoltak az irodalomban.¹²⁴

123a (32. ábra) és nyílt szénláncú, alifás aminok reakcióinak vizsgálatánál az aminból „in situ” *n*-BuLi-mal készített sót használva nukleofil reagensként, THF-ben, szobahőmérsékleten végezve a reakciót, egységes termékhez jutottunk (1. táblázat, 17-18 sorok).

123b **123a**-hoz hasonlóan nem adott egységes terméket nyílt szénláncú primer és szekunder alifás aminokkal DMAC-ban (2. táblázat, 11. és 15. sorok). A DMAC-ban végzett reakciók alacsony konverziója, a **123a**-származékoknál tapasztaltakhoz hasonlóan, részben itt is a dimetilamino-melléktermék (**126/24-25**, 32. ábra, NR²R³ = Me₂N, **8.1.1.6** melléklet 6. oldal) képződésével magyarázható. **123b** reakciója α -helyzetben nem szubsztituált primer és szekunder alifás aminokkal *n*-BuOH-ban és MeNO₂-ben 40-szeres aminfelesleget és 140 órás reakcióidőt használva egységes termék képződését eredményezte (2. táblázat, 12-13, 16-17

1. táblázat. 2,4,6-Triaminopirimidin-származékok előállítása szilárd hordozón.^a

	Várt termék (kiind.)	R ¹	R	HNR ² R ³	Amin feles- leg ^b	T (°C)	t (h)	Oldószer	Hozam (%) ^c	Összetétel (%) ^d 126 (124)
1	126/1 (124a)				20	100	16	DMF	91	13 (83)
2					20	100	16	<i>n</i> -BuOH	97	3 (97)
3					20	100	16	DMAC	-	20 (80)
4					20	100	100	DMAC	89	95 (0)
5	126/2 (124b)				20	100	100	DMAC	92	98 (0)
6	126/3 (124b)				20	100	100	DMAC	89	99 (0)
7	126/4 (124b)				20	100	100	DMAC	-	77 (16)
8					40	100	100	DMAC	87	91 (0)
9	126/5 (124a)				20	100	140	DMAC	-	5 (94)
10	126/6 (124b)				20	100	140	DMAC	-	6 (92)
11					40	100	140	<i>n</i> -BuOH	-	3 (97)
12					40	90	140	MeNO ₂	-	3 (97)
13	126/7 (124a)				20	100	140	DMAC	-	12 (60)
14	126/8 (124b)				20	100	140	DMAC	-	11 (58)
15					40	100	140	<i>n</i> -BuOH	-	6 (93)
16					40	90	140	MeNO ₂	-	4 (94)
17	126/5 (124a)				10	25	24	THF	61	91 ^f (0)
18	126/7 (124a)				10	25	24	THF	57	93 ^f (0)

a, A jelölések a 31. és a 32. ábra (34. oldal) képleteire vonatkoznak.

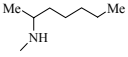
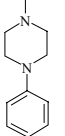
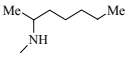
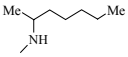
b, A reagensfeleslegek a szilárd hordozóhoz kötött anyagra (123) vonatkoznak.

c, A hozamok 123-nak (32. ábra, 35. oldal) a nitrogéntartalom alapján meghatározott telítettségére vonatkoznak és a lehasított anyag tömege alapján lettek kiszámítva (a terméket mono-trifluoracetát-sóként vettük figyelembe).

d, A termék összetételét HPLC-MS rendszerrel határoztuk meg.

f, Az utolsó amin bevétele lítiumsó formájában történt.

2. táblázat. Szilárd hordozón előállított 2-metil-4,6-diaminopirimidinek tisztasága.^a

	Várt termék (kiind.)	R ¹	R	HNR ² R ³	Amin feles- leg ^b	T (°C)	t (h)	Oldószer	Termelés (%) ^c	Összetétel (%) ^d 126 (124)
1	126/9		Me		20	100	100	DMAC	95	99 (0)
2	(124/3)				10	100	100	DMAC	94	99 (0)
3	126/10 (124/4)		Me		20	100	100	DMAC	93	99 (0)
4	126/11 (124/5)		Me		20	100	100	DMAC	97	99 (0)
5	126/12 (124/4)		Me		20	100	100	DMAC	86	99 (0)
6	126/13 (124/4)		Me		20	100	100	DMAC	77	99 (0)
7	126/14 (124/5)		Me		20	100	100	DMAC	96	99 (0)
8	126/15 (124/4)		Me		20	100	100	DMAC	89	99 (0)
9	126/16 (124/4)		Me		20	100	100	DMAC	-	28 (0)
10	126/17 (124/4)		Me		20	100	100	DMAC	-	0 (47)
11	126/18 (124/3)		Me		20	100	140	DMAC	-	75 (7)
12					40	100	140	<i>n</i> -BuOH	87	95 (0)
13					40	90	140	MeNO ₂	79	91 (0)
14	126/19 (124/3)		Me		40	100	140	<i>n</i> -BuOH	85	98 (0)
15	126/20 (124/3)		Me		20	100	140	DMAC	-	4 (67)
16					40	100	140	<i>n</i> -BuOH	82	98 (0)
17					40	90	140	MeNO ₂	-	80 (0)
18	126/21 (124/5)		Me		40	100	140	<i>n</i> -BuOH	87	98 (0)

a, A jelölések a 31. és 32. ábra (34. oldal) képleteire vonatkoznak.

b, A reagensfeleslegek a szilárd hordozóhoz kötött anyagra (123) vonatkoznak.

c, A hozamok 123-nak (32. ábra) a nitrogéntartalom alapján meghatározott telítettségére vonatkoznak és a lehasított anyag (vagy 123)-tömege alapján lettek kiszámítva (a terméket mono-trifluoracetát-sóként vettük figyelembe).

d, A termék összetételét HPLC-Ms rendszerrel határoztuk meg.

sorok). Abból a tényből, hogy hasonló körülmények között **123a**-val nem kaptunk egységes terméket, arra következtethetünk, hogy **123b** nyílt szénláncú primer és szekunder aminokkal szemben reaktívabb, mint **123a**.

Az általunk kidolgozott és Yoo⁹³ által közölt módszert (15. ábra, 20. oldal) összevetve megállapíthatjuk, hogy eljárásunk várhatóan a 2-aminopirimidin-származékoknál, a szubsztituensként használt aminoknak csak egy szűkebb csoportja esetén alkalmazható eredményesen automatizált szintézisekben, ezekben az esetekben viszont enyhébb reakciókörülményeket használva jobb termelést és tisztább anyagot eredményez, mint Yoo módszere. További előnyként említhető, hogy kevesebb lépés történik a szilárd hordozón, nem kell az aminfelesleget eltávolítani az utolsó lépés után, továbbá, hogy 4,6-diamino-2-alkilpirimidin-származékok szintézisére is alkalmazható.

Di Lucrezia⁹⁸ és Bradley¹⁰⁰ benzil-amin típusú kapcsolóelemen (18. és 19. ábra, 22. old) és Barillari⁹⁴ Wang-gyantán (16. ábra, 21. old.) kidolgozott eljárásával szemben előnyként említhető, hogy módszerünk a 2,4,6-pozícióban is lehetővé teszi változó aminocsoportok bevitelét.

A termékek ¹H-NMR spektroszkópiás vizsgálata során megfigyeltük, hogy a DMSO-*d*₆-os oldatokhoz 5 % D₂O-t adva, a C(5)-höz kapcsolódó proton jele a 2,4,6-triaminopirimidinium- és a [2-metil-4,6-diaminopirimidinium]-trifluoracetátoknál 24-48 óra alatt eltűnik (8.1.1.5. melléklet, 3. oldal). A jelenség magyarázatául feltételeztük, hogy e származékoknál a C(5)-protonált forma egyensúlyban van az N-protonált formával.

4.1.1.3 Összefoglalás

Új eljárást dolgoztunk ki 4,6-diaminopirimidin-származékok szilárdfázisú szintézisére. A módszer előnye a könnyű automatizálhatóságban valamint a könnyen hozzáférhető kiindulási anyagokban rejlik.

¹H-NMR mérések során megfigyeltük, hogy néhány [2,4,6-triaminopirimidinium]- és [2-metil-4,6-diaminopirimidinium]-trifluoroacetát esetében a C(5)-höz kapcsolódó hidrogénatom DMSO-*d*₆-ban D₂O jelenlétében deutériumra cserélődik.

4.1.2 Aminopirimidinek protonálódásának vizsgálata

4.1.2.1 Bevezetés

Az aminopirimidinek bázikus tulajdonságú vegyületek. A protonált forma pK_a értékei általában az amin és egyéb szubsztituensek minőségétől függően a 3-7 intervallumba esnek.¹²⁵ Az aminocsoportok számának valamint az aminocsoportokhoz kapcsolódó alkilcsoportok számának növekedésével az aminopirimidinek báziserőssége nő. E hatások eredményeképpen az N,N',N'' -alkil-2,4,6-triaminopirimidinek olyan erősségű bázisok, melyek esetén már fiziológiás pH-n is számolni kell a protonált forma megjelenésével. A protonálódás helyének az ismerete alapvető fontosságú lehet biológiailag aktív származékok esetén a receptor-ligand kölcsönhatások feltérképezésében.

Számos közlemény foglalkozik aminopirimidinek oldat- és gázfázisú protonálódásával.¹²⁶ E tanulmányokból kiderül, hogy a gyűrűben lévő nitrogénatom protonálódására kell számítani. Habár N,N',N'' -alkil-2,4,6-triaminopirimidinek esetén ilyen tanulmányok eddig nem születtek, a szakirodalom alapján elsősorban a gyűrűben lévő nitrogénatomok protonálódása várható.

A következő két megfigyelés sarkallt minket az aminopirimidinek protonálódásának részletesebb vizsgálatára: 1. Szilárdfázisú szintézissel előállított triaminopirimidinium-trifluoracetátok ^1H -NMR-spektroszkópiás vizsgálata során azt tapasztaltuk, hogy a $\text{H}(\text{C}5)$ jele D_2O hatására eltűnik, vagyis az aromás gyűrűhöz kapcsolódó H-atom D_2O hatására D-re cserélődik. 2. Triaminopirimidinek és α -halo-savhalogenidek reakciója során olyan pirimidiniumsókat izoláltunk, melyekben a pirimidingyűrű 5-helyzetű szénatomja egy proton megkötése által sp^3 hibridállapotúvá vált.

A két jelenség közös magyarázataként az a feltételezés szolgált, miszerint bizonyos típusú aminopirimidinek hajlamosak C(5)-protonálódásra. Ahhoz, hogy feltevésünket alátámasszuk, a jelenség részletesebb vizsgálatára volt szükség.

4.1.2.2 2-Klór-1,1-bisz(2,4,6-triaminopirimidin-5-il)etén (134, 33. ábra, 42. oldal) előállítás

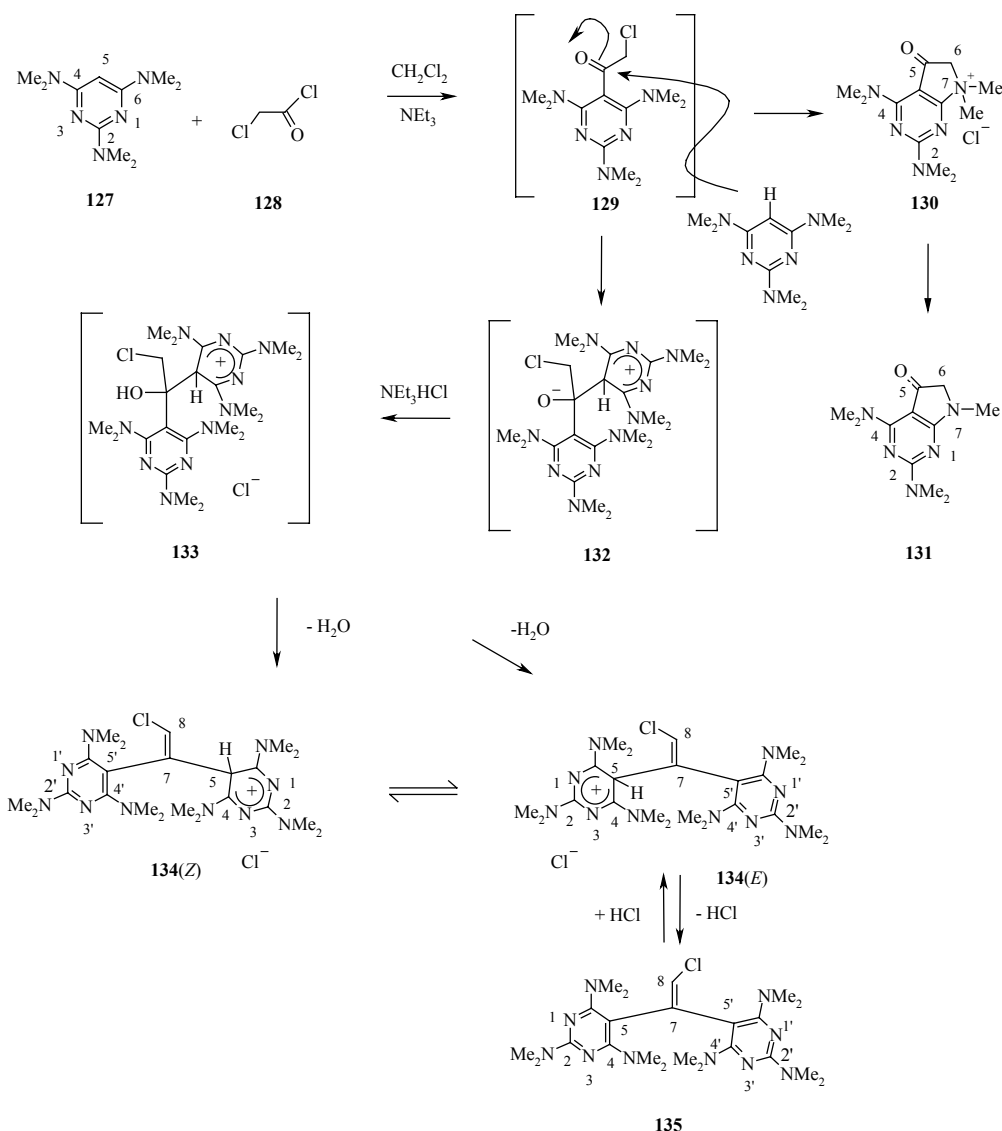
4.1.2.2.1 Egy új reakció megfigyelése

Triaminopirimidinek acilezési reakcióinak vizsgálata során azt tapasztaltuk, hogy a 2,4,6-trisz(dimetilamino)pirimidin¹²⁷ (**127**) reakciója klóracetil-kloriddal (**128**) trietil-amin jelenlétében a várt 5-(2-klóracetil)-2,4,6-trisz(dimetilamino)pirimidin (**129**) helyett egy 2-klór-1,1-bisz(pirimidin-5-il)etén-származék hidroklorid-sóját (**134**) eredményezte (33. ábra, 42. oldal, 5.2.2.2. fejezet, 80. oldal).

NMR-spektroszkópai vizsgálatokkal sikerült igazolni **134** szerkezetét.^{128,129} **134** egy olyan 1,1-bisz(pirimidin-5-il)etén származéknak bizonyult, mely két pirimidingyűrűje közül az egyik a kiindulási vegyületnek megfelelően aromás, a másik gyűrű viszont a C(5)-ön protonálódott és C(5) sp^3 hibridállapotúvá vált. A protonálódott gyűrű egyszeresen pozitív töltést visel mely delokalizációjában a három gyűrűn kívüli nitrogénatom is résztvesz. A reakciótermék **134(E)** és **134(Z)** geometriai izomerek egyensúlyi elegyének bizonyult, melyből megfelelően erős bázissal sikerült előállítanunk a bázikus formát (**135**) (5.2.2.3 fejezet, 80. oldal) **135** Sav hatására visszaalakult a C(5)-protonált formák elegyévé. A **134** pK_a értékének meghatározására tett kísérletet a 4.1.2.3.3 fejezetben (47. oldal) ismertetjük.

4.1.2.2.2 Szerkezetigazolás

134 oldatának (DMSO- d_6) 1H - és ^{13}C -NMR spektrumában két jelcsoport különíthető el, melyek intenzitásának aránya 2,3:1 (8.1.2.2 melléklet, 7. oldal). Ezen jelcsoportok megfeleltethetők a **134(E)** és **134(Z)** geometriai izomereknek. A 1H - ^{13}C HSQC spektrumban korreláció mutatható ki a kisebb komponenshez tartozó δ 7,31 1H és δ 129,3 ^{13}C jelek, valamint a nagyobb mennyiségben jelen lévő komponenshez tartozó δ 7,87 1H és δ 131,3 ^{13}C nagyobb intenzitású jelek között. Ezek a jelek a C(8)-H szerkezeti egységhez rendelhetők. Szintén a HSQC spektrum bizonyítja a szerkezet felderítésében kulcsszerepet játszó δ 5,12 és δ 5,34 protonjelek és a velük korreláló δ 41,8 és δ 37,5 alifás szénatomok közvetlen kapcsolatát.



33. ábra. A 2,4,6-trisz(dimetilamino)pirimidin (**127**) reakciója klóracetil-kloriddal (**128**) NEt₃ jelenlétében 0-5 °C-on stabil kationos pirimidin σ -komplex (**134**) képződéséhez vezet. A reakció feltételezhetően a **129** átmeneti terméken keresztül játszódik le.

Ezek a jelpárok C(5)-H molekularészlet jelenlétét támasztják alá. A δ 129,5 és δ 132,9 jelek a C(7) atomokhoz míg a δ 88,8 és δ 88,5 jelek a nem protonálódott pirimidingyűrűhöz tartozó C(5') atomokhoz rendelhetők. A ¹H-¹³C HMBC spektrumban megfigyelhető korrelációk [H(C5)↔C(4,6), C(5'), C(7), C(8) valamint H(C8)↔C(5), C(5'), C(7), C(4',6'),*- C(4,6)* ahol * egy gyenge, de reprodukálható 4-kötésen át történő korrelációt jelent] bizonyítják a pirimidingyűrűk geminális elrendeződését a kisebb és a nagyobb mennyiségben jelen lévő komponensre egyaránt. A kisebb és nagyobb jelcsoport jeleinek **134(E)** és **134(Z)** izomerekhez rendelése a vicinális ¹H-¹³C heteronukleáris csatolási állandók alapján történt (**134(E)**):

$^3J_{\text{H}(8),\text{C}(5)} = 7,6 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H}(8),\text{C}(5')} = 2,8 \text{ Hz}$ és **134(Z)**: $^3J_{\text{H}(8),\text{C}(5)} = 4,1 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H}(8),\text{C}(5')} = 7,4 \text{ Hz}$). A **134(Z)** izomer esetén megfigyelt erős és a **134(E)** izomer esetében tapasztalt gyenge H(C5)-H(C8) NOE effektus is ezt a jelhozzárendelést erősíti meg. Az E és Z izomerek között kimutatható inverzió transzfer bizonyítja, hogy a két izomer egyensúlyban van egymással, továbbá arról is felvilágosítást nyújt, hogy a C(5)-protonálódás a kémiai eltolódás időskálán szemlélve lassúnak, a relaxációs időskálán vizsgálva pedig mérsékelten gyorsnak tekinthető.

4.1.2.2.3 A reakció jelentősége

A reakció illetve a reakciótermékek három szempontból tekinthetők újdonságértékűnek:

1. Az aminopirimidinek és α -halo-savhalogenidek reakciója eddig ismeretlen volt a szakirodalomban. Hasonló 1,1-diariletén típusú termékek keletkezését kimutatták ugyan 1,3,5-trialkil- és 1,3,5-trialkoxibenzol-származékok α -halo-savhalogenidekkel való reakciója során, azonban ezek a reakciók csak Lewis-sav katalizátor jelenlétében játszódtak le.^{130,131} A pirimidin- és benzolszármazékok reaktivitási különbségét ismerve nem tekinthető magától értetődőnek, hogy a reakció triaminopirimidinszármazékok esetében is lejátszódik.
2. A reakció terméke az első kationos pirimidin σ -komplex. A szakirodalomban eddig csak anionos pirimidin σ -komplexek képződéséről számoltak be.^{132,133,134}
3. Pirimidinszármazékok esetében még senki nem számolt be C(5)-protonálódásról. Az eddig megjelent közlemények csupán a gyűrűben lévő nitrogénatom protonálódásáról számoltak be.¹²⁶

4.1.2.2.4 Egy lehetséges reakciómechanizmus

A **134** (33. ábra, 42. oldal) reakciótermékek keletkezése **129** feltételezett átmeneti termékből **132** és **133** feltételezett szerkezeteken keresztül a következő hatások figyelembevételével értelmezhető:

1. **129**-ban a karbonil szénatom elektrofil jellege az α -helyzetben lévő klóratom mínusz induktív effektusa miatt egy "egyszerű" acilszármazékhoz képest megnő.
2. Az acetilcsoporttal szomszédos helyzetben lévő dimetilaminocsoportok sztérikus hatása miatt **129** karbonil csoportjának π -elektronpárja és a pirimidingyűrű között

nem tud konjugáció kialakulni (hasonló okokra vezetik vissza az 1,3,5-trimetilbenzol és az 1,2,3-trimetilbenzol savhalogenidekkel szemben mutatott reaktivitásának a különbségét is¹³⁰). E hatás eredményeképpen **129** karbonil szénatomja egy “egyszerű” acil-aril vegyülethez képest elektrofilabb jellegűvé válik.

3. A dimetilamino-csoportok elektronküldő hatásának az eredményeképpen **127** 5-helyzetű szénatomjának nukleofil jellege megnő.

Feltételezhetően e három hatás eredményeképpen **127** 5-helyzetű szénatomjának **129** karbonil szénatomjára történő támadása kedvezményezetté válik. Az addíciós lépés eredményeképpen **132** majd **133** (esetleg közvetlenül **133**) feltételezett szerkezet kialakulására nyílhat lehetőség, melyekből egy molekula víz kilépésével alakulhat ki **134** szerkezet.

Azt a feltételezést mely szerint a reakció **129** feltételezett átmeneti terméken keresztül játszódik le, alátámasztja **130** termék reakcióelegyből való izolálása. **130** kvaterner pirrolo[2,3-d]pirimidinium-só **129**-ből való keletkezése egy egyszerű intramolekuláris gyűrűzárási reakcióval értelmezhető. **130** további érdekessége, hogy diklórmétánban, szobahőmérsékleten spontán dealkileződik **131** keletkezése közben (5.2.2.5 fejezet, 81. oldal).

4.1.2.2.5 A C(5)-protonálódás egy lehetséges magyarázata

Habár az első látásra különösnek tűnő C(5)-ön protonált szerkezet (**134**) kialakulása a feltételezett mechanizmus alapján értelmezhető, az aminopirimidinek protonálódásáról szóló szakirodalom¹²⁶ alapján a következő kérdések vetődnek fel:

1. **134** miért nem rendeződik át az N(1)-protonált származékká?
2. **135** sav hatására miért **134**-gyé és nem a N(1)-protonált formává alakul?
3. Mi az oka az aminopirimidinek körében is szokatlanul erős bázicitásnak?

Munkánk e fázisában még nem tudtunk egyértelmű magyarázatot adni a fenti kérdésekre. Feltételeztük, hogy a C(5)-protonálódás előtérbe kerülése az N(1)-protonálódásához képest elsősorban annak köszönhető, hogy **135** vegyületben a 4-, 6- valamint a 4'- és 6'-helyzetben lévő dimetilamino-csoportok és a vinilcsoport egy térbelileg meglehetősen zsúfolt szerkezetet hoznak létre, mely kevésbé zsúfolttá válik a C(5) sp³ hibridállapotúvá válása révén. Ugyanakkor **134** NMR spektrumából egyértelműen látszik, hogy **134**-ben a protonált gyűrű 4- és 6-helyzetű dimetilamino-csoportjaihoz tartozó metilcsoportok jele felhasad, ami arra utal, hogy a 4'- és 6'-

helyzetű dimetilamino-csoportokhoz képest a protonált gyűrűben a C(4)-NMe₂ és C(6)-NMe₂ kötés körüli rotáció lelassul. Feltételezésünk szerint a lelassult rotáció magyarázata abban áll, hogy a pozitív töltésű gyűrű a dimetilamino-csoportok nemkötő elektronpárjainak fokozottabb delokalizációját vonja maga után. Véleményünk szerint a C(5)-protonált forma N(1)-protonált formával szembeni stabilitása e kettős, sztérikus és elektronikus (delokalizációs) hatás eredményeképpen jöhet létre.

4.1.2.3 A 2,4,6-trisz(dimetilamino)pirimidin protonálódásának vizsgálata

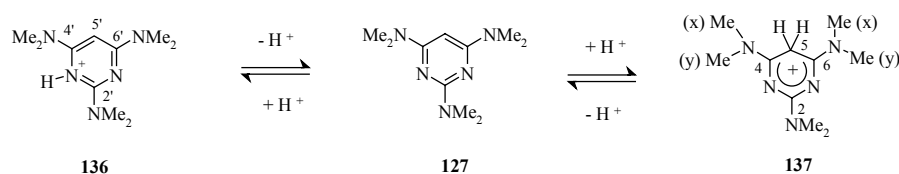
4.1.2.3.1 Bevezetés

134 és **135** (**33.** ábra, **42.** oldal) szerkezetének azonosítása után a legfontosabb megválaszolandó kérdésnek az tűnt, vajon egy viszonylag ritka jelenséget figyeltünk meg, mely csak bizonyos speciális szerkezetek esetén lép fel, vagy a(z) (amino)pirimidinek szélesebb körére is érvényes összefüggés birtokába jutottunk. Mivel az aminopirimidinekről szóló irodalomban még csak az általunk megfigyelt jelenségre utaló közleményt sem találtunk, először célszerűnek tűnt egy szerkezetileg hasonló, de egyszerűbb szerkezetű molekula vizsgálata. E megfontolások alapján esett választásunk a **4.1.2.2** fejezetben vizsgált reakció kiindulási anyagául szolgáló 2,4,6-trisz(dimetilamino)pirimidinre (**127**, **33.** ábra, **42.** oldal). További érv volt ennek a molekulának a vizsgálata mellett, hogy a **4.1.1** fejezetben (**33.** oldal) előállított aminopirimidinekkel (**126**, **32.** ábra, **35.** oldal) is rokon szerkezetűnek tekinthető, így vizsgálata az ott megfigyelt hidrogén-deutérium csere megértéséhez is hozzájárulhat.

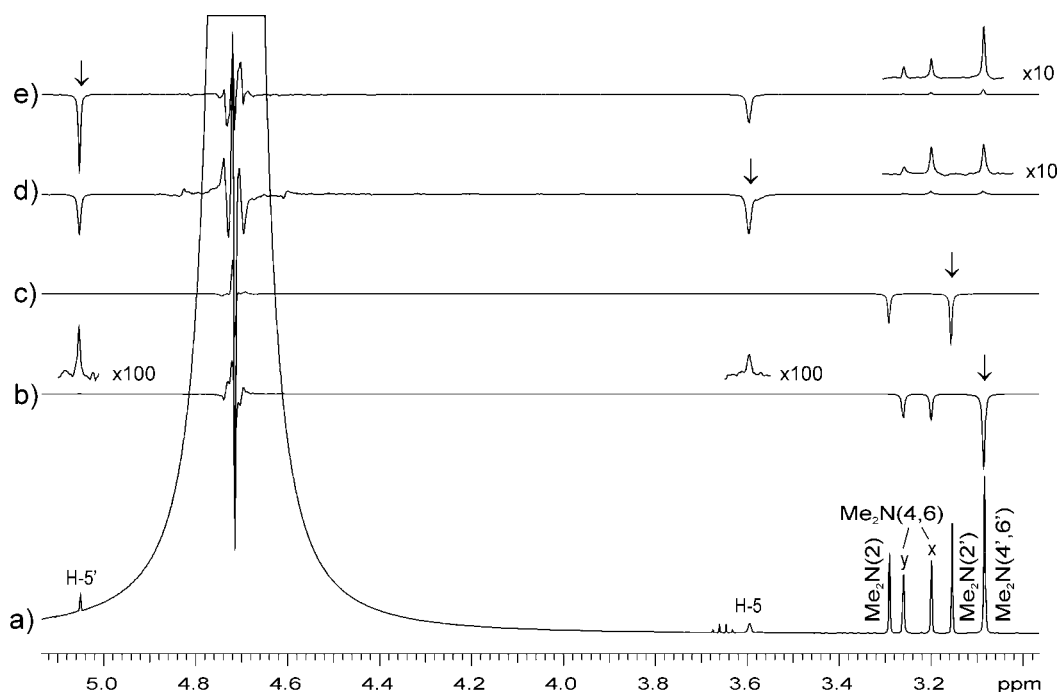
4.1.2.3.2 A C(5)- és N(1)-protonált szerkezetek vizsgálata NMR spektroszkópiával

134 vegyület (**33.** ábra) hidrokloridját különböző oldószerekben (DMSO-*d*₆, CDCl₃, D₂O, CH₃NO₂-*d*₃) vizsgálva a ¹H és ¹³C spektrumokban egy minor és egy major komponens jelei különíthetők el (**8.1.2.6** melléklet, **8.** oldal). A két jelsorozat intenzitásának az aránya D₂O-ban volt a legkedvezőbb a spektrumok kiértékelése szempontjából (1,2:1). D₂O-ban azonban H(C5) jele, feltételezhetően a H-D csere miatt - hasonlóan a **4.1.1** fejezetben tapasztalt jelenséghez - nem észlelhető. A fent

említett okok miatt H₂O és D₂O elegye (9 : 1) tűnt ideálisnak további vizsgálataink céljából. A két jelcsoport a pirimidingyűrű N(1)- és C(5)-protonált formáinak jelenlétével magyarázható. A δ 5,05 -nél megjelenő aromás jel a H(C5')-höz, míg δ a 3,60 H jel a C(5)-protonált forma H(C5)-jéhez rendelhető (34. ábra). Ennek megfelelően a ¹H-¹³C HSQC spektrumban korreláció mutatható ki a δ 3,60 (s, 2H) és a δ 27,8 ¹³C, valamint a δ 5,05 (s, 1H) és δ 73,8 ¹³C jelek között. A C(5) és C(5') ¹³C jeleinek szatellitjeiből meghatározott H-C(5) és H-C(5') ¹H-¹³C heteronukleáris csatolási állandók szintén alátámasztják a fenti jelek kapcsolatát ($^1J_{H(5),C(5)} = 131,9$ Hz a szénatom sp³ hibridizációjára, míg $^1J_{H(5'),C(5')} = 168,4$ Hz a szénatom sp² hibridizációjára utal).¹³⁵ Szelektív DPFGESE-NOE mérésekkel inverzió transzfer mutatható ki a két jelcsoport megfelelő jelei között, bizonyítva, hogy a két forma egyensúlyban van egymással.



34. ábra. 127 protonálódása az N(1)- és C(5)-protonált formák elegyéhez vezet.



35. ábra. a, 127 ¹H NMR spektruma (H₂O:D₂O = 9:1, pH = 4,6, t = 30 °C) b, -e, DPFGESE-NOE mérésekkel az inverzió transzfer kimutatható, C(5)- és N(1)-protonált forma egyensúlyban van egymással. (A nyilak a szelektív besugárzás helyét jelzik.)

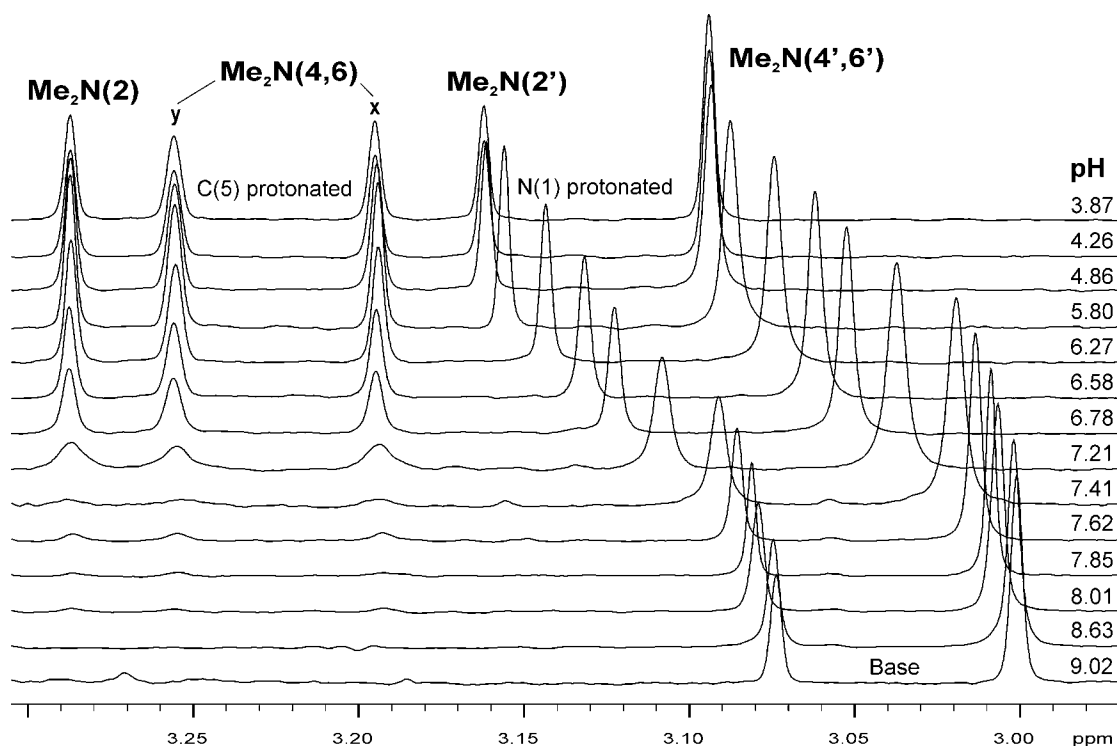
A mérés egyúttal felvilágosítást nyújt arról, hogy **137** és **127** egymásba alakulásának a sebessége lassúnak tekinthető a kémiai eltolódás időskálán, és mérsékelten gyorsnak a relaxációs időskálán (35. ábra). A **127-136** egyensúly viszont gyorsnak tekinthető a kémiai eltolódás időskálán.

A nagyítással láthatóvá váló pozitív jelek arra utalnak, hogy a rendszer a pozitív NOE tartományban van, tehát az erőteljes negatív csúcsok az inverzió transzfernek tulajdoníthatók. **137** vegyület (34. ábra, 46. oldal) 4- és 6-dimetilamino-csoportjaihoz tartozó metiljelek - hasonlóan a **134** vegyület (33. ábra, 42. oldal) azonos helyzetű dimetilamino-csoportjaihoz tartozó metiljeleihez – megkettőződnek (^1H : δ 3,22 s, (6H) és δ 3,27 s, (6H);). **136** (34. ábra) 4,6-dimetilamino-csoportjai azonban egyetlen egy jelet adnak a ^1H NMR spektrumban (δ 3.12H s). A C(5)-protonált forma jeleinek a felhasadása arra utal, hogy a C(4)-NMe₂ és C(6)-NMe₂ kötés körüli rotáció lelassul, ami a pozitív töltés 2,4,6-helyzetű dimetilamino-csoportokon történő delokalizációjára enged következtetni. Ugyanezt a típusú jelfelhasadást az N(1)-protonált forma (**136**) esetén nem tapasztaljuk, tehát ebben az esetben a C(4')-NMe₂ és a C(6')-NMe₂ kötések körüli rotáció gyorsabb, a pozitív töltés dimetilamino-csoportokon történő delokalizációja viszont kisebb mértékű. Abból a tényből, hogy a 4',6'-helyzetű dimetilamino-csoportok N(1)-protonált forma esetén csupán egy jelet adnak, egyúttal arra is következtethetünk, hogy a N(1)-protonálódás a kémiai eltolódás időskálán szemlélve gyors folyamatnak tekinthető. A C(5)-protonált forma esetében az H(C5) detektálhatósága utal arra, hogy a C(5)-protonálódás a kémiai eltolódás időskálán mérve lassú folyamat. A C(5)- és N(1)-protonálódás sebességének egymáshoz viszonyított aránya jelzi, hogy a C(5)-protonálódás az N(1)-protonálódáshoz képest egy magasabb aktiválási energiát igénylő folyamat. Ez összefüggésben állhat azzal, hogy ebben az esetben az aromás rendszer megbomlásával jön létre a protonált forma.

4.1.2.3.3 A C(5)- és N(1)-protonált formák pK_a értékeinek a meghatározása

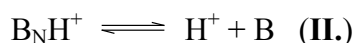
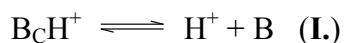
A 2,4,6-trisz(dimetilamino)pirimidin C(5)- és N(1)-protonált formái pK_a értékeinek a meghatározását NMR-es titrálással végeztük (5.2.2.7 81. oldal). **127** vegyület (34. ábra, 46. oldal) ^1H NMR spektrumának a metilcsoportokat tartalmazó részét a 36. ábrán (48. oldal) mutatjuk be a pH függvényében. pH = 9,02-n csak **127** bázikus formájának a jelei látszanak. A pH csökkenésével két különálló folyamatot

követhetünk nyomon a spektrumból. Az egyik folyamat a kezdetben a kizárólag a bázishoz tartozó jelek fokozatos eltolódása a nagyobb kémiai eltolódás irányába. Ez az N(1)-protonált forma fokozatos megjelenésével függ össze. A folyamat eredményeképpen pH = 3,87-en a jelcsoport eltolódása megáll, jelezve, hogy nincs több szabad bázis a rendszerben. Az eltolódás eredményeképpen kapott jelsorozat az N(1)-protonált formához rendelhető. Az N(1)-protonált forma jeleivel párhuzamosan egy másik jelsorozat is azonosítható a spektrumból. Az ehhez tartozó jelek eltolódása konstans marad, intenzitása viszont növekszik a pH csökkenésével. Ezek a jelek rendelhetők a C(5)-protonált forma (137)



36. ábra. 2,4,6-Tris(dimetilamino)pirimidin spektrumának egy részlete a pH függvényében (25 °C, $H_2O : D_2O = 9:1$).

metilcsoportjaihoz. A pK_a értékek meghatározásához a következő egyensúlyokat kell figyelembe venni:



Az egyenletekben $B_C H^+$ a C(5)-protonált formát, $B_N H^+$ az N(1)-protonált formát, B pedig a bázis jelenti. A két folyamat egyensúlyi állandóját (K_C és K_N) a következőképpen fejezhetjük ki:

$$K_C = [H^+] C_B / C_C \quad (\text{III.})$$

$$K_N = [H^+] C_B / C_N \quad (\text{IV.})$$

A képletekben $[H^+]$ a protonkoncentrációt, C_B , C_C és C_N a bázis, a C(5)- és az N(1)-protonált formák koncentrációját jelentik, tehát igaz rájuk nézve a következő összefüggés:

$$C_B + C_N + C_C = C_{\text{össz}} \quad (\text{V.})$$

Mivel a kémiai eltolódás időskálán szemlélve a C(5)-protonálódás lassú az N(1)-protonálódás pedig gyors folyamat, a C(5)-protonált formához tartozó jelek intenzitása (I_C) arányos a C(5)-protonált forma koncentrációjával (C_C), míg a másik jelcsoporthoz tartozó jelek intenzitása (I_{NB}) az N(1)-protonált forma és a bázis koncentrációjának az összegével áll arányban:

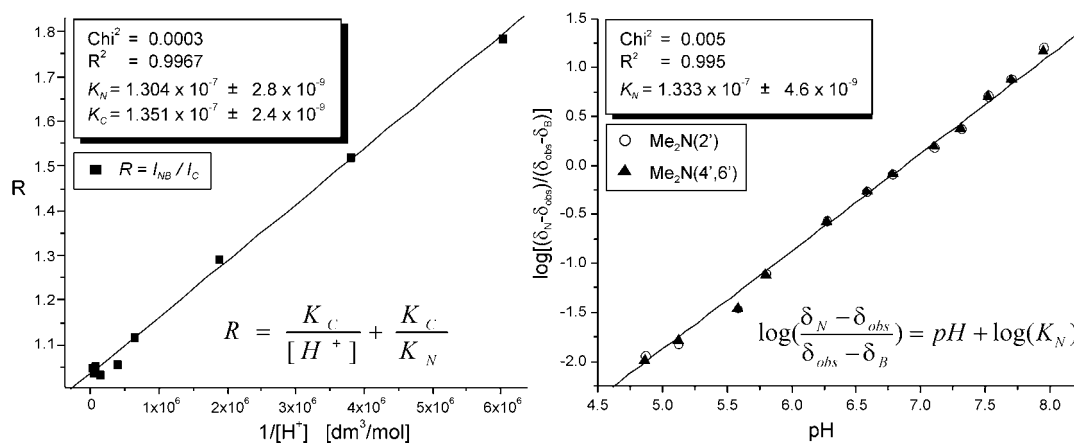
$$I_C \approx C_C \quad (\text{VI.})$$

$$I_{NB} \approx C_B + C_N \quad (\text{VII.})$$

III. és IV. valamint VI. és VII. egyenletek összevonásából a következő összefüggéshez jutunk:

$$R = I_{NB} / I_C = (K_C / [H^+]) + (K_C / K_N) \quad (\text{VIII.})$$

VIII. összefüggés szerint, a mért intenzitások aránya (R) fordítottan arányos a protonkoncentrációval. Az intenzitások arányát a protonkoncentráció reciprokának a függvényében ábrázolva, és a kapott pontokra a legkisebb négyzetek módszerével egyenest illesztve olyan egyeneshez jutunk, melynek meredeksége K_C -t, tengelymetszete pedig K_C / K_N -t szolgáltatja. Az NMR-es titrálási adatokból az egyensúlyi állandóra a következő értékek adódtak: $K_N = 1,30 \times 10^{-7} \pm 2 \times 10^{-9} \text{ mol/dm}^3$, $K_C = 1,35 \times 10^{-7} \pm 3 \times 10^{-9} \text{ mol/dm}^3$.¹³⁶ Ennek megfelelően az N(1)- és C(5)-protonált forma pK_a értékei $6,89 \pm 0,01$ és $6,87 \pm 0,01$ -nek adódnak.



37. ábra. Bal oldali grafikon: a mért intenzitásarányok ($R = I_{NB} / I_C$) a protonkoncentráció reciprokának függvényében. Jobb oldali grafikon: a kémiai eltolódások változása a pH függvényében.

Mivel az N(1)-protonálódás a kémiai eltolódás időskálán szemlélve gyors folyamatnak tekinthető, K_N meghatározására az N(1)-protonált formához és a bázishoz tartozó jelsorozat kémiai eltolódásának a megváltozása és a protonkoncentráció közötti összefüggés is lehetőséget kínál. Az észlelt kémiai eltolódás (δ_{obs}) ugyanis a bázis (δ_B) kémiai eltolódásából és az N(1)-protonált forma kémiai eltolódásából (δ_N) számítható az egyes populációk figyelembevételével:

$$\delta_{\text{obs}} = p_B \delta_B + p_N \delta_N \quad (\text{IX.})$$

IX.-ben az egyes populációk definíciója a következő: $p_B = c_B / (c_B + c_N)$;

$p_N = c_N / (c_B + c_N)$. Ebből következik, hogy $p_B + p_N = 1$.

IX. összefüggést a következő formában is kifejezhetjük:

$$\log ((\delta_N - \delta_{\text{obs}}) / (\delta_{\text{obs}} - \delta_B)) = \text{pH} + \log (K_N) \quad (\text{X.})$$

A kísérletileg meghatározott $(\delta_N - \delta_{\text{obs}}) / (\delta_{\text{obs}} - \delta_B)$ értékek logaritmusát a pH függvényében ábrázolva, majd a kapott pontokra a legkisebb négyzetek módszerével egyenest illesztve K_N meghatározható (37. ábra). A $\text{Me}_2\text{N}(2')$ - és a $\text{Me}_2\text{N}(4',6')$ -csoportokhoz tartozó jeleket a pH függvényében ábrázolva a következő eredményre jutunk: $K_N = 1,33 \cdot 10^{-7} \pm 5 \cdot 10^{-9}$ és $\text{p}K_a = 6,88 \pm 0,02$. Az egyensúlyi állandó (K_N) két különböző módszerrel számított értékei tehát a megadott hibahatáron belül egyeznek.

Az előzőekben meghatározott K_C és K_N értékek lehetővé teszik annak a megbecsülését, vajon fiziológiás pH-n ($\text{pH} = 7,4$), **127** vegyület esetén, milyen arányban várhatjuk a C(5)- és N(1)-protonált formák (**136**, **137**) megjelenését. A mért egyensúlyi állandókból III. és IV. egyenletek felhasználásával $\text{pH} = 7,4$ -en a C(5)- és N(1)-protonált formára a kiindulási koncentráció 18 illetve 19%-a adódik. Tehát a C(5)-protonált forma megjelenése fiziológiás pH-n nem tekinthető elhanyagolhatónak.

Kísérleteket végeztünk az 1,1-bisz(pirimidin-5-il)etén-származék (**134**, **33.** ábra, **42.** oldal) C(5)-protonálódásához tartozó $\text{p}K_a$ érték NMR-es titrálással való megbecslésére is, azonban **134** bázis vízben való rossz oldhatósága nem tette lehetővé a kísérlet befejezését. A **4.1.2.2** fejezetben (**41.** oldal) részletezett inverzió transzfer mérésekből tudjuk, hogy a C(5)-protonálódás az 1,1-bisz(pirimidin-5-il)etén-származék esetén is lassúnak tekinthető a kémiai eltolódás időskálán. Ennek megfelelően **134** vegyületből (**33.** ábra, **42.** oldal) kiindulva a pH növelésével a C(5)-

protonált formához tartozó jelek fokozatos eltűnésével párhuzamosan, a bázishoz (135) tartozó jelek megjelenése várható. A III. egyenletből a következő összefüggéshez jutunk:

$$\text{pH} = \text{p}K_{\text{C}} - \log(C_{\text{C}}/C_{\text{B}}) \quad (\text{XI.})$$

11 egyenletben K_{C} 134 származék C(5)-protonálódási egyensúlyi állandóját jelenti (az *E* és *Z* izomereket itt nem vettük figyelembe) C_{C} és C_{B} pedig a C(5)-protonált forma illetve a bázis koncentrációját. Az oldat pH-ját emelve, pH = 13-ig nem sikerült a bázishoz rendelhető jeleket detektálni, a pH-t tovább emelve viszont a kiváló csapadék akadályozta a mérést. A kísérlet alapján az 1,1-bisz(pirimidin-5-il)étén származékról megállapítható, hogy a C(5)-protonálódáshoz tartozó $\text{p}K_{\text{a}}$ értéke várhatóan nagyobb mint 13, tehát legalább 6 nagyságrenddel erősebb bázis, mint a 2,4,6-trisz(dimetilamino)pirimidin. Az erős bázicitás oka, hasonlóan a C(5)-protonálódásra való hajlamhoz, valószínűleg a 4,5,6- és a 4',5'6'-szubsztituensek közötti szterikus taszításban valamint abban rejlik, hogy a C(5)-protonált formában lehetőség van a pozitív töltés delokalizációjára.

4.1.2.4 A szubsztituensek hatása az aminopirimidinek C(5)-protonálódására

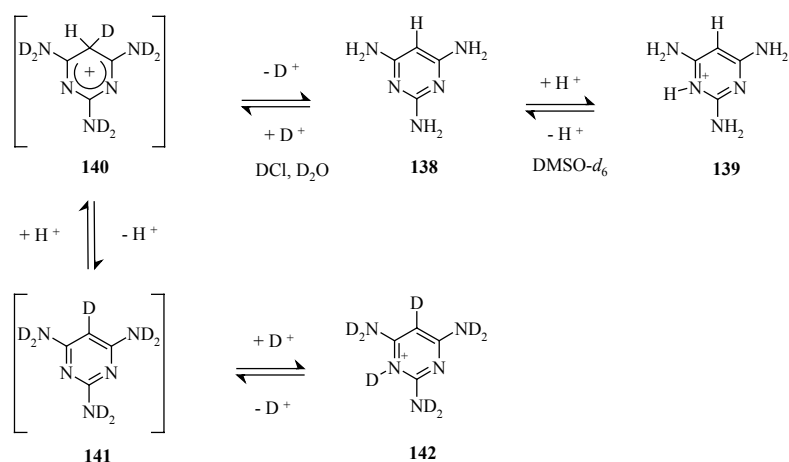
Néhány tájékoztató jellegű kísérletet végeztünk annak megállapítására, a 2,4,6-továbbá 5-helyzetben lévő szubsztituenseknek milyen hatása van a pirimidinyűrű C(5)-protonálódására. Mivel tapasztalataink szerint az aminopirimidinek tetrafluoroborsavval képzett sói a megfelelő hidrokloridoknál élesebb jelekből álló, könnyebben értékelhető NMR spektrumokat adtak, elsősorban ezeket a sókat használtuk vizsgálatainkhoz (5.2.2.11 fejezet 82. oldal).

A 127-ből (34. ábra, 46. old.) készült hidrogéntetrafluoroborát-só oldata (DMSO- d_6) az előző részben ismertetett kísérletekhez hasonlóan az NMR spektrumok alapján mindkét protonált formát (136 és 137, 34. ábra, 46. old.) tartalmazta. Első lépésként 127 dimetilamino-csoportjait a gyengébb elektronküldő tulajdonságú aminocsoportokkal helyettesítettük. Az így kapott vegyület (138, 38. ábra, 52. oldal) HBF_4 -sóját DMSO- d_6 -ban oldva kizárólag a bázis gyűrű nitrogénen protonált formáját sikerült kimutatni (139, 38. ábra). Tehát a hat metilcsoport elektronküldő hatásának hiányában vagy nem történt C(5)-protonálódás. Ellenben 138 D_2O -val készült oldatához egy ekvivalens DCl-t adagolva 142 képződött, tehát a C(5)-höz kapcsolódó hidrogénatom deutériumra cserélődött. Ez a jelenség bizonyítja, hogy D_2O -ban sav

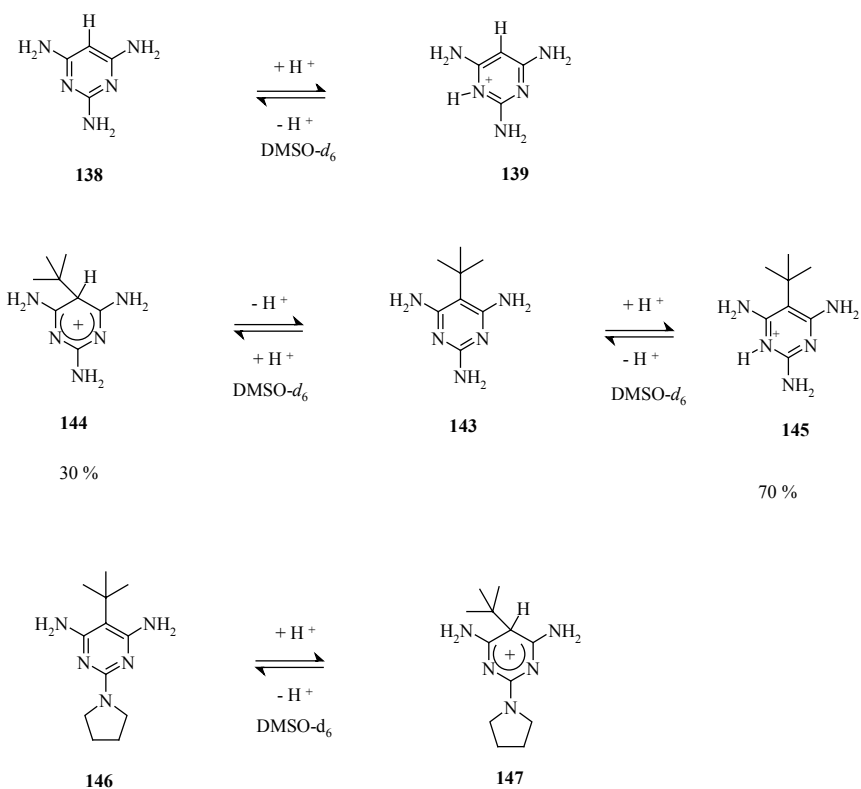
hatására képződik ugyan a C(5)-protonált forma (**140**), viszont képződésére csak a deutériumcserés mérésekből következtethetünk. Fenti kísérlettel igazoltuk, hogy savas közegben már a „legegyszerűbb” triaminopirimidinek esetében is számíthatunk σ -komplexek képződésére.

138 vegyület 5-*terc*-butil-származékának (**143**, **53.** oldal) HBF_4 -sóját vizsgálva megállapítottuk, hogy a nagy térigényű elektronküldő szubsztituens hatására a δ -komplex (**144**) DMSO-s oldatban kimutathatóvá válik, habár ennél a szerkezetnél még az N(1)-protonált forma (**145**) a fő komponens (**39.** ábra). Abban az esetben, ha **143** 2-aminocsoportját pirrolidinre cseréljük, az így nyert vegyület (**146**) HBF_4 -sójának DMSO- d_6 -os oldatában már kizárólag a δ -kompleket tudtuk kimutatni (**147**). Tehát **138**-vegyületből egy nagy térigényű elektronküldő csoport 5-helyzetbe való beépítésével és a 2-helyzetű szubsztituens erősebb elektronküldő csoportra történő cseréjével olyan származékhoz jutottunk, mely **138**-cal azonos körülmények között (DMSO- d_6 , 30 °C) stabil σ -kompleket képez.

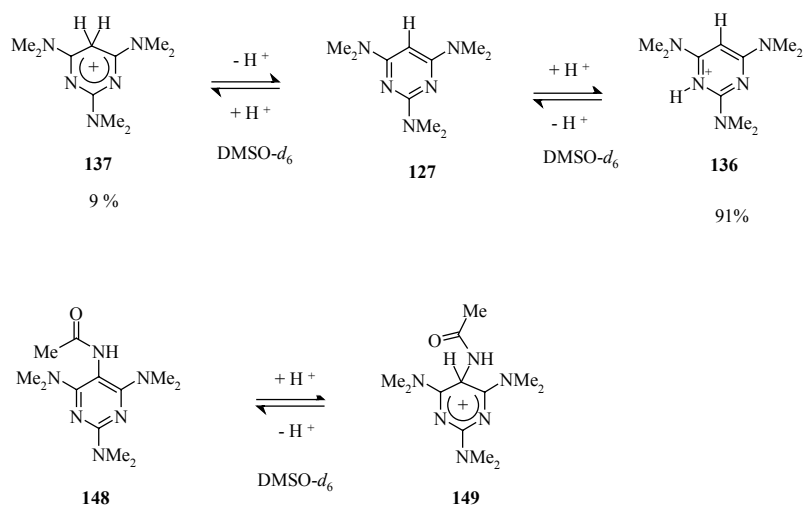
Az eddigi példák bizonyítják az elektronküldő szubsztituensek kedvező hatását az aminopirimidinek σ -komplex képzésére. Nem tudható viszont, az 5-helyzetű *terc*-butilcsoport hatásában valóban jelentős-e a sztérikus tényező, és nem csupán az elektronküldő hatása érvényesül-e. Ennek tisztázására olyan csoportot építettünk be **127** származék 5-pozíciójába, mely esetében a *terc*-butilcsoportéhoz hasonló elektronküldő effektussal nem kell számolni. **148**-ból készült HBF_4 -só oldatában (DMSO- d_6) **127**-tel ellentétben kizárólag a C(5)-protonált formát tudtuk kimutatni (**149**), tehát a 5-helyzetű szubsztituens sztérikus hatása igazolódott (**40.** ábra).



38. ábra. 2,4,6-Triaminopirimidin (**138**) protonálódása.



39. ábra. Szubsztituensek hatása a C(5)-protonálódásra – szterikus és elektronikus hatás.



40. ábra. Szubsztituensek hatása a C(5)-protonálódásra – szterikus hatás.

E kísérletek eredményeképpen kijelenthetjük:

1. Az aminopirimidinek C(5)- protonálódására a 2,4,6-helyzetű aminocsoportokhoz kapcsolódó elektronküldő szubsztituensek kedvezően hatnak.

2. Az 5-helyzetű szubsztituens és a 4,6-helyzetű szubsztituensek között fellépő sztérikus taszítás csökkenése a C(5)-protonálódás egyik fő hajtóereje.
3. E két hatás eredményeképpen szobahőmérsékleten is stabil, kizárólag C(5)-protonált pirimidíniumsók, kationos pirimidin σ -komplexek állíthatók elő.

4.1.2.5 Összefoglalás

Előállítottuk és meghatároztuk a szerkezetét az első kationos pirimidin σ -komplexnek (**134**, **33.** ábra, **42.** old.). Bebizonyítottuk, hogy az 1,3,5-triaminobenzol-származékokhoz hasonlóan a 2,4,6-triaminopirimidin-származékok is hajlamosak C(5)-protonálódásra, σ -komplexek képzésére. Meghatároztuk a 2,4,6-trisz(dimetilamino)pirimidin (**127**, **34.** ábra, **46.** old.) N(1)- és C(5)-protonálódásának a pK_a értékeit, továbbá rámutattunk, hogy fiziológiás pH-n már jelentős lehet a C(5)-protonált forma aránya. Megfigyeltük, hogy az elektronküldő csoportok kedvező hatásán kívül a 4-5- és 5-6-helyzetű szubsztituensek közötti sztérikus taszításnak is szerepe van a C(5)-protonálódás kialakulásában. A feltárt összefüggések felhasználásával további, szobahőmérsékleten stabil pirimidin σ -komplexeket állítottunk elő (**147**, **39.** ábra **149**, **40.** ábra). Megfigyeléseinknek jelentős szerepe lehet triaminopirimidin-vázat tartalmazó származékok szerkezet-hatás összefüggésének vizsgálatában valamint egyes reakcióinak értelmezésében.

4.1.3 Összefoglalás

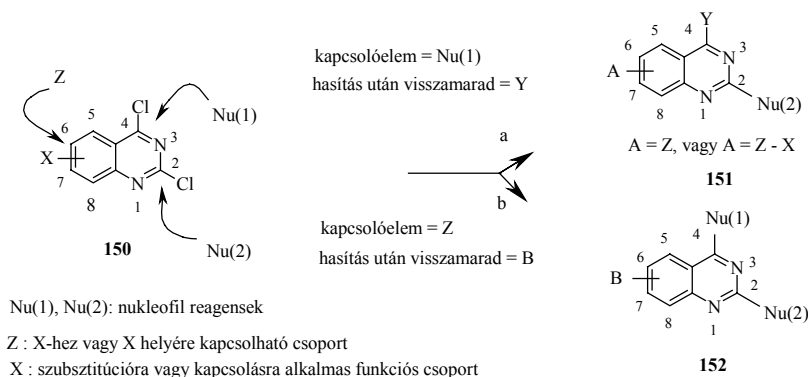
Új eljárást dolgoztunk ki aminopirimidin-származékok szilárdfázisú szintézisére. Kimutattuk, hogy bizonyos típusú triaminopirimidineknél a C(5) atomon tapasztalható H-D cserereakció e vegyületcsoport C(5)-protonálódási készségével függ össze.

4.2 Aminokinazolin-származékok szintézise szilárd hordozón

4.2.1 Bevezetés

Ismert, hogy egyes 2,4-diklórkinazolin-származékok 2- és 4-helyzetű halogénatomjai bizonyos típusú nukleofil reagensekkel regioszelektíven kicserélhetők

(20. ábra, 23. oldal).¹³⁷ A vegyületcsoport e kémiai tulajdonságának kiaknázására vegyülettárak előállítása céljából számos lehetőség kínálkozik.



41. ábra. 2,4-Diklórkinazolin-származékok felhasználási lehetőségei vegyülettárak előállítására.

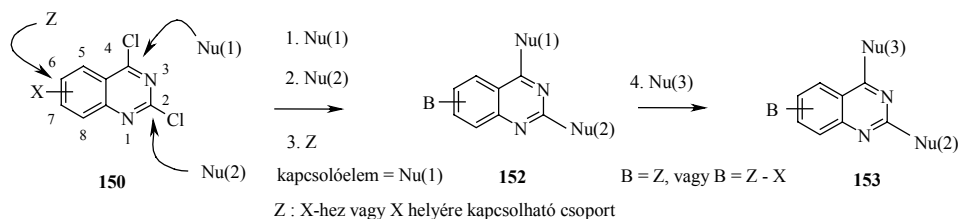
Szilárdfázisú szintézisekhez kézenfekvőnek tűnik, hogy a kinazolinvázat a legreaktívabb funkciós csoport, a 4-helyzetű klóratom cseréje által kapcsoljuk a szilárd hordozóhoz, majd a 2- és 6-8-pozícióba további szubsztituenseket építsünk be (41. ábra, a). Ehhez egyrészt olyan nukleofil csoportot tartalmazó kapcsolóelemre van szükségünk, mely szelektíven képes helyettesíteni a 4-helyzetű klóratomot, másrészt olyan „X”-re, mely lehetővé teszi további „Z” szubsztituensek beépítését a molekulába. A kapcsolóelemnek két további alapvető kritériumnak kell megfelelnie. Egyrészt a kapcsolóelem és a kinazolinváz közötti kötésnek kémiaiailag stabilnak kell lennie a Nu(2) és „Z” szubsztituensek beviteléhez szükséges reakciókörülmények között. Másrészt a kapcsolóelemnek lehetővé kell tennie a 2- és 6-8-helyzetben szubsztituált kinazolinváz kapcsolóelemről történő egységes formában történő lehasítását.

Az a másik elképzelés is megvalósíthatónak tűnik, miszerint a 2,4-diklórkinazolin-származékot 6-8-helyzetben lévő csoporton keresztül kapcsoljuk a „linkerhez”, majd ezt követően a 2- és 4-pozícióba visszük be a nukleofil reagenseket (41. ábra, b).

A fent tárgyalt tervek megvalósítása útján olyan kinazolin vegyülettárakhoz juthatunk, melyek 2-, 6-8- illetve 2,4-helyzetben tartalmazzák a változó csoportokat, a kapcsolási pozícióban viszont a könyvtár minden eleme ugyanazt a funkciós csoportot tartalmazza („Y” vagy „B”).

Ez utóbbi, a vegyülettár változatossága szempontjából előnytelennek tekinthető jellemző, „traceless linker” vagy többfunkciós hasítási eljárás (multifunctional cleavage) alkalmazásával küszöbölhető ki (2.1.5 fejezet, 11. oldal).

Ismert, hogy a 2- és 4-pozíciók nukleofil reagensekkel szembeni reaktivitása, és ez által a reakciók szelektivitása, a 2- és 4-helyzetben lévő távozócsoportok minőségével befolyásolható. Ennek megfelelően, ha a 4-helyzetben lévő (kapcsolóelemként használt) Nu(1) jelenlétében Cl(2C) szelektíven lecserélhető Nu(2)-vel, az így kapott molekulához, amennyiben Nu(1)-t és Nu(2)-t is megfelelően választottuk meg, található olyan Nu(3) mely szelektíven lecseréli Nu(1)-t és ezáltal lehasítja a megfelelő kinazolin-származékot a gyantáról (42. ábra).

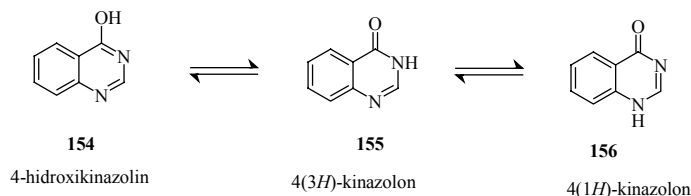


42. ábra. Terv a többfunciós hasítás alkalmazására 2,4-diklórkinazolin-származékokból készülő vegyülettárak esetén.

A fenti lehetőségek közül csupán a 4-aminocsoporton keresztül szilárd hordozóhoz kapcsolt 2,4-diaminokinazolinok szintézisére találunk példát az irodalomban (25. ábra 26. oldal)^{112, 113} A 2.3.4 fejezetben (25. oldal) ismertetett összes többi eljárás során a szilárd hordozón történik a kinazolinváz kialakítása.

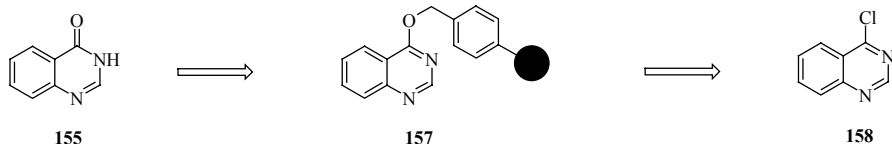
A fenti megfontolások figyelembevételével láttunk hozzá a kinazolinváz vegyülettárak szilárdfázisú szintézisét lehetővé tevő eljárások kidolgozásához. Mint nukleofil reagensek, könnyű hozzáférhetőségük miatt, elsősorban az aminok és az alkoholok jöttek számításba.

Ismert, hogy a 4-hidroxikinazolin-származékok esetében az oxo-forma a stabilabb, így oldatukban 4(3H)-kinazonon illetve 4(1H)-kinazonon formák jelenlétével kell számolnunk¹³⁸ (43. ábra).



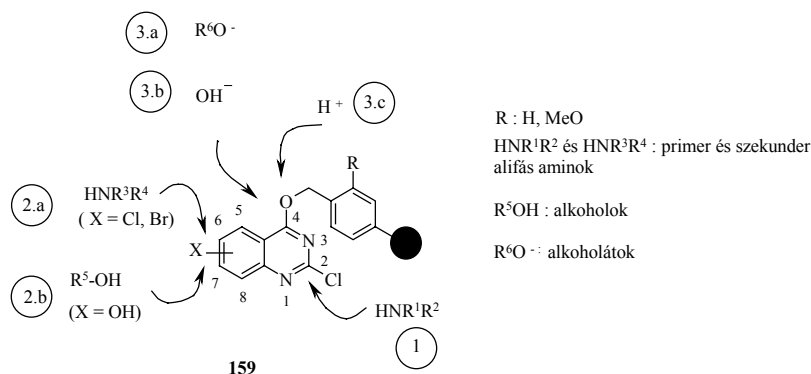
43. ábra. A 4-hidroxikinazolin tautomer formái.

Mivel 4-hidroxikinazolin-származékok előállíthatók benzil-éterekből a 4-benziloxikinazolin-származékok pedig 4-klórkinazolin-származékokból, a benzil-éter típusú kapcsolóelemek alkalmazása megfelelőnek tűnt 4-kinazononváz vegyületek szilárdfázisú szintézisére (44. ábra).



44. ábra. Benzil típusú kapcsolóelemek alkalmazása 4(3H)-kinazolon-vázás vegyületek szintézisére.

A fenti elgondolást a fejezet első részében tárgyalt lehetőségekkel összevetve, a benzil-alkohol típusú kapcsolóelemek alkalmazása a 4(3H)-kinazolonvázás vegyületek 2,4-diklórkinazolinból kiinduló szilárdfázisú szintézisében megvalósíthatónak tűnt. Irodalmi analógiák arra utaltak, hogy a szilárd hordozóhoz kapcsolt 2-klór-4-benziloxikinazolin-származék kulcsintermedier lehet 6-8-helyzetben szubsztituált 2-amino-4(3H)-kinazolon-vázás, valamint 4-alkoxi-2-aminokinazolin-vázás vegyületek szintézisében (45. ábra).

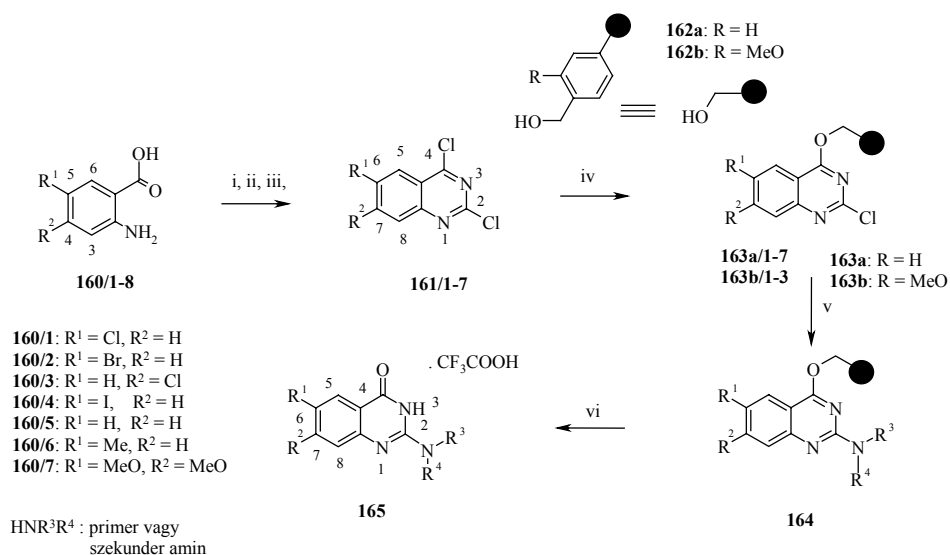


45. ábra. A 2-klór-4-benziloxikinazolin kulcsintermedier.

A kulcsintermedierben X = OH a Mitsunobu reakció (2.a), X = Cl, Br pedig a Pd-katalizált aminálás alkalmazásának a lehetőségét veti fel (2.b). Mivel egyik reakciót sem tanulmányozták még kinazolinvázás vegyületek esetén, továbbá mindkét reakció többnyire új vegyületeket eredményez, a reakciók kétféle szempontból is érdekesnek látszottak a kipróbálásra. Mivel a 2,4-diklórkinazolin-származékok viszonylag könnyen előállítható vegyületek, lehetőség kínálkozik vegyülettárak szintézisére a 2.a és 2.b reakciók elhagyásával is. A benzil kapcsolóelem savval történő hasításán kívül (3.c) várhatóan lehetőség nyílik nem csak hidroxidokkal történő egyszerű (3.b), de alkoholátokkal történő multifunkcionális hasításra is (3.a).

4.2.2 2-Amino-4(3H)-kinazolon-vázis vegyületek szilárdfázisú szintézise 2,4-diklórkinazolin és amin építőelem vegyületek felhasználásával.

A 2,4-diklórkinazolin-származékokat antranilsav-származékokból kiindulva az irodalomban leírt eljárások alapján szintetizáltuk.¹³⁷ A szilárd hordozóhoz kapcsolást a kapcsolóelemből *n*-BuLi-mal készített lítium-só és a diklórkinazolin származékok (161/1-7) reakciója útján valósítottuk meg (46. ábra, 5.2.3.1 fejezet, 84. oldal). Szilárd hordozóként 4-benziloxibenzil-alkohol kapcsolóelemmel ellátott polisztirol gyantát használtunk. 163 telítettségét nitrogéntartalma alapján határoztuk meg (8.1.3.1 melléklet, 10. oldal). 161-t a kapcsolóelemre számítva ötszörös feleslegben alkalmazva 90% feletti konverziókat értünk el. A reakciósorban a 2-klór vegyület (163a/1-7, 163b/1-3) aromás nukleofil szubsztitúciós reakcióját különböző reaktivitású aminokkal részletesebben tanulmányoztuk (5.2.3.2 fejezet, 85. oldal). A szilárd hordozóhoz kötött kinazolinszármazékokat (164) diklórmétán és trifluorecetsav elegyével hasítottuk le a kapcsolóelemről. A termék (165) tisztaságát minden esetben HPLC-MS rendszerrel határoztuk meg. A termék szerkezetét és tisztaságát minden



46. ábra. Aminokinazolin-4(3H)-onok szintézise szilárdfázison. i, HOCN/MeOH, H₂O 20 °C, 24 h; ii, KOH, H₂O, MeOH, 80-100 °C; iii, POCl₃, PhNEt₂, 130 °C; iv, *n*-BuLi, THF, -20 – 25 °C; v, HNR³R⁴, DMF, 80-120 °C; vi, TFA, DCM 1:5, 1h, 25 °C.

szilárd hordozóra kötött kinazolinszármazék esetében legalább egy vegyületnél NMR spektroszkópiás méréssel is megerősítettük (8.1.3.2 melléklet, 11. oldal).

3. táblázat. Szilárd hordozón előállított, 6,7-szubsztituált 2-amino-4(3H)-kinazonok tisztasága.^a

	Várt termék	NR ³ R ⁴	R ¹	R ²	Hőmérséklet °C	Reakció idő (h)	Amin felesleg	Oldószer	Hozam ^b (%)	Tisztaság ^c (%)
1	165/1	<i>n</i> -Hexilamino	Cl	H	90	20	5	DMF	92	97
2	165/1	<i>n</i> -Hexilamino	Cl	H	90	20	5	DMAC	88	97
3	165/1	<i>n</i> -Hexilamino	Cl	H	90	20	5	<i>n</i> -BuOH	90	96
4	165/1	<i>n</i> -Hexilamino	Cl	H	90	5	5	DMF	90	97
5	165/2	2-Fenil-etilamino	Cl	H	90	5	5	DMF	84	97
6	165/3	<i>n</i> -Hexilamino	H	Cl	90	20	5	DMF	89	96
7	165/3	<i>n</i> -Hexilamino	H	Cl	90	20	5	<i>n</i> -BuOH	91	95
8	165/3	<i>n</i> -Hexilamino	H	Cl	90	5	5	DMF	81	96
9	165/3	<i>n</i> -Hexilamino	H	Cl	60	5	3	DMF	-	74
10	165/4	<i>szek</i> -Butilamino	H	Cl	80	3	5	DMF	90	91
11	165/4	<i>szek</i> -Butilamino	H	Cl	100	5	5	DMF	81	96
12	165/5	Bisz(<i>n</i> -butil)amino	H	Cl	90	5	5	DMF	78	95
13	165/6	<i>N</i> -Metil(fenilamino)	H	Cl	100	20	5	DMF	-	26
14	165/7	Bisz(<i>n</i> -butil)amino	Br	H	90	5	5	DMF	91	97
15	165/8	<i>N</i> - <i>i</i> Pr-etilamino	H	Cl	100	20	5	DMAC	-	57
16	165/8	<i>N</i> - <i>i</i> Pr-etilamino	H	Cl	90	140	20	<i>n</i> -BuOH	87	93
17	165/9	Di(izopropil)amino	H	Cl	100	20	5	DMAC	-	19
18	165/9	Di(izopropil)amino	H	Cl	100	140	5	<i>n</i> -BuOH	-	12
19	165/10	Piperidin-1-il	Cl	H	90	5	5	DMF	92	99
20	165/10	Piperidin-1-il	Cl	H	90	5	5	DMF	89	98
21	165/11	Piperidin-1-il	Br	H	90	5	5	DMF	86	95
22	165/12	Piperidin-1-il	I	H	90	5	5	DMF	87	96
23	165/13	Piperidin-1-il	H	Cl	60	20	5	DMF	92	98
24	165/13	Piperidin-1-il	H	Cl	90	5	5	DMF	93	98
25	165/13	Piperidin-1-il	H	Cl	90	20	3	DMF	89	97
26	165/14	4-Etiloxikarbonil-piperidin-1-il	H	Cl	90	5	5	DMF	88	99
27	165/15	2-Me-piperidin-1-il	H	Cl	90	5	5	DMF		87
28	165/15	2-Me-piperidin-1-il	H	Cl	100	5	5	DMF	87 ^c	98
29	165/16	2,6-dimetil-piperidin-1-il	H	Cl	100	20	5	DMAC	-	3
30	165/17	<i>n</i> -Hexilamino	H	H	100	20	5	DMF	-	43
31	165/17	<i>n</i> -Hexilamino	H	H	90	140	20	<i>n</i> -BuOH	-	78
32	165/17	<i>n</i> -Hexilamino	H	H	80	140	20	MeNO ₂	-	80

	Várt termék	NR ³ R ⁴	R ¹	R ²	Hőmér- séklet °C	Reakció idő (h)	Amin felesleg	Oldószer	Hozam ^b (%)	Tiszta- ság ^c (%)
33	165/18	Bisz(<i>n</i> -butil)amino	H	H	100	20	5	DMF	90	91
34	165/18	Bisz(<i>n</i> -butil)amino	H	H	90	20	20	<i>n</i> -BuOH	85	99
35	165/18	Bisz(<i>n</i> -butil)amino	H	H	80	20	20	MeNO ₂	84	99
36	165/19	4-Etiloxikarbonil- piperidin-1-il	H	H	90	20	5	DMF	78	98
37	165/20	4-Me-piperidin-1-il	H	H	100	20	5	DMF	92	99
38	165/21	<i>n</i> -Hexilamino	Me	H	90	20	5	DMF	-	24 ^d
39	165/22	Bisz(<i>n</i> -pentil)amino	Me	H	90	20	5	DMF	-	83
40	165/23	Piperidin-1-il	Me	H	90	20	5	DMF	74	99
41	165/24	Pirrolidin-1-il	Me	H	90	20	5	DMF	84	99
42	165/25	<i>n</i> -Hexilamino	MeO	MeO	100	20	5	DMF	-	12
43	165/25	<i>n</i> -Hexilamino	MeO	MeO	100	20	5	DMAC	-	10
44	165/25	<i>n</i> -Hexilamino	MeO	MeO	100	20	5	<i>n</i> -BuOH	-	19
45	165/25	<i>n</i> -Hexilamino	MeO	MeO	100	20	20	<i>n</i> -BuOH	-	37
46	165/25	<i>n</i> -Hexilamino	MeO	MeO	100	140	20	<i>n</i> -BuOH	71	98
47	165/25	<i>n</i> -Hexilamino	MeO	MeO	80	20	5	MeNO ₂	-	21
48	165/25	<i>n</i> -Hexilamino	MeO	MeO	80	20	20	MeNO ₂	-	44
49	165/25	<i>n</i> -Hexilamino	MeO	MeO	80	140	20	MeNO ₂	78	97
50	165/26	Bisz(<i>n</i> -butil)amino	MeO	MeO	100	20	5	DMF	-	16
51	165/26	Bisz(<i>n</i> -butil)amino	MeO	MeO	100	140	20	<i>n</i> -BuOH	74	97
52	165/26	Bisz(<i>n</i> -butil)amino	MeO	MeO	80	140	20	MeNO ₂	69	98
53	165/27	4-Me-piperidin-1-il	MeO	MeO	100	20	5	DMF	92	96
54	165/27	4-Me-piperidin-1-il	MeO	MeO	100	20	5	DMAC	91	95
55	165/27	4-Me-piperidin-1-il	MeO	MeO	100	20	5	<i>n</i> -BuOH	89	97
56	165/27	4-Me-piperidin-1-il	MeO	MeO	80	20		MeNO ₂	91	95
57	165/28	2-Fenil-etilamino	H	Cl	120	20	5	DMAC	75	84
58	165/28	2-Fenil-etilamino	H	Cl	140	20	5	DMAC	67	72

a. A jelölések a **46.** ábrán használt képletekre vonatkoznak.

b. A hozamok **163** 2-klórkinazolin származékkal való telítettségére vonatkozik.

c. A tisztaságok a nyerstekekre vonatkoznak, és HPLC-MS rendszerrel lettek meghatározva.

d. Fő szennyezőt izoláltuk, szerkezetét meghatároztuk.

A szilárd hordozóhoz kapcsolt benzil-alkohol lítiumsója és a 2,4-diklórkinazolin-származékok közötti reakció szelektivitására a lehasított végtermék összetételéből következtettünk. A 6,7-helyzetben szubsztituenst nem tartalmazó és a 6,7-helyzetben dimetoxicsoporttal szubsztituált 2,4-diklórkinazolin nátrium-alkoholátokkal való reakciója már ismert az irodalomban. Ezekben az esetekben a 4-es izomer

keletkezéséről számolnak be.¹³⁹ Alkoholok lítiumsóinak valamint benzil-alkohol származékok sóinak 2,4-diklórkinazolin-származékokkal szilárd- vagy oldatfázisban való reakciójáról tudomásunk szerint eddig még nem számoltak be.

A 46. ábrán feltüntetett szubsztituensek mindegyike esetén Cl(C4) szubsztitúciója történt meg **161**-ben. A reakciók regioszelektivitását az NMR-es méréseken túl az is bizonyítja, hogy a termékek HPLC-MS-sel végzett vizsgálata során a várt termékkel azonos mólsúlyú regioizomert nem tudtuk kimutatni a szennyezések között. Minden **161** származék esetében részletesebb ¹H-NMR vizsgálatokkal is alátámasztottuk a 4-oxo termék (**165**) és ezáltal a 4-benziloxi (**163**) regioizomer keletkezését. A következő három érv bizonyítja, hogy a Cl(C4) cserélődött le a kapcsolóelemből képzett lítiumsó hatására: 1. Nem tudtunk NOE kölcsönhatást kimutatni a kinazolingyűrű hidrogénjei és az aminocsoporthoz tartozó hidrogének között. 2. H(C5) és C(4) között korreláció mutatható ki a PFG-HMBC spektrumban. 3. A karbonil csoport peri effektusa miatt H(C5) „downfield” eltolódást szenved a H(C7)-, H(C8)- és a H(C6)-, H(C8)-hoz képest.

A 2-klórkinazolin-származékok (**163**, 46. ábra, 58. oldal) aminokkal való szubsztitúciójának tanulmányozása során a következő megállapításokat tehetjük:

1. A 6- vagy 7-helyzetben elektronszívó (6-Cl, 7-Cl, 6-Br, 6-I) szubsztituenseket tartalmazó származékok (**163a/1-4**,) DMF-ben vagy DMAC-ben és *n*-BuOH-ban 90-100 °C-on, 5-20 órás reakcióidőt és 5-szörös aminfelesleget alkalmazva egységes terméket eredményeznek primer és α -helyzetben nem szubsztituált szekunder alifás aminokkal (3. táblázat, 1-12, 14, 19-26 sorok). A 2-metilpiperidinnel végzett kísérletek alapján (3. táblázat, 28. sor) az α -helyzetben egyszeresen szubsztituált hattagú gyűrűs aminok is várhatóan egységes terméket adnak a fenti körülmények között **163a/1-4**-gyel.

2. Az α -helyzetben legalább egy elágazást tartalmazó, nyílt szénláncú szekunder alifás aminok és az α,α' -helyzetben egy-egy elágazást tartalmazó hattagú gyűrűs alifás aminok az alkalmazott körülmények között, az általunk vizsgált legreaktívabb kinazolinszármazékokkal (**163a/1-3**) sem szolgáltatnak egységes terméket az előző pontban részletezett körülmények között (3. táblázat, 15, 17, 29 sorok). A kis reaktivitásért valószínűleg az α -helyzetű szubsztituens okozta szterikus gátlás a felelős. A 2,7-diklórkinazolin-származék (**163b**) aril-aminokkal reagáltatva szintén

nem eredményezett tiszta terméket a fenti reakciókörülmények között (3. táblázat, 13. sor).

3. **163a/1** kisebb reaktivitású aminokkal való reakcióját vizsgálva megállapítottuk, hogy α -helyzetben elágazást tartalmazó nyílt szénláncú szekunder alifás aminokkal nagyobb reagensfelesleget és hosszabb reakcióidőt alkalmazva *n*-BuOH-ban egységes termékhez juthatunk (3. táblázat, 16. sor), α , α' -Helyzetben is elágazást tartalmazó nyílt szénláncú alifás szekunder aminok esetén viszont az előbb említett erélyesebb reakciókörülmények között sem kapunk egységes terméket (3. táblázat, 18. sor).

4. A 6- vagy 7-helyzetben szubsztituenset nem tartalmazó kinazolinszármazék (**163a/5**) primer alifás aminokkal nem, viszont α -helyzetben elágazást nem tartalmazó szekunder aminokkal egységes terméket eredményez az 1. pontban részletezett körülmények között (3. táblázat, 30, 33, 36, 37 sorok). Hosszabb reakcióidőt és más oldószert (*n*-BuOH, MeNO₂) használva α -helyzetben elágazást nem tartalmazó primer alifás aminokkal is tisztább termékhez juthatunk (31, 32 sorok).

5. A 6- vagy 7-helyzetben elektronküldő szubsztituenseket tartalmazó származékok (6-metil, 6,7-dimetoxi) a 6- és 7-halogén-származékoknál sikeresen alkalmazott reakciókörülmények között (1. pont) primer aminokkal nem, viszont α -helyzetben nem szubsztituált 5-6 tagú gyűrűs szekunder aminokkal egységes terméket szolgáltatnak (3. táblázat, 38-43, 50, 53-54 sorok). DMF-ben végezve a reakciót, a 6-metil-származék esetében a primer aminoknál, 6,7-dimetoxi származék esetében pedig már a szekunder aminok esetében is előtérbe kerül a 2-dimetilamino-4(3*H*)-kinazolon-származékok képződése (3. táblázat, **59.** oldal, 38, 50 sorok, **165/29-30, 8.1.3.2** melléklet, **11.** oldal). DMF és DMAC helyett MeNO₂-t vagy *n*-BuOH-t használva oldószerül, nagyobb reagensfelesleg és hosszabb reakcióidő alkalmazásával nyílt szénláncú α -helyzetben nem szubsztituált primer és szekunder alifás aminoknál is egységes termékhez jutunk (3. táblázat, 46, 49, 51, 52 sorok).

6. 6- vagy 7-halogénkinazolin-származékok esetében erélyesebb körülmények között DMAC-ban végezve a reakciót (120-140 °C) a termelés és a termék tisztasága is csökken a 100 °C-on végzett reakciókhoz képest (3. táblázat, 57, 58 sorok). Az oldatfázisban HPLC-MS vizsgálattal kimutatható a megfelelő 2,4-diaminokinazolin-származék (pl.: 7-klór-2,4-bisz(2-feniletilamino)kinazolin), mely arra utal, hogy ilyen körülmények között a kapcsolóelem távozócsoportként viselkedik az aminnal

szemben. A szilárd hordozóról ezen az úton lehasadó anyag azonban nem egységes, a keverék másik fő komponense a 2-amino-4(3*H*)-kinazolon-származék (HPLC-MS alapján feltételezett szerk.), mely jelzi, hogy az oldószer víztartalma (nemkivánt) mellékreakciókat okozhat és ezáltal csökkentheti a termelést. Ez utóbbi reakció ugyanakkor felveti a hidroxidionokkal történő hasítás lehetőségét.

165-származékok ¹H-NMR-spektroszkópiás vizsgálata során megfigyeltük, hogy DMSO-d₆ oldatban 30°C-on a H(C8)-ak jele kiszélesedik, mely arra utal, hogy H(N1) ↔ H(N3) tautomerek egymásba alakulása a kémiai eltolódás időskálán mérsékelten gyorsnak tekinthető. Az H(N1) és a H(C8) közt mérhető NOE kölcsönhatás jelzi, hogy a 4(1*H*) tautomer populációja sem elhanyagolható az általunk vizsgált körülmények között. Korábbi közlemények a 4(3*H*)-tautomer 4(1*H*)-formával szembeni stabilitásáról számolnak be.¹⁴⁰

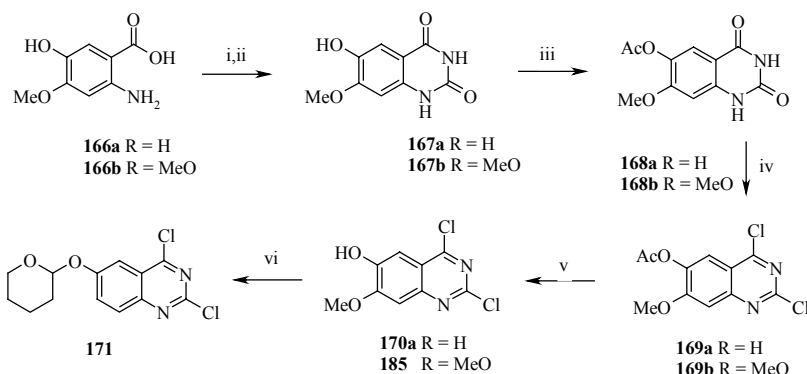
A kidolgozott eljárás alapján egy 420-tagú 2-aminokinazolin-4(3*H*)-on vegyülettárat állítottunk elő Tecan CombiTec automata¹⁴¹ szintetizátor segítségével. A vegyülettár szintéziséhez 6 db 2,4-diklórkinazolin-származékot és 70 db primer és szekunder aminot használtunk fel. A vegyülettár minden elemét HPLC-MS rendszerrel vizsgáltuk. A β-hidroxi-aminok, és néhány benzil-amin-származék kivételével 85%-nál tisztább termékekhez jutottunk. A β-hidroxi-aminok esetében feltételezhetően az intramolekuláris hidrogénkötés csökkentette az aminok reaktivitását, míg a benzil-amin-származékoknál a hasítás során bekövetkező *N*-debenzilezés vezetett a nem megfelelő tisztaságú termékhez. A termelésekre 50-90% közötti értékek adódtak.

4.2.3 2-Amino-6-alkoxi-4(3*H*)-kinazonok szintézise Mitsunobu-reakcióval

Miután új eljárást dolgoztunk ki 2,4-diklórkinazolin-származékok szilárd hordozóhoz kapcsolására és a módszer használhatóságát 2-amino-4(3*H*)-kinazonokból álló vegyülettár szintézisével is bemutattuk, további kísérleteket végeztünk abból a célból, hogy eljárásunk minél szélesebb körben való alkalmazhatóságát megvizsgáljuk. A 4.2.1 fejezetben (54. oldal) részletezett elgondolásokat szem előtt tartva célszerűnek tűnt olyan funkciós csoport 6-8-pozícióba való beépítése, mely a kereskedelemben nagy számban hozzáférhető reagensekkel vihető reakcióba. Mivel a fenolok és alkoholok közötti lejátszódó Mitsunobu reakciót már más szerzők is sikeresen alkalmazták szilárd hordozón fenol-éterek szintézisére,^{142,143,144} úgy tűnt, a szilárd hordozóhoz kötött 2-amino-6-

hidroxikinazolin-származék a 2-amino-6-alkoxikinazolinok szintézisének hasznos intermediere lehet.

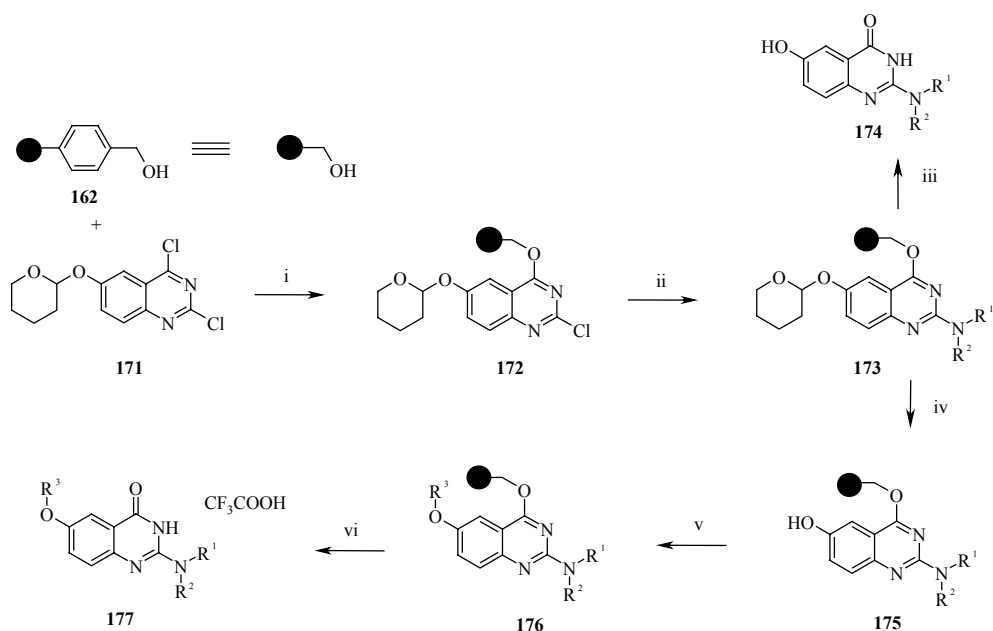
A megfelelő 6-hidroxi-2,4-diklórkinazolint (**170a**) 2-amino-5-hidroxibenzoésavból (**166a**) állítottuk elő négy lépésben (47. ábra, 5.2.3.4.1 fejezet, 85. oldal).



47. ábra. A 2,4-diklór-6-(tetrahidropirán-2-iloxi)kinazolin származékok szintézise. i, HOCN, MeOH, H₂O; ii, KOH, H₂O, 100 °C; iii, Ac₂O, piridin, 100 °C; iv, POCl₃, PhNEt₂, 118 °C; v, MeOMgCl, THF, 68 °C; vi, 2,3-dihidro-2H-pirán, kat. H₂SO₄, 75 °C.

Mivel a kapcsolóelem lítiumsója jelenlétében **170a** várhatóan deprotonálódik és egy másik molekula diklórkinazolinnal lép reakcióba, olyan megfelelő fenol védőcsoportot kellett keresni, mely bázikus körülmények között stabil és eltávolítása semleges vagy gyengén savas körülmények között kivitelezhető. Erre a célra a 2-tetrahidropiránil-csoport megfelelőnek tűnt.

A fenolból előállított tetrahidropiránil-származék (**171**) szilárd hordozóhoz kötése a 4.2.2 fejezetben (58. oldal) leírtaknak megfelelően történt (48. ábra, 65. oldal, 5.2.3.4.2 fejezet 87. old.). Az aminokkal történt reakciót követően a **173** intermedier trifluorecetsav-diklómetán elegy hatására 2-amino-6-hidroxi-4(3H)-kinazolon formában (**174**) hasad le a gyantáról (48. ábra). **174** tisztaságából következtethetünk arra, hogy az aromás nukleoil szubsztitúciós reakció milyen konverzióval ment végbe. A **172** aminokkal hasonló módon reagált, mint a korábban már részletesebben vizsgált 6-metilkinazolin- származék (**163a/6, 3**. táblázat, 59. old. 32-35 sorok). α -Helyzetben nem szubsztituált nyílt láncú és hattagú gyűrűs alifás szekunder aminokkal a várt tisztaságú terméket szolgáltatatta, primer aminokkal való reakciója viszont DMF-ben nem eredményezett egységes terméket (5. táblázat, 1-5



48. ábra. 2-Amino-6-alkoxikinazolinok szintézise szilárd hordozón. i, 2,2 ekv. *n*-BuLi, 3 ekv. benzil-alkohol kapcsolóelem, THF, 25 °C; ii, 5 ekv. HNR^1R^2 , DMF, 20 h, 100 °C; iii TFA, DCM = 1:4, 2 h; iv, 1 ekv. $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$, PhSH, THF, 25 °C, 1h; v, 10 ekv PPh_3 , 10 ekv. DIAD, 10 ekv. R^3OH , 16 h; vi, TFA : DCM = 1:4, 2 h, 25 °C.

4. táblázat. 6-Hidroxi- és 6-alkoxikinazolinok előállítása szilárd hordozón.^a

	Vegyület jele a 48. ábrán	NR^1R^2	R^3	Hozam ^b (%)	Tisztaság ^c (%)
1	174/1	Piperidin-1-il	-	75	99
2	174/2	Morfolin-4-il	-	69	94
3	174/3	Bisz(<i>n</i> -butil)amino	-	74	88
4	174/4	<i>n</i> -Hexilamino	-	-	15
5	174/5	<i>N</i> -Metil(fenilamino)	-	-	12
6	177/1	Piperidin-1-il	Metil	57	97
7	177/2	Piperidin-1-il	Etil	71	98
8	177/3	Piperidin-1-il	Izopropil	67	92
9	177/4	Piperidin-1-il	2-Metilbutil	62	96
10	177/5	Piperidin-1-il	<i>terc</i> -Butil	-	0

a, A jelölések a 48. ábrán használt képletekre vonatkoznak.

b, A hozamok a termékek tömege alapján lettek meghatározva és 172 2-klórkinazolin származékkal való telítettségére vonatkozik.

c, A nyerstermékek tisztasága HPLC-MS rendszerrel lett meghatározva. A tisztított termékek (177) szerkezete ^1H -NMR spektroszkópiával lett megerősítve (8.1.3.8 és 8.1.3.9 melléklet, 16. oldal).

sorok). A tetrahidropiránil védőcsoport eltávolítását $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ -val végeztük tetrahydrofuranban tiofenol jelenlétében. A fenol alkilezése Mitsunobu reakcióval

történt.^{142,143,144} A reakcióban először DEAD-ot használtunk, azonban a reagens lassú adagolása esetén is jelentős volt a reagens bomlásából származó etanol mennyisége, mely 6-etoxikinazolin melléktermék képződéséhez vezetett. Hasonló megfigyelést tettek Krchnák és munkatársai is.¹⁴⁵ A problémát Krchnákhhoz hasonlóan DIAD alkalmazásával sikerült kiküszöbölnünk. Primer és szekunder alkoholok esetén tiszta termékeket sikerült előállítani, tercier alkoholokkal azonban nem képződött a várt termék, ebben az esetben csupán az átalakulatlan 6-hidroxi származékhoz jutottunk.

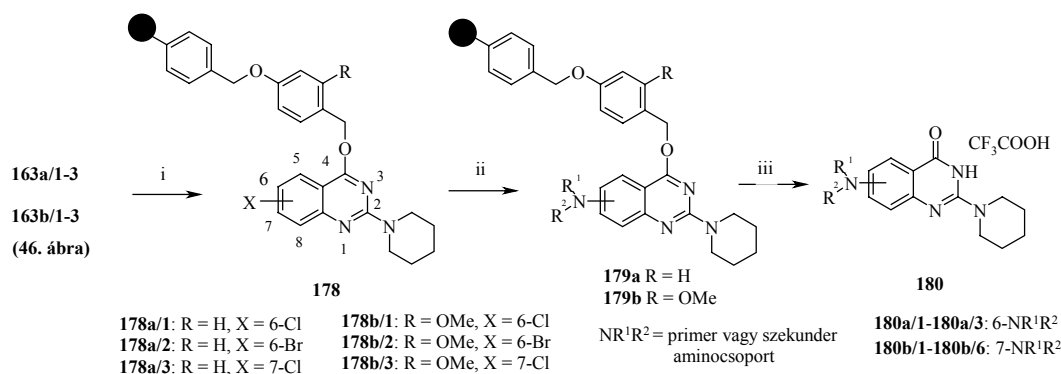
A kidolgozott eljárás előnye abban rejlik, hogy az építőelemként felhasznált aminok és alkoholok egyaránt nagy számban hozzáférhetők a kereskedelemben, ezáltal egyetlen szilárd hordozóhoz kötött központi váz szintézise (**172**) nagy számú származék automatizált előállítását teszi lehetővé. További előnyként említhető, hogy ebben az esetben a kapcsolóelem egyben védőcsoport szerepét is betölti, hiszen a linker benzilcsoportja a kinazonon enol-formájának *O*-benzilezése révén megakadályozza - a hiányában Mitsunobu körülmények között valószínűleg bekövetkező - *N* és/vagy *O* alkilezést.^{146,147}

Az eljárás használhatóságát egy 440 tagú 6-alkoxi-2-amino-4(3*H*)-kinazonon vegyülettár automatizált szintézise igazolta. A könyvtár elemeinek 75%-a érte el a 80%-os tisztasági határt.

4.2.4 2,6(7)-Diamino-4(3*H*)-kinazononok szintézise Hartwig-Buchwald-reakcióval

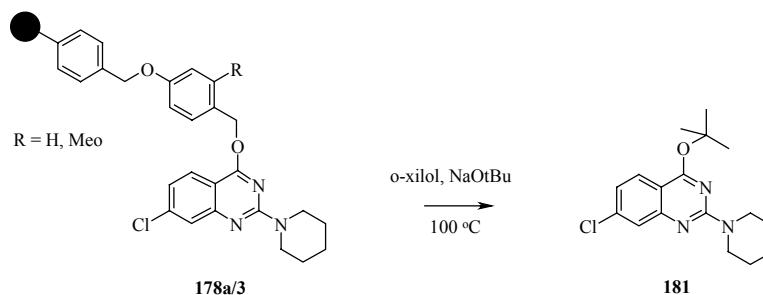
Abból a célból, hogy a 2-aminokinazonon-4(3*H*)-onok szintézisére kidolgozott eljárásunk alkalmazhatóságát e vegyületek minél szélesebb körében igazoljuk, új módszert dolgoztunk ki 2,6- és 2,7-diamino-4(3*H*)-kinazononok szilárd hordozón történő előállítására. A vegyületcsoport számos tagjának biológiai hatásáról (timidilát-szintáz inhibitorok) számolnak be közlemények.^{148,149,150} Az irodalomban ismert 6- és 7-aminokinazonon-származékok szintézisét a megfelelő 6(7)-nitro intermedieren keresztül végezték el. Az általunk kidolgozott módszer a Hartwig és Buchwald által kifejlesztett eljárást, aril-halogenidek és aminok Pd-katalizálta reakcióját használja e szerkezet előállítására.¹⁵¹ Ezt a típusú reakciót kinazoninvázis vegyületek esetében még nem vizsgálták, továbbá a Pd-katalizált aminálási reakció felhasználásáról szilárd fázishoz kapcsolt vegyületek esetében viszonylag kevés irodalom található.^{152,153,154,155}

A Pd-katalizálta reakciók kiindulási anyagainak (6-Cl, 6-Br és 7-Cl származékok) előállítását a 4.2.2 fejezetben (58. oldal) leírtaknak megfelelően végeztük (46. ábra, 58. oldal, 5.2.3.5.1 fejezet, 89. oldal).



49. ábra. 2,6(7)-Diamino-4(3H)-kinazonok szintézise Pd-katalizált aminálással. i, 5 ekv. piperidin, DMF, 80 °C, 5 h; ii, 5 ekv. HNR¹R², 0,2 ekv. Pd-komplex, 5 ekv. NaOtBu, o-xilol, 100 °C; iii TFA : DCM = 1:5.

A reakció tanulmányozásához modellvegyületként a 2-(piperidin-1-il)kinazolin-származékokat (178, 49. ábra) választottuk. Háromféle aril-halogenid – Pd-komplex rendszert vizsgáltunk: aril-bromid – Pd/BINAP¹⁵⁶, aril-klorid – P(*t*Bu)₃¹⁵⁷ és aril-klorid – Pd/DTBPBP.¹⁵⁸ A reakciókat vízmentes o-xilolban 100°C-on hajtottuk végre (5.2.3.5 fejezet, 89. oldal). Bázisként az irodalmi példák alapján a NaOtBu tűnt a legalkalmasabbnak, azonban használata előtt meg kellett bizonyosodnunk róla, vajon a hidroxidionokhoz hasonlóan (4.2.2. fejezet) nem hasítja-e le az anyagot a kapcsolóelemről 4-*tert*-butil-származék keletkezése közben (5.2.3.5.2 fejezet, 89. oldal).



50. ábra. A Pd-katalizált arilezés egyik feltételezett mellékreakciója NaOtBu jelenlétében.

A 2,7-diklórkinazolin-származék NaOtBu-tal való reakcióját vizsgálva megállapítottuk, hogy a 4-*t*Bu-származék kimutatható ugyan a reakcióelegyen, mennyisége azonban a Pd-katalizált aminálásnál használt reakciókörölmények között

(5X NaOtBu, *o*-xilol, 100°C, 24h) <5%, tehát csupán csekély mértékű termeléscsökkenésre kell számítanunk.

Az aril-bromid – Pd/BINAP rendszerrel végzett kísérleteink eredményei lényegében megegyeznek a Wolf és munkatársai által oldatfázisú kísérletek során tapasztaltakkal: a rendszer jól használható primer aminok esetén, viszont némely

5. táblázat. Szilárd hordozón előállított 2,6(7)-diamino-4(3H)-kinazonok tisztasága^a

	Termék jele	Kiindulási anyag	Ligandum ^b	NR ¹ R ²	Hozam (%) ^d	Tisztaság (%) ^c
1	180a/1	178b/2	BINAP	2-Feniletilamino	57	81
2	180a/2	178b/2	BINAP	Bisz(<i>n</i> -butil)amino	-	65
3	180a/3	178b/2	BINAP	<i>n</i> -Hexilamino	-	76
4	180a/3	178b/1	P(<i>t</i> -Bu) ₃	<i>n</i> -Hexilamino	-	63
5	180b/1	178b/3	P(<i>t</i> -Bu) ₃	Benzilamino	-	43
6	180a/2	178b/1	P(<i>t</i> -Bu) ₃	Bisz(<i>n</i> -butil)amino	66	83
7	180b/2	178b/3	P(<i>t</i> -Bu) ₃	Bisz(<i>n</i> -butil)amino	61	85
8	180b/3	178b/3	P(<i>t</i> -Bu) ₃	<i>N</i> -Metil(fenilamino)	65	94
9	180b/4	178b/3	P(<i>t</i> -Bu) ₃	<i>N,N</i> -Difenilamino	68	96
10	180a/3	178b/1	DTBPBP	<i>n</i> -Hexilamino	58	82
11	180b/5	178b/3	DTBPBP	<i>n</i> -Hexilamino	62	94
12	180b/1	178b/3	DTBPBP	Benzilamino	63	92
13	180b/1	178a/3	DTBPBP	Benzilamino	58	86
14	180b/6	178b/3	DTBPBP	2-Feniletilamino	71	96
15	180b/6	178a/3	DTBPBP	2-Feniletilamino	61	82
16	180b/2	178b/3	DTBPBP	Bisz(<i>n</i> -butil)amino	-	48
17	180b/3	178b/3	DTBPBP	<i>N</i> -Metil(fenilamino)	-	37

a, A jelölések megegyeznek a **49.** ábrán használt jelölésekkel. A 80%-nál tisztább nyerstermékek szerkezetét flash kromatográfiás tisztítás után ¹H-NMR-rel is alátámasztottuk (**8.1.3.12** melléklet, **18.** oldal).

b, A következő ligandum/Pd arányokat használtuk: BINAP/Pd = 2/1, P(*t*-Bu)₃/Pd = 1/1; DTBPBP/Pd = 2/1

c, A tisztaságok a nyerstermékek tisztaságát jelentik és HPLC-MS rendszerrel lettek meghatározva 254-nm-en. Minden tisztaság és termelés legalább két párhuzamos reakció átlagát jelenti.

d, A hozamok a termékek tömege alapján, a szilárd hordozóhoz kapcsolt anyag mennyiségére (**178**) vonatkoztatva lettek kiszámítva. A szilárd hordozóhoz kötött anyag mennyisége N tartalom méréssel lett meghatározva (**8.1.3.10** melléklet, **17.** oldal).

aciklusos szekunder aminnal való reakció során jelentős mennyiségű dehalogénezett melléktermék [2-(piperidin-1-il)-4(3H)-kinazonon, **8.1.3.13** melléklet, **19.** oldal] keletkezésére kell számítani (**5.** táblázat, 1-3. sorok).¹⁵⁶

Az aril-klorid – Pd/P(*t*Bu)₃ rendszer 6- és 7-klórkinazolin-származékok esetén szekunder aminokkal egységes terméket szolgáltatott (**5.** táblázat, 6-9. sorok), a dehalogénezett melléktermékek mennyisége 1-7% között változott. Folyadékfázisú kísérletekből ismert, hogy a Pd/P(*t*Bu)₃ rendszer primer aminok esetén az első

lépésben képződött aril-amin további arilezéséhez vezet.¹⁵⁷ Mivel szilárd hordozóhoz kötött aril-halogenid esetén (megfelelően alacsony telítettség és magas fokú duzzadás esetén) az aril-amin és aril-halogenid közötti reakció várhatóan háttérbe szorul, primer aminok esetén is elvégeztünk néhány Pd-katalizált arilezési kísérletet. Az eredmények azt tükrözik, hogy az általunk használt reakciókörülmények között, még ötszörös mennyiségű aminfelesleg alkalmazásakor is jelentős (20-30%) a diarilezett melléktermék képződése (5. táblázat, 4-5. sorok, **8.1.3.14** fejezet, **19.** oldal).

A DTBPBP egyike az utóbbi években előállított levegőn stabil foszfán ligandumoknak.¹⁵⁸ Számos esetben sikerrel használták aril-halogenidek primer és szekunder aminokkal való reakciójában, viszont szilárdfázisú körülmények között még nem tanulmányozták alkalmazhatóságát. Az általunk használt kísérleti körülmények között a Pd/DTBPBP komplex alkalmazása a primer aminokkal való reakciókban egységes terméket eredményezett, melynek dehalogénezett melléktermék-tartalma minden esetben 6% alatt volt (5. táblázat 10-15. sorok). Szekunder aminokkal való reakció során azonban előtérbe került a dehalogénezett melléktermék képződése és a várt komponens mennyisége 50% alatt maradt (5. táblázat, 16-17. sorok).

Összegzésképpen megállapíthatjuk, hogy az általunk vizsgált körülmények között a Pd/P(*t*Bu₃) - aril-klorid rendszer bizonyult a legalkalmasabbnak alifás és aromás szekunder aminok bevitelére, míg primer aminok esetén a Pd/DTBPBP – aril-klorid rendszer bizonyult a legeredményesebbnek.

Megfigyeltük, hogy a 2,6- és 2,7-diaminokinazolin-származékok esetén a Wang-linkerhez kapcsolt vegyület gyantáról történő hasításakor a 2,7-diamino-4-(4-hidroxibenziloxi)kinazolin származéknak megfelelő móltömegű komponens szennyezi a terméket, azaz a kapcsolóelem nem csak a várt pozícióban hasadt (5. táblázat 13, 15 sor). E melléktermék megjelenését egy savra érzékenyebb benzil típusú kapcsolóelem, a 4-benziloxi-3-metoxibenzil-csoport (**49.** ábra, R = OMe) alkalmazásával sikerült kiküszöbölni (5. táblázat, 12-13, 14-15 sorok). Az újabb, savra érzékenyebb benzil típusú kapcsolóelem használata jól mutatja, hogyan bővíthető a kidolgozott eljárás alkalmazhatósági köre a megfelelő kapcsolóelem megválasztásával.

A **180b₁**, **180b₂**, **180b₄** és **180b₅** vegyületek (**49.** ábra, **5.** táblázat) ¹H-NMR spektrumának a kirtékelése során a H(C8) jeleinek a kiszélesedéséből és a H(N1)-ek és H(C8)-ak között mérhető NOE effektusból ugyanazt a következtetést vonhatjuk le,

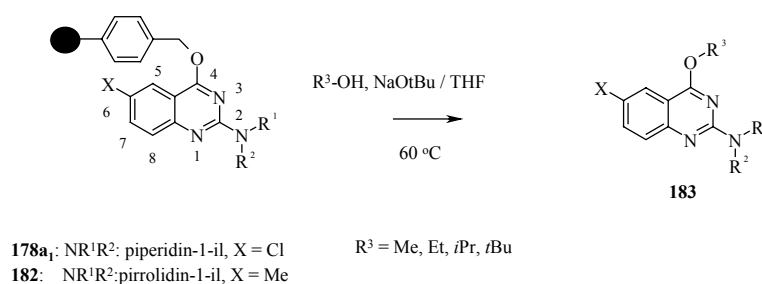
mint egyes 6-Cl, 6-Br és 7-Cl származék esetén (4.2.2 fejezet): a vizsgált körülmények között (DMSO-d₆, 30 °C) a 4(1*H*) tautomer jelenlétével is számolni kell (43. ábra, 56. oldal).

4.2.5 2-Amino-4-alkoxikinazolinok szintézise többfunkciós hasítással

A 4.2.2 fejezetben (58. oldal) megfigyelt jelenség, mely szerint a 4-helyzeten keresztül Wang-gyantához kapcsolt 2-aminokinazolin-származékok hidroxidionok hatására 4-alkoxikinazolin-származékok keletkezése közben lehasíthatók a gyantáról, felvetik annak a lehetőségét, hogy hidroxidionok helyett alkoxidionokat használva 4-alkoxikinazolin-származékokat állítsunk elő.

A reakció érvényességi körének megállapításához a 6-helyzetben elektronszívó és elektronküldő szubsztituenseket tartalmazó, szilárd hordozóhoz kötött 2-aminokinazolinok (182) primer szekunder és tercier alkoholokkal való reakcióját tanulmányoztuk (51. ábra, 5.2.3.6 fejezet, 91. oldal).

A 6-klór- és a 6-metil-származékok egyaránt egységes terméket szolgáltatnak primer és szekunder alkoholokkal (6. táblázat). A 6-metil-származékok esetén hosszabb reakcióidő szükséges a 90% körüli termelés eléréséhez. A tercier alkoholokkal való reakció az adott körülmények között csak alacsony konverzióval megy végbe. Az összes esetre jellemző, hogy a főtermék melletti legfőbb szennyező a 4-hidroxikinazolin-származék, mely feltételezésünk szerint az oldószerben és a reagensekben lévő illetve a környezetből bekerülő víz hatására képződik. A 4-hidroxikinazolin-származékok képződése a legkisebb reaktivitású alkohol, a *tert*-butanol esetén összemérhető a főtermék mennyiségével (30-40%).



51. ábra. 2-Amino-4-alkoxikinazolinok szintézise többfunkciós hasítással.

6. táblázat. 2-Amino-4-alkoxikinazolinok előállítása.^a

	Termék jele	R ³ O	X	NR ¹ R ²	Idő (h)	Hozam (%) ^b	Tisztaság (%) ^c
1	183/1	MeO	Cl	Piperidin-1-il	24	96	96
2	183/2	EtO	Cl	Piperidin-1-il	24	98	93
3	183/3	<i>i</i> PrO	Cl	Piperidin-1-il	24	94	91
4	183/4	<i>t</i> BuO	Cl	Piperidin-1-il	24	<5	48
5	183/5	MeO	Me	Pirrolidin-1-il	24	70	93
6	183/5	MeO	Me	Pirrolidin-1-il	72	94	94
7	183/6	EtO	Me	Pirrolidin-1-il	24	56	97
8	183/6	EtO	Me	Pirrolidin-1-il	72	95	97
9	183/7	<i>i</i> PrO	Me	Pirrolidin-1-il	24	36	94
10	183/7	<i>i</i> PrO	Me	Pirrolidin-1-il	72	91	93
11	183/8	<i>t</i> BuO	Me	Pirrolidin-1-il	24	<4	69

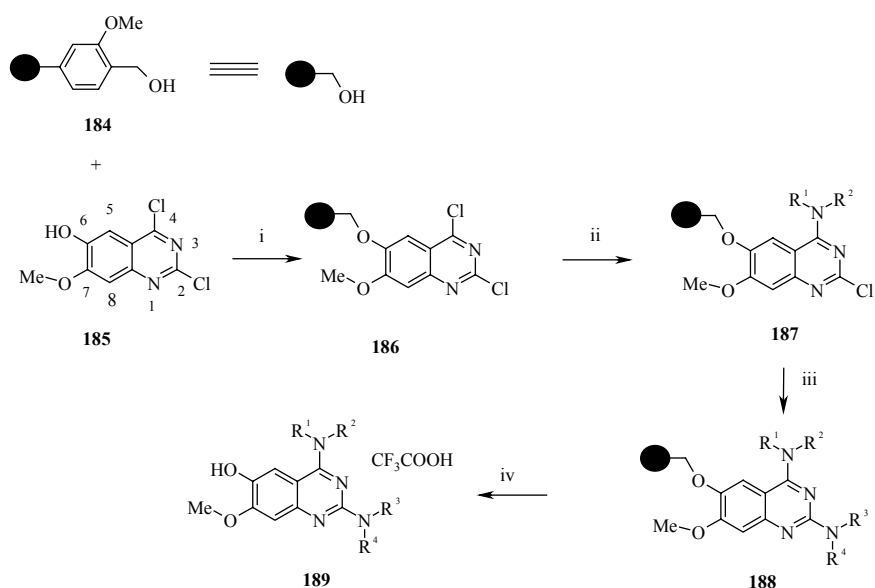
a, A jelölések az **51.** ábrán (**70.** oldal) feltüntetett képletekre vonatkoznak.

b, A hozamok a termékek tömege alapján lettek meghatározva és **178** 2-klórkinazolin-származékkal való telítettségére vonatkoznak. **178a/1** és **182** kapacitása nitrogéntartalma alapján lett meghatározva. **5.2.3.6** fejezet, **91.** oldal, **8.1.3.10** melléklet, **17.** oldal)

c, A nyerstelemek tisztasága HPLC-MS rendszerrel lett meghatározva. A termékek szerkezete ¹H-NMR spektroszkópiával támasztottuk alá (**8.1.3.15** melléklet, **20.** oldal).

4.2.6 2,4-Diamino-6-hidroxikinazolinok színézise

A szilárd hordozóhoz kötött 6-hidroxikinazolin-származékok sikeres Mitsunobu *O*-alkilezése (**4.2.3** fejezet, **63.** oldal) felveti a lehetőséget - melyre már **4.2.1** fejezetben (**54.** oldal) is utaltunk - miszerint ezt a szabad hidroxifunkciós csoportot használjuk a 6-hidrox-2,4-diklórkinazolin szilárd hordozóhoz kapcsolásához. Ez a kapcsolási mód azért tűnik célszerűnek, mert ebben az esetben a két szelektíven helyettesíthető funkciós csoport – a két klóratom – már be van építve a molekulába, tehát a szilárd hordozóhoz kapcsolás után a molekula további átalakítások nélkül alkalmas a nukleofil jellegű diverzitáselemek bevitelére.



52. ábra. 2,4-diamino-6-hidroxi-7-metoxikinazolinok előállítása szilárd hordozón. i, DIAD, PPh_3 , THF, 25 °C, 24 h; ii, 5 ekv. HNR^1R^2 , THF, 25 °C; iii, 10 ekv. HNR^3R^4 , *n*-BuOH 90 °C, 24 h; iv, TFA : DCM = 1:5, 2h.

7. táblázat. 2,4-Diamino-6-hidroxikinazolinok tisztasága.^a

	Termék jele	NR^1R^2	NR^3R^4	R	Hozam (%) ^b	Tisztaság (%) ^c
1	189/1	<i>n</i> -Hexilamino	Piperidin-1-il	MeO	82	93
2	189/2	<i>szek</i> -Butilamino	Piperidin-1-il	MeO	91	91
4	189/3	Bisz(<i>n</i> -butil)amino	Piperidin-1-il	MeO	87	89
5	189/4	<i>N</i> -izopropil-etilamino	Piperidin-1-il	MeO	-	17
6	189/5	Piperidin-1-il	<i>n</i> -Hexilamino	MeO	-	12
7	189/6	Piperidin-1-il	Bisz(<i>n</i> -butil)amino	MeO	-	87
8	189/7	Piperidin-1-il	Piperidin-1-il	MeO	84	96
9	189/8	Piperidin-1-il	Morfolin-4-il	MeO	78	94
10	189/9	Piperidin-1-il	2-Metilpiperidin-1-il	MeO	-	48
11	189/10	Piperidin-1-il	4-Fenilpiperazin-1-il	MeO	88	94
12	189/11	Piperidin-1-il	Pirrolidin-1-il	MeO	84	96

a, A jelölések az 52. ábrán található képletekre vonatkoznak.

b, A hozamok a termékek tömege alapján lettek meghatározva és **172** 2-klórkinazolin származékkal való telítettségére vonatkoznak.

c, A nyerstermékek tisztasága HPLC-MS rendszerrel lett meghatározva. A termékek szerkezetét ¹H-NMR spektroszkópiával is alátámasztottuk (8.1.3.21 melléklet, 21. oldal).

A 6-hidroxi-2,4-diklór-7-metoxikinazolin (**170b**) előállítását 2-amino-5-hidroxi-4-metoxibenzoésavból (**166b**) kiindulva a 6-hidroxi-2,4-diklórkinazolin (**170**)

előállításával analóg módon végeztük el (4.2.3 fejezet, 47. ábra, 64. oldal, 5.2.3.7.1 fejezet 91. oldal).

A hidroxidiklórkinazolin származékok 4-benziloxi-3-metoxibenzil típusú kapcsolóelemen keresztül történő szilárd hordozóhoz kötését Mitsunobu körülmények között hajtottuk végre. A termék nitrogéntartalma alapján a kapcsolóelemre vonatkoztatva 75% -os konverziót sikerült elérnünk (52. ábra, 5.2.3.7.2 fejezet, 93. oldal).

A 4-helyzetű klóratom primer és szekunder aminokkal való szelektív helyettesítését szobahőmérsékleten THF-ben sikerült megvalósítanunk. A 2-helyzetű klóratom cseréje várakozásunknak megfelelően csak erélyesebb körülmények között ment végbe. Primer aminokkal sem DMF-ben sem pedig *n*-BuOH-ban nem kaptunk egységes terméket viszont α -helyzetben elágazást nem tartalmazó szekunder aminok esetén *n*-BuOH-ban egységes termékhez jutottunk. Ezen megfigyelésünk részben megegyezik Zhengdong Wu és munkatársai által tapasztaltakkal.¹¹² Az ő kísérleteik eredménye szerint szilárd hordozóhoz kapcsolt 4-amino-2-klórkinazolinok aminokkal történő reakciója 6- és 7-helyzetben elektronküldő szubsztituenseket tartalmazó származékok esetén nem szolgáltat tiszta terméket. **187** Primer aminokkal DMF-ben történő reakciója során a 2-dimetilamino-származék képződése volt a fő mellékreakció (189/12, 8.1.3.21 melléklet, 21. oldal).

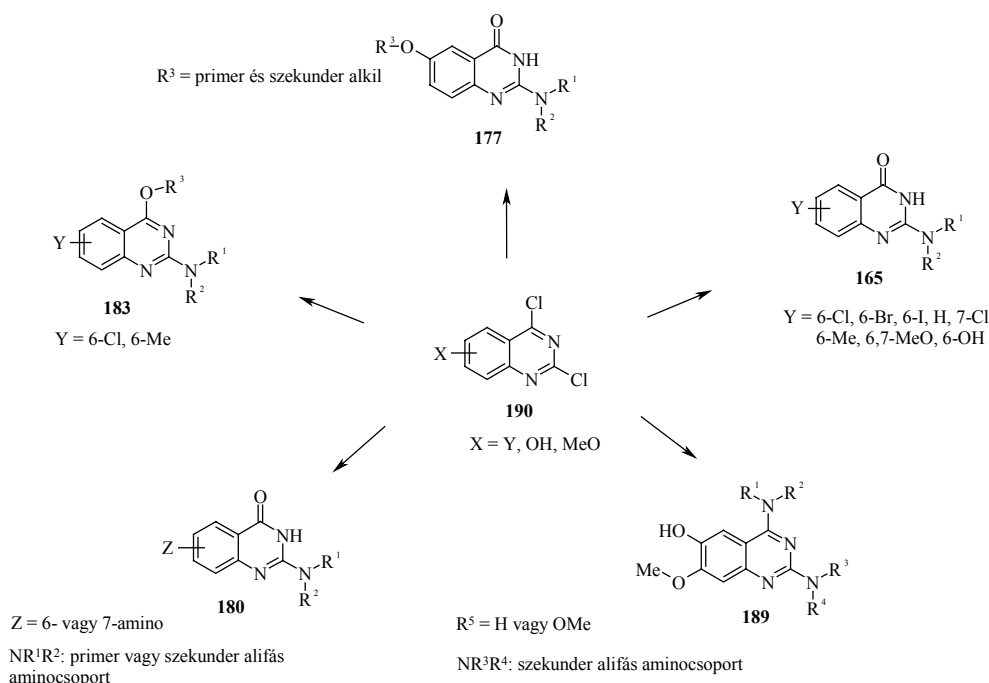
Összegzőképpen elmondhatjuk, hogy új eljárást dolgoztunk ki 2,4-diamino-6-hidroxikinazolinok szilárd hordozón történő szintézisére. Feltérképeztük azoknak az aminoknak a körét, melyek alkalmazása esetén az adott körülmények között egységes terméket várhatunk.

A kidolgozott eljárást felhasználásával 360 tagú, 2,4-diamino-6-hidroxi-7-metoxikinazolinokat tartalmazó vegyülettárat állítottunk elő automatizált úton. Az ez úton szintetizált vegyületek 75 % -ának tisztasága meghaladta a 85%-ot, 15%-nak tisztasága pedig 80-85% között változott.

4.2.7 Összefoglalás

2,4-Diklórkinazolin-származékok klóratomjainak különböző nukleofil reagensek hatására bekövetkező szelektív szubsztitúcióját kihasználva szilárdfázisú reakcióutakat dolgoztunk ki az 53. ábrán (74. oldal) feltüntetett kinazolinszármazékok szintézisére. A kidolgozott reakcióutak mindegyikében benzil típusú kapcsolóelemet

használtunk polisztirol alapú szilárd hordozón. Megvizsgáltuk a 2-helyzetű klóratom reaktivitását 6,7-helyzetben lévő különböző csoportok esetén. A szilárd hordozóhoz kapcsolt 6-hidroxikinazolin-származékokból Mitsunobu-reakció felhasználásával 6-alkoxi-származékokat (**177**), a 2,6(7)-dihalogén-kinazolin-származékokból pedig Buchwald-Hartwig-reakció alkalmazásával 2,6(7)-diaminokinazolin-származékokat (**180**) állítottunk elő. Kimutattuk, hogy a 4-pozícióon keresztül benzil típusú kapcsolóelemmel szilárd hordozóhoz kapcsolt kinazolinszármazékok trifluorecetsav és diklórmetán elegyével tiszta formában lehasíthatók a gyantáról. Bebizonyítottuk, hogy a 4-benziloxikinazolin-származékokat nátrium-alkoholátokkal kezelve a szilárd hordozóhoz kapcsolt anyag 4-alkoxikinazolinként (**183**) hasad le a gyantáról és ezzel lehetőséget kínál többfunkciós hasítás alkalmazására.



53. ábra. 2,4-Diklórkinazolin felhasználási lehetőségei vegyülettárak előállítására szilárd hordozón.

Megmutattuk, hogy 2,4-diklór-6-hidroxikinazolin-származékok a 6-hidroxi funkciós csoporton keresztül is szilárd hordozóhoz köthetők, ezáltal lehetőséget kínálnak 2,4-diaminokinazolinok előállítására (**189**).

A kidolgozott eljárások alapján 3 vegyülettárba sorolható, összesen 1220 db, túlnyomó többségben a szakirodalomban még le nem írt “gyógyszerszerű” molekula párhuzamos szintézisét valósítottuk meg 0,1 mmol-os mennyiségben Tecan CombiTec automata felhasználásával.

5 Kísérleti rész

5.1 Általános kísérleti rész

A szilárd hordozóhoz kapcsolás hatékonyságának meghatározása nitrogéntartalom mérés alapján történt. A szilárd hordozóhoz kapcsolt anyag reakciójának követésére nitrogéntartalom mérést és/vagy a szilárd hordozóról történő lehasítással kapott anyag(ok) mennyiségének és szerkezetének a meghatározását használtuk.

A termékek tisztaságának a megállapítása HPLC-MS rendszer, vékonyréteg-kromatográfia és ^1H -NMR mérések segítségével történt. A keletkezett termékek szerkezetének meghatározására EI-MS, FAB-MS, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, HSQC, HMBC, NOE spektrumokat használtunk. Egyes esetekben elemanalízist is alkalmaztunk.

Az NMR mérések Varian INOVA spektrométeren 500 illetve 300 MHz-en történtek.

A vegyületek folyadékkromatográfiás jellemzésére HP 1100 binár gradiens rendszert alkalmaztunk, melyet ChemStation software vezérelt. HP dióda soros detektorral $\lambda = 240$ nm hullámhosszon detektáltunk. A szerkezet azonosítása HP MSD egyszeres quadropól tömegspektrométerrel történt elektropray ionizációval (nitrogén áramlási sebesség: 13 l/perc, szárító gáz hőmérséklet: 350 °C, nebulizer nyomás: 55 psi, kapilláris feszültség: 4000 V).

A folyadékkromatográfiás vizsgálatokra a mintákat DMSO-ban (Aldrich) oldottuk fel 1 mg/ml koncentrációban. Az analitikai vizsgálatokhoz Discovery RP C₁₆-Amide, 5 cm X 4.6 mm X 5 μm oszlopot alkalmaztunk (Supelco, Bellefonte, Pennsylvania) 1 ml/min áramlási sebességgel. A k' = kapacitás faktor értékkel jellemeztük a vegyületeket. $k' = t_R - t_0 / t_0$ (t_R = retenció idő, t_0 = eluens retenció idő)

A vegyületek vizsgálatára kétféle analitikai rendszert használtunk. Az első módszerrel kapott k' értékeket $k'_{(a)}$ -val, a második módszerrel kapott értékeket $k'_{(b)}$ -vel jelöltük. Mindkét módszer esetében az „A” eluens 0.1% TFA-t (Sigma) tartalmazó

kétszer desztillált víz, a „B” eluens 95% acetonitril (Merck), mely 0.1% TFA-t és 5% „A” eluenst tartalmaz. Az elucióhoz gradienst alkalmaztunk. Mindkét módszernél 0% „B” oldószer hányadot 100% „B” értékre növeltük az első esetben 20 perc, míg a második módszer esetén 5 perc alatt.

Olvadáspont mérésére Büchi B540 típusú olvadáspontmérő készüléket használtunk, száلكorrekciót nem alkalmaztunk.

Az oszlopkromatográfiás tisztítások 1.09385.9025 katalógusszámú (Merck) szilikagélen történtek (szemcseméret :0,04-0,063 mm).

5.2 Részletes kísérleti rész

5.2.1 Aminopirimidinek szintézise szilárd hordozón

5.2.1.1 Primer aminok szilárd hordozóhoz kapcsolása 2-metoxibenzaldehid típusú kapcsolóelem felhasználásával [**121a**, **121b**, **121c** (**31. ábra**, **34. oldal**) előállítása]

DMF (30ml) és DCM (20 ml) elegyéhez gyantát¹⁵⁹ (**120**) (3,0 g, 3,6 mmol 4-formil-3-metoxifenoxietil-csoport polisztirolhoz kapcsolva), alifás primer amint (0,036 mol, **121a**-nál 4,76 ml *n*-hexil-amin, **121b**-nél 4,25 ml (2-metil-*n*-butil)-amin), **121c**-nél 5,34 ml 2-heptil-amin), majd cseppenként, az oldat hőmérsékletét 30 °C alatt tartva ecetsavat (0,036 mol, 2,2 ml) adunk. A reakcióelegyhez négy egyenlő részletekben Na(OAc)₃BH-t (összesen 3,68 g, 0,017 mol) adunk, az egyes adagolások között 2 óra szünetet tartva. A reakcióelegyet 24 órán keresztül kevertetjük szobahőmérsékleten, majd szűrjük, és mossuk (3 X 30 ml DMF, 3 X 30ml MeOH, 3 X 30 ml DCM, 3 X 30ml DMF (5 % TEA), 3 X 30 ml MeOH (5% TEA), 3 X 30 ml DCM (5% TEA), 3 X 30 ml DCM, 3X 30 ml MeOH, 3 X30 ml DCM). Vákuum-száritószekrényben szárítjuk 48 órát. **121a**: m = 3,14 g; nitrogéntartalom: 1,06 mmol/g, kapacitás: 1,06 mmol/g, konverzió (benzaldehidre számítva): ≈ 97 %. **121b**: m = 3,0 g; nitrogéntartalom: 1,08 mmol/g; telítettség: 1,08 mmol/g; konverzió (benzaldehidre számítva): ≈ 99 %. **121c**: m = 3,06 g; nitrogéntartalom: 1,04 mmol/g; telítettség: 1,04 mmol/g; konverzió (benzaldehidre számítva): ≈ 95 %.

5.2.1.2 4,6-Diklór-2-(*N*-izopropil-etilamino)pirimidin (**122a**, **31. ábra**, **34. oldal**) előállítása

Triklórpirimidint (6,6 g, 0,036 mol) oldunk DCM-ben (100 ml), az oldatot nitrogénáramban visszahűtjük -40°C-ra, és DIPEA és izopropil-etil-amin DCM-es oldatát (7,26 ml, 0,04 mol DIPEA és 4,84 ml, 0,04 mol izopropil-etil-amin oldva 100 ml DCM-ben) adagoljuk hozzá cseppenként. Az oldatot hagyjuk szobahőmérsékletre

felmelegedni, 8 órát forraljuk, majd vízzel (200 ml) extraháljuk, vízmentes Na₂SO₄-en szárítjuk, bepároljuk. A nyersterméket 450 g szilikagélen oszlopkromatográfiával tisztítjuk (eluens és VRK-s rendszer: *n*-hexán: etil-acetát = 98 : 2). Elsőként eluálódó komponens: **122b**. m = 3,0 g (olaj). Hozam: 38%. NMR, MS: **8.1.1.1** melléklet (1. oldal).

5.2.1.3 4,6-Diklór-2-metilpirimidin (**122b**, **31. ábra**, **34. oldal**) előállítása

4,6-dihidroxi -2-metilpirimidint (Aldrich, kat. szám: D11,525-8; 5,0 g, 0.04 mol)) POCl₃-ban (20 ml) 3 órán át 130 °C-on kevertetünk. A feleslegben lévő POCl₃-mat ledesztilláljuk, a maradékot kevertetés közben jégre (50 g) öntjük. A csapadékos oldatot CHCl₃-mal (50 ml) majd a szerves fázist telített NaHCO₃ oldattal (50 ml) extraháljuk. A szerves fázist vízmentes Na₂SO₄-on szárítjuk, bepároljuk. Az így kapott 6,0 g nyersterméket 60 g szilikagélen oszlopkromatográfiával tisztítjuk (eluens: CHCl₃; VRK.: hexán:etil-acetát=9:1). 5,4 g (hozam: 83%) fehér kristályos anyagot kapunk. Op.: 45-47 °C. NMR, MS: **8.1.1.2** melléklet (1. oldal).

5.2.1.4 4,6-Diklórpirimidin-származékok (**122a**, **122b**) szilárd hordozóhoz (**121a**, **121b**, **121c**) kapcsolása (**123** előállítása, **31. ábra**, **34. oldal**)

1,3 g gyantát (**121a**-nál 1,38 mmol, **121b**-nél, 1,40 mmol, **121c**-nél 1,35 mmol gyantához kapcsolt amin) szuszpendálunk DMF-ben (4 ml). A DMF-es szuszpenzióhoz hozzáadjuk a 4,6-diklórpirimidin-származékot (20,7 mmol; 15-szörös felesleg az aminra számítva; 3,37 g **122a** vagy 4,55g **122b**) és a DIPEA-t (7 mmol; 1,25 ml), majd a reakcióelegyet rázatjuk (168 óra, 25 °C). A gyantát kiszűrjük, mossuk (3 X 20 ml DMF, 3 X 20ml MeOH, 3 X 20 ml DCM, 3 X 30ml MeOH, 3 X 20 ml DCM), vákuum-száritószekrényben 48 órát szárítjuk. m = 1,5 - 1,6 g;

A gyantákból vett 100 mg-os mintákat TFA,DCM = 1:5 eleggyel (2 ml) 1 órán át rázatjuk, a gyantát szűrjük, mossuk (2 X 2ml MeOH, 2 X 2ml DCM). Az anyalúgokat szárazra párolva **124**-hez jutunk. **123** nitrogéntartalma, az ebből számított konverziók és kapacitások a **8.1.1.3** mellékletben (1. oldal), **124** spektroszkópiás és kromatográfiás jellemzése a **8.1.1.4** mellékletben (2. oldal) található.

5.2.1.5 125 előállítása (123 reakciója aminokkal, 32. ábra, 35. oldal)

A, Módszer: **123**-hoz (100 mg, 0,085-0,094 mmol) 8 ml-es csavaros kupakkal ellátott reakcióedényben hozzáadjuk az oldószert (1,0 ml), majd az amint (0,42- 3,76 mmol; 5-40-szeres felesleg; **1.** és **2.** táblázat, **37.** oldal). A reakcióelegyet **1.** és **2.** táblázatban megadott hőmérsékleten és az ott jelölt ideig rázatjuk, majd szobahőmérsékleten a gyantát átmoszuk (3 X 2ml DMF, 3 X 2ml MeOH, 3 X 2 ml DCM).

B, Módszer: *n*-hexil-amint vagy bisz(*n*-butil)-amint = (0,85 mmol)oldunk THF-ben (4 ml, víztartalom < 0,01 %) majd 0 °C-on nitrogénatmoszférában *n*-BuLi oldatot (0,76 mmol, 0,48 ml 15%-os hexános oldat) adagolunk hozzá cseppenként. Az így készült oldathoz hozzáadjuk **123/1**-t (100 mg gyanta, 0,085 mmol klórpirimidin), majd a reakcióelegyet 24 órán keresztül szobahőmérsékleten rázatjuk. A gyantát kiszűrjük és átmoszuk (3 X 4 ml MeOH, 3 X 4 ml THF, 3 X 4 ml DCM).

5.2.1.6 126 előállítása (125 hasítása TFA/DCM eleggyel, 32. ábra, 35. oldal)

125-höz (100 mg, $\approx$ 0,85-0,94 mmol) 8 ml-es csavaros kupakos üvegben TFA-DCM elegyet (2ml, TFA/DCM = 1/5) adunk, a reakcióelegyet 2 órát rázatjuk szobahőmérsékleten, majd szűrjük és a gyantát átmoszuk (2 X 2 ml MeOH, 2 X 2 ml DCM). Az anyalúgot szárazra párolva **126**-hoz jutunk. A termeléseket és a különböző körülmények között képződött nyerstermékek HPLC-MS-sel meghatározott tisztaságát **1.** és **2.** táblázatokban (**37.** oldal) foglaltuk össze. A termékek spektroszkópiás jellemzése **8.1.1.5** mellékletben (**3.** oldal) található. A DMAC-ban végzett reakció során keletkező szennyezések gyantáról lehasított formájának a spektroszkópiai adatait és kapacitásfaktorát **8.1.1.6** melléklet (**6.** oldal) tartalmazza.

5.2.2 Aminopirimidinek protonálódásának vizsgálata

5.2.2.1 2,4,6-Trisz(dimetilamino)pirimidin (127, 33. ábra, 42. oldal) előállítása

127 szintézise Neunhoeffer és Lehman eljárása alapján történt. Hozam: 87 %. Op. (irodalmi): 143 °C; op. (saját kísérlet): 142 °C. NMR: **8.1.2.1** melléklet (**7.** oldal)

5.2.2.2 *2,4,6-Trisz(dimetilamino)-5-[(Z)-1-(2,4,6-trisz(dimetilamino)pirimidin-5-il)-2-klórvinil]-5H-pirimidinium-klorid [134(Z)] és 2,4,6-trisz(dimetilamino)-5-[(E)-1-(2,4,6-trisz(dimetilamino)pirimidin-5-il)-2-klórvinil]-5H-pirimidinium-klorid [134 (E)] előállítása (33. ábra, 42. ábra):*

Klóracetil-klorid (2.23 cm³, 28 mmol) CH₂Cl₂-vel (20 cm³) készült oldatát cseppenként **127** (3,98 g, 19 mmol) és NEt₃ (3,89 cm³, 28 mmol) CH₂Cl₂-vel (40 cm³) készült oldatához csepegtetjük 0-5 °C-on 3 óra alatt. A reakcióelegyet 8 órát 0-5 °C-on kevertetjük, hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, majd további 3 órán át kevertetjük. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, a visszamaradt anyagot dietil-éterrel (150 cm³) kevertetjük, majd a kivált csapadékot leszűrjük. Az így nyert csapadékot CH₂Cl₂-ben (200 cm³) oldjuk, az oldatot vízzel mossuk (3 X 20 cm³), Na₂SO₄-n szárítjuk végül szárazra pároljuk. Az így kapott nyersterméket etil-acetáttal (20 cm³) kevertetjük, szűrjük, majd a csapadékot acetonból átkristályosítjuk. Termelés: 47 %; op.: 207-208 °C; NMR, MS, elemanalízis: **8.1.2.2** melléklet (7. oldal).

5.2.2.3 *2,4,6-Trisz(dimetilamino)-5-[1-(2,4,6-trisz(dimetilamino)pirimidin-5-il)-2-klórvinil]pirimidin (135, 33. ábra, 42. oldal) előállítása*

134-t (669 mg, 1 mmol) oldunk absz. EtOH-ban (5 cm³) majd az oldathoz NaH-t (48 mg, 2 mmol) adagolunk. 10 perc szobahőmérsékleten való kevertetés után a csapadékot kiszűrjük majd CH₂Cl₂-vel (4 cm³) kevertetjük. Az DCM-es oldatból a nem oldódott NaCl-t kiszűrjük, az anyalúgot szárazra pároljuk. Hozam: 67 %; op.: 166-167 °C. NMR, MS: **8.1.2.3** fejezet (7. oldal).

5.2.2.4 *[7,7-dimetil-2,4-bisz(dimetilamino)-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-ium]-klorid (130, 33. ábra, 42. oldal) előállítása*

130-at ugyanabból a reakcióelegyből nyerjük ki amiből **134**-et. Az egyesített vizes fázisokhoz a NEt₃ felszabadítása céljából NaHCO₃-t (2.35 g, 28 mmol) adunk, a vizes oldatot vákuumban szobahőmérsékleten szárazra pároljuk. A visszamaradt szilárd anyagot DCM-mel (50 cm³) kevertetjük, szűrjük majd az anyalúgot szárazra pároljuk. Az így kapott nyersterméket etil-acetátból átkristályosítjuk. Termelés: 18%; Op.: 183 °C. NMR, MS, elemanalízis: **8.1.2.4** melléklet (8. oldal).

5.2.2.5 *2,4-bisz(dimetilamino)-7-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-on (131, 33. ábra, 42. oldal) előállítása*

130-at (286 mg, 1mmol) oldjuk DCM-ben (10 cm³), az oldatot 72 órán át kevertetjük 28 °C-on. Az oldatot vízzel mossuk (2 X 5 cm³), Na₂SO₄-n szárítjuk. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, a szilárd maradékot acetonitrilből kristályosítjuk. Hozam: 85 %; op.: 157 °C. NMR, MS, elemanalízis: **8.1.2.5** melléklet (8. oldal).

5.2.2.6 *2,4,6-Trisz(dimetilamino)pirimidin (127) C(5) és N(1) protonált formái (34. ábra, 46. oldal) egyensúlyi elegyének jellemzése NMR spektroszkópiával*

127-et (15 mg, 0,0717 mmol) oldunk H₂O és D₂O (0,8 ml, H₂O:D₂O = 9 : 1) elegyében, majd az oldat pH-ját vizes HCl (0,0717 mmol HCl) hozzáadásával 4,6-ra állítjuk. NMR: **8.1.2.6** melléklet (8. oldal).

5.2.2.7 *2,4,6-Trisz(dimetilamino)pirimidin (127) N(1) és C(5) protonált formái pKa értékének meghatározása NMR-es titrálással (36. ábra, 48. oldal)*

127 NMR-es titrálását 25 °C-on végeztük. Ioncserélt víz és D₂O elegyén (1: 9) 1 órán keresztül argont buborékolattunk át, az oldott egyéb gázok eltávolítására. Az így kapott vízből oldatot készítettünk melynek koncentrációja **127**-re nézve 1,2 mM-os NaCl-re (99,9 %-os tisztaságú) nézve pedig 100 mM-os volt. Az oldat pH-ját NaOH oldattal 9,02-re állítottuk, majd 0,8 ml-es részletét 20 mM-os HCl oldattal titráltuk. Minden részlet hozzáadása után az oldatot alaposan összeráztuk. Az oldat pH-ját Mettler-Toledo üvegelektóddal mértük, (ELEC 6030-M3/180/IM/BNC) és Radelkis Digital Laboratory pH Meter-rel (OP-211-1) regisztráltuk. A pH-t az NMR felvétel előtt és után is megmértük az esetleges hibák kiküszöbölése érdekében. Az üvegelektród a IUPAC pH standardnak megfelelően lett kalibrálva (kálium-hidrogén-ftalát, 50 mmol/dm³, pH 4,005 ± 0,010, 25 °C és dinátrium-hidrogén-foszfát, 27,5 mmol/dm³, pH 7,000 ± 0,010, 25 °C). A mérési eredmények kiértékelése során **127** és a titrálószer okozta ionerősség-változást elhanyagoltuk.

5.2.2.8 *[2,4,6-Trisz(dimetilamino)pirimidinium]-tetrafluoroborát előállítása és vizsgálata*

127-t (1 mmol, 209 mg) oldjuk dietil-éterben (10 ml). Az oldathoz 0 °C-on HBF₄ dietil-éterrel készült oldatát adagoljuk (1,14 ml 0,88 M-es oldat, 1,0 mmol HBF₄). A kivált csapadékot szűrjük, hideg dietil-éterrel mossuk. m = 167 mg; Hozam: 57 %; op.: 242-245 °C. NMR: **8.1.2.7** melléklet (8. oldal).

5.2.2.9 *[2,4,6-Triaminopirimidinium]-tetrafluoroborát előállítása*

2,4,6-Triaminopirimidint (NMR: **8.1.2.8** melléklet, 9. oldal) (Aldrich, T4,580-2; 250 mg; 2 mmol) oldunk MeOH-ban (30 ml). Az oldathoz HBF₄ dietil-éterrel készült oldatát adagoljuk (2,1 ml 0,95 M-es oldat; 2 mmol). Az oldatot szárazra pároljuk, eldörzsöljük dietil-éterrel, a csapadékot szűrjük, dietil-éterrel mossuk. m = 300 mg; Termelés: 70,4 %, op.: 114-115 °C. NMR: **8.1.2.9** melléklet (9. oldal).

5.2.2.10 *2,4,6-Triaminopirimidin(**138**) protonálása DCl-lel (**38.** ábra, 52. oldal)*

2,4,6-Triaminopirimidint (2,03 mg) oldunk D₂O-ban (0,8 ml). ¹H-NMR (500 MHz, D₂O, 30 °C) δ 5,24 (s, 1H, H-5). Az így készült oldathoz egy ekvivalens (0,0162 mmol) DCl-t adunk. ¹H-NMR (500 MHz, D₂O, 30 °C, TMS) : nincs detektálható jel.

5.2.2.11 *5-Szubsztituált 2,4,6-triaminopirimidinek (**38.** és **39.** ábra, 52. oldal) előállítása és NMR-spektroszkópiás vizsgálata*

*2,4,6-Triamino-5-(terc-butil)pirimidin (**143**, **39.** ábra, 53. oldal) előállítása*

Terc-butil-malonitrilt¹⁶⁰ (0,5 g, 4,1 mmol) és guanidin-hidrokloridot (0,36g, 3,77 mmol) oldunk etil-alkoholban (2 ml). Az oldathoz nátrium-terc-butilátot (0,42 g, 4,37 mmol) adagolunk, majd a reakcióelegyet 90 °C-on 2 órán át kevertetjük. Az oldatot szárazra pároljuk, vízzel (3 ml) kevertetjük, szűrjük, vízzel (2 X 1 ml) átmoszuk. Az így kapott nyersterméket dietil-éterrel (5 ml) kevertetjük, szűrjük, dietil-éterrel (2 X 1 ml) átmoszuk. m = 0,45 g; Hozam : 61 %; op.: 232-233 °C. NMR, MS: **8.1.2.10** melléklet, (9. oldal).

[2,4,6-Triamino-5-(terc-butil)pirimidinium]-tetrafluoroborát előállítása

2,4,6-Triamino-5-(*terc*-butil)pirimidint (**143**) (181 mg, 1 mmol) oldunk MeOH-ban (30ml). Az oldathoz $\text{HBF}_4 \cdot \text{Me}_2\text{O}$ dietil-éterrel készült oldatát csepegtetjük (1,14 ml 0,88 M-es oldat, 1 mmol). Az oldatot szárazra pároljuk, a bepárlási maradékot dietil-éterrel eldörzsöljük, szűrjük, dietil-éterrel mossuk. $m = 0,23 \text{ g}$; Termelés: 86 %. Op.: 209-210 °C. NMR: **8.1.2.11** melléklet (9. oldal).

4,6-Diamino-2-(1-pirrolidinil)-5-(terc-butil)pirimidin (**146**, 39. ábra, 53. oldal)
előállítása

Pirrolidin-1-karboximidamidium-hidrogénsulfátot¹⁶¹ (12,3 mmol, 2,0 g) oldunk etil-alkoholban (12 ml), az oldathoz nátrium-*terc*-butilátot (13 mmol, 1,26 g), majd (*terc*-butil)malonitrilt¹⁶¹ (1,50 g, 12,3 mmol) adagolunk és a reakcióelegyet 90 °C-on 8 órán keresztül kevertetjük. A reakcióelegyet szárazra pároljuk, a maradékot eldörzsöljük vízzel (15 ml), szűrjük, vízzel átmossuk (2 X 3ml). Az nyerste­r­méket forró etil-alkoholból átkristályosítjuk. $m = 2,2 \text{ g}$. Hozam: 64 %. Op.: 221-222 °C. NMR, MS: **8.1.2.12** melléklet (10. oldal).

[4,6-Diamino-2-(1-pirrolidinil)-5-(terc-butil)pirimidinium]-tetrafluoroborát
előállítása

146-t (0,235 g, 1 mmol) oldunk MeOH-ban (10 ml). Az oldathoz $\text{HBF}_4 \cdot \text{Me}_2\text{O}$ dietil-éterrel készült oldatát adagoljuk (1,05 ml 0,95 M-es oldat), az így nyert oldatot szárazra pároljuk, a visszamaradt csapadékot dietil-éterrel eldörzsöljük, szűrjük, dietil-éterrel mossuk. $m = 0,285 \text{ g}$; Hozam: 88%. Op.: 311 °C. NMR: **8.1.2.13** melléklet (10. oldal).

2,4,6-Trisz(dimetilamino)-5-nitrozopirimidin (**148** kiindulási anyaga)

127-et (1,5 g, 7,2 mmol) oldjuk víz-ecetsav elegyben (víz:ecetsav = 5:1, 15 ml), az oldatot 0-5 °C-ra hűtjük és NaNO_2 oldatot adagolunk hozzá (5ml 2,8 M-es oldat, 14 mmol NaNO_2). A reakcióelegyet 1 órán keresztül 0-5 °C-on kevertetjük, K_2CO_3 –mal az oldat pH-ját 10-re állítjuk, a lúgos oldatot DCM-mel (2 X 25 ml) extraháljuk. A szerves fázist vízmentes Na_2SO_4 -en szárítjuk. A DCM-es fázis bepárlásával nyert anyagot forró etil-acetátból átkristályosítjuk. $m = 1,52 \text{ g}$. Op.: 159-163 °C. Az így kapott nyerste­r­méket oszlopkromatográfiával tovább tisztítjuk (15 g szilikagél, eluens: CHCl_3 : MeOH = 99:1)). $m = 1,05 \text{ g}$. Hozam: 61 %. Op.: 189-190 °C. NMR, MS: **8.1.2.14** (10. oldal).

5-Acetilamino-2,4,6-trisz(dimetilamino)pirimidin (148, 40. ábra, 53. oldal) előállítása

2,4,6-Trisz(dimetilamino)-5-nitrozopirimidint (0,92 g, 3,86 mmol) oldunk THF-ben (100 ml). Az oldathoz ecetsavanhidridet (1,2 ml, 12,7 mmol) és csontszenes palládiumot (0,25g, 10% Pd tartalom) adunk. Az oldaton intenzív kevertetés közben hidrogént buborékoltatunk át, míg VRK-val a kiindulási anyag elfogyását nem detektáljuk (VRK rendszer: toluol: aceton = 4 : 1). A katalizátort kiszűrjük, az anyalúgot szárazra pároljuk. A nyerstermékként kapott fekete színű olajat etil-alkoholla kevertetjük. A kivált csapadékot szűrjük, etil-alkohollal mossuk, majd az így nyert fehér kristályos anyagot etil-alkoholból átkristályosítjuk. M = 0,34 g. op.: 209-210 °C. NMR, MS: **8.1.2.15** melléklet (10. oldal).

[5-Acetilamino-2,4,6-trisz(dimetilamino)pirimidinium]-tetrafluoroborát előállítása

148-at (0,18 g, 0,68 mmol) oldunk MeOH-ban (10 ml). Az oldathoz HBF₄.Me₂O dietil-éterrel készült oldatát adagoljuk (0,69 ml 0,99 M-es oldat). Az így nyert oldatot szárazra pároljuk, a visszamaradt csapadékot dietil-éterrel eldörzsöljük, szűrjük, dietil-éterrel mossuk. M = 0,22 g; Hozam: 92%.. Op.: 244-245 °C. NMR: **8.1.2.16** melléklet (10. oldal).

5.2.3 Aminokinazolinok szintézise szilárd hordozón

5.2.3.1 2,4-diklórkinazolin-származékok (161/1-7) szilárd hordozóhoz (162a, 162b) kapcsolása (46. ábra, 58. oldal).

A szilárd hordozóként alkalmazott Wang típusú gyantát^{162, 163} (0. 78 mmol; 0,86 g, 1g, 1,95 g) száraz THF-fel (vízt < 0,01%) átmossuk, THF-et adunk hozzá (10 ml, 20 ml), argonatmoszférában -20 °C-ra hűtjük, majd cseppenként *n*-BuLi oldatot (1,76 mmol, 1,1 ml 1,6 M-es hexános oldat) adagolunk hozzá. Az oldatot 30 percig -20 °C-on kevertetjük, majd hozzáadagoljuk a 2,4-diklórkinazolin-származékot (3,9 mmol **161/1-7**). A reakcióelegyet hagyjuk felmelegedni szobahőmérsékletre, majd ezen a hőmérsékleten rázatjuk további 70 órát (**161/1-3** származékok esetén 16 óra is elegendő a 90% feletti konverzió eléréséhez). A gyantát kiszűrjük, mossuk (2 X 10 ml THF, 2 X 10 ml MeOH, 2 X 10 ml DCM), majd az egész mosási ciklust még egyszer megismételjük. A gyantát vákuumszáritószekrényben tömegállandóságig szárítjuk. A

gyanták nitrogéntartalma, kapacitása és a konverziók **8.1.3.1** mellékletben (**10.** oldal) találhatóak.

5.2.3.2 164 előállítása (163a/1-7, 163b/1-3, 46. ábra, 58. oldal) reakciója
aminokkal:

A szilárd hordozóhoz kapcsolt 2-klórkinazolin-származékhoz (**163a/1-7, 163b/1-3**, 100 mg, 0,031-0,066 mmol) 8 ml-es csavaros kupakkal ellátott üvegben hozzáadjuk a megfelelő oldószert (1 ml, **3.** és **4.** táblázat, **59.** oldal) és a **3.** és **4.** táblázatban megadott mennyiségű amint. A reakcióelegyet a **3.** és **4.** táblázatban feltüntetett ideig és az ott jelölt hőmérsékleten rázatjuk lezárt üvegben. A gyantát szűrjük, mossuk (2 X 2ml DMF, 2 X 2 ml MeOH, 2 X 2 ml DCM), majd a mosási ciklust még egyszer megismétljük.

5.2.3.3 2-Aminokinazolin-származékok (164) szilárd hordozóról történő hasítása
(165/1-30 előállítása, 46. ábra, 58. oldal)

A gyantához (100 mg, 0,031-0,066 mmol kinazolinszármazék, **164**) 8 ml-es csavaros kupakos üvegben TFA-DCM elegyet (TFA:DCM = 1:4, vagy TFA: = 5: 95) adunk, a reakcióelegyet 2 órán át rázatjuk szobahőmérsékleten, szűrjük, mossuk (2 X 2 ml DCM, 2 X 2 ml MeOH). Az anyalúgot szárazra párolva a megfelelő 2-amino-4(3*H*)-kinazolon-származék trifluorecetsavas sójához jutunk (**165/1-30**). A termeléseket és a tisztaságokat a **3.** és **4.** táblázatok tartalmazzák. A termékek kromatográfiás és spektroszkópiás jellemzése a **8.1.3.2** mellékletben (**11.** oldal) található.

5.2.3.4 2-Amino-6-alkoxikinazolinok (177, 48. ábra, 65. oldal) szintézise szilárd
hordozón

5.2.3.4.1 2,4-Diklór-6-(tetrahidropirán-2-iloxi)kinazolin (171) előállítása (47. ábra, 64. oldal)

6-Hidroxi-2,4(1*H*, 3*H*)-kinazolindion (167a) előállítása

2-Amino-5-hidroxibenzoésavat (**166a**, 100g, 0,651 mol, Lancaster) szuszpendálunk MeOH és H₂O elegyében (1000 ml MeOH és 52,3 ml

ecetsav). A szuszpenzióhoz KOCN vizes oldatát csepegtetjük (71,6 g KOCN, 0,883 mol, 330 ml H₂O) szobahőmérsékleten 4-5 óra alatt. Az így nyert oldatot vizes NaOH oldathoz (360 g NaOH, 9 mol, 1440 g H₂O, 96-98 °C) csepegtetjük, csepegtetés közben MeOH:H₂O elegyet (800 ml) desztillálunk le a reakcióelegyről olyan ütemben, hogy közben az oldat hőmérséklete ne csökkenjen 95 °C alá. Az oldathoz vizet adagolunk (500 ml), majd hangyasavval pH=5-t állítunk be (330 ml 98%-os hangyasav). A csapadékos oldatot szobahőmérsékletre hűtjük, szűrjük és átmoszuk (2 X 200 ml H₂O, 2 X 50 ml aceton, 2 X 50 ml CH₂Cl₂). m = 95,6 g. Hozam: 83 %. Op. > 350 °C. MS: **8.1.3.3** melléklet (15. oldal).

6-Acetoxi-2,4(1H, 3H)-kinazolindion (168a) előállítása

6-Hidroxi-2,4(1H, 3H)-kinazolindiont (**167a**, 95 g, 0,533 mol) szuszpendálunk piridinben (1500ml). A szuszpenzióhoz ecetsavanhidridet (60 ml, 0,636 mol) adunk, majd a reakcióelegyet forraljuk (3 óra), vákuumban az oldószer egy részét (700 ml) ledesztilláljuk, a szobahőmérsékletre lehűlt oldatból a csapadékot kiszűrjük, mossuk (1 X 100 ml piridin, 2 X 100 ml aceton, 2 X 100 ml CH₂Cl₂). m = 1116 g. Hozam: 94 %. Op.: 321-324 °C. NMR, MS: **8.1.3.4** melléklet (15. oldal).

6-Acetoxi-2,4-diklórkinazolin (169a) előállítása

6-Acetoxi-2,4(1H,3H)-kinazolindiont (**168a**, 55,0 g, 0,25 mol) oldunk POCl₃ (120 ml) és *N,N*-dietilanilin (80 ml, 0,503 mol) elegyében. A reakcióelegyet forraljuk (2 óra, 118 °C), a feleslegben lévő POCl₃ egy részét ledesztilláljuk (40 ml), a maradékot jégre öntjük (2 kg). A kivált csapadékot szűrjük, vízzel semlegesre mossuk. Az így kapott nyersterméket CH₂Cl₂-ben oldjuk, telített NaCl oldattal extraháljuk, vízmentes Na₂SO₄-en szárítjuk, majd acetonból átkristályosítjuk. Termelés: 72%. Op.: 143-144 °C. NMR, MS: **8.1.3.5** melléklet (15. oldal).

6-Hidroxi-2,4-diklórkinazolin (170a) előállítása

THF (1600 ml, víztartalom < 0,02%) és MeOH (120 ml) elegyéhez MeMgCl oldatot (320 ml 3 M-es, THF-ben, 0,96 mol) csepegtetünk. Az így kapott MeOMgCl oldathoz 6-acetoxi-2,4-diklórkinazolint (**169a**, 0,311 mol, 80 g) adagolunk, majd az oldatot forraljuk (3 óra, 68 °C). A szobahőmérsékletre lehűtött reakcióelegyhez ecetsavat (54,4 ml, 0,95 mol) csepegtetünk, majd vákuumban THF-et desztillálunk le

a reakcióelegyről (1000 ml). A maradékhoz etil-acetátot (2500 ml) adunk, az így nyert oldatot vízzel (2000 ml), majd az etil-acetátos fázist telített NaCl oldattal (1000 ml) extraháljuk. A szerves fázist vízmentes Na₂SO₄-en szárítjuk, vákuumban bepároljuk. m = 60,9 g. Hozam: 91%. Op.: 171-172 °C. NMR, MS: **8.1.3.6** melléklet (16. oldal).

2,4-Diklór-6-(tetrahidropirán-2-iloxi)kinazolin (171) előállítása

2,4-Diklór-6-hidroxikinazolint (**170a**, 0,161 mol, 25,0 g) oldunk THF-ben (125 ml, víztartalom < 0,02%). Az oldathoz 3,4-dihidro-2H-piránt (90 ml, 0,99 mol) és cc. H₂SO₄-et (60 mg) adunk, majd az oldatot forraljuk (30 óra, 75 °C). A szobahőmérsékletre lehűtött oldathoz diizopropil-étert (1500 ml) adunk, az így nyert oldatot vízzel (3 X 500 ml), majd telített NaCl oldattal (2 X 500 ml) extraháljuk, végül vízmentes Na₂SO₄-en szárítjuk. A bepárlás után kapott nyersterméket acetonitrilből átkristályosítjuk. m = 29,2 g. Hozam: 84%. Op.: 116-117 °C. NMR, MS: **8.1.3.7** melléklet (16. oldal).

5.2.3.4.2 174 származékok előállítása szilárd hordozón (48. ábra, 65. oldal)

172 előállítása (171 szilárd hordozóhoz kapcsolása, 48. ábra, 65. oldal)

A szilárd hordozóként alkalmazott Wang típusú gyantát¹⁶⁴ (0.91 mmol; 1,0 g) száraz THF-fel (vízt < 0,01%) átmoszuk, THF-et adunk hozzá (10 ml), argonatmoszférában -20 °C-ra hűtjük, majd cseppenként n-BuLi oldatot (2,27 mmol, 1,3 ml 1,6 M-es hexános oldat) adagolunk hozzá. Az oldatot 30 percig -20 °C-on kevertetjük, majd hozzáadagoljuk a 2,4-diklór-6-(tetrahidropirán-2-il)kinazolinszármazékot (4,5 mmol 172). A reakcióelegyet hagyjuk felmelegedni szobahőmérsékletre, majd ezen a hőmérsékleten rázatjuk további 120 órát. A gyantát kiszűrjük, mossuk (2 X 10 ml THF, 2 X 10 ml MeOH, 2 X 10 ml DCM), majd az egész mosási ciklust még egyszer megismétljük. A gyantát vákuumszáritószekrényben tömegállandóságig szárítjuk. M = 1,05 g. Nitrogéntartalom: 1,37 mmol/g. Kapacitás: 0,66 mmol/g. Konverzió: 92 %.

Szilárd hordozóhoz kapcsolt kinazolinszármazékok (172) reakciója aminokkal(48. ábra, 65. oldal):

A szilárd hordozóhoz kapcsolt 2-klórkinaolin-származékhoz (**172**, 100 mg, 0,066 mmol) 8 ml-es csavaros kupakkal ellátott üvegben hozzáadjuk a megfelelő oldószert (*n*-BuOH, 1 ml) 4. táblázatban jelölt NR^1R^2 szubsztituensnek megfelelőamint (0,33 mmol). A reakcióelegyet lezárt üvegben rázatjuk (90 °C, 16 óra). A gyantát szűrjük, mossuk (2 X 2 ml DMF, 2 X 2 ml MeOH, 2 X 2 ml DCM), majd a mosási ciklust még egyszer megismételjük.

174 előállítása (173 hasítása TFA-DCM eleggyel, 48. ábra, 65. oldal)

A gyantához (100 mg, $\approx$ 0,066 mmol kinaolinszármazék, **173**) 8 ml-es csavaros kupakos üvegben TFA-DCM elegyet (TFA:DCM = 1:4) adunk, a reakcióelegyet 2 órán át rázatjuk szobahőmérsékleten, szűrjük, mossuk (2 X 2 ml DCM, 2 X 2 ml MeOH). Az anyalúgot szárazra párolva a megfelelő 2-amino-6-hidroxi-4(3*H*)-kinaolon-származék trifluorecetsavas sójához jutunk (**174/1-5**). A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (300 mg szilikagél 60, 0,04-0,063 mm, eluens: $CHCl_3$: MeOH = 99:1). A nyerstermékek tisztaságát flash-kromatográfiás tisztítás előtt határoztuk meg, a termelések viszont a kromatográfia után kapott tömegekből számítottuk. **174/1-5** termékek kromatográfiás és spektroszkópiás jellemzése: **8.1.3.8** melléklet (16. oldal).

5.2.3.4.3 177 előállítása szilárd hordozón (48. ábra, 65. oldal)

175 előállítása (THP védőcsoport eltávolítása 173-ról, 48. ábra, 65. oldal)

A szilárd hordozóhoz kapcsolt 2-amino-6-(tetrahidropiran-2-iloxi)kinaolinhoz (**173**, 100 mg, $\approx$ 0,066 mmol) THF-et (1,0 ml), $BF_3 \cdot Et_2O$ -t (16,7 μ l, 0,132 mmol) és tiofenolt (10 μ l, 0,099 mmol) adtunk, a reakcióelegyet 1 órán keresztül szobahőmérsékleten ráztuk, majd a gyantát kiszűrtük és átmostuk (3 X 2 ml THF, 3 X 2 ml DMF, 3 X 2 ml DCM).

176 előállítása (Mitsunobu alkilezés szilárd hordozón, 48. ábra, 65. oldal)

A szilárd hordozóhoz kapcsolt 2-amino-6-hidroxikinaolinhoz (**175**, 100 mg, $\approx$ 0,066 mmol) THF-et (1,5 ml, víztartalom < 0,02%), PPh_3 -t (173 mg, 0,66 mmol),

alkoholt (0,66 mmol), majd intenzív keverés közben cseppenként DIAD THF-es oldatát (0,5 ml, 1,32 M-es oldat, 0,66 mmol) adagoljuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten rázatjuk (24 óra), szűrjük, mossuk (3 X 2ml THF, 3 X 2 ml MeOH, 3 X 2 ml DCM).

177 előállítása (176 hasítása TFA-DCM eleggyel, 48. ábra, 65. oldal)

A gyantához (100 mg, $\approx 0,066$ mmol 6-alkoxi-kinazolinszármazék, **176**) 8 ml-es csavaros kupakos üvegben TFA-DCM elegyet (TFA:DCM = 1:4) adunk, a reakcióelegyet 2 órán át rázatjuk szobahőmérsékleten, szűrjük, mossuk (2 X 2 ml DCM, 2 X 2 ml MeOH). Az anyalúgot szárazra párolva a megfelelő 2-amino-6-alkoxi-4(3H)-kinazolon-származék trifluorecetsavas sójához jutunk (**174/1-5**). A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (300 mg szilikagél, kieselgel-60, eluens: CHCl₃: MeOH = 99:1). A nyerstermékek tisztaságát flash-kromatográfiás tisztítás előtt határoztuk meg, a termelések viszont a kromatográfia után kapott tömegekből számítottuk. **177/1-4** termékek spektroszkópiás és kromatográfiás jellemzése: **8.1.3.9** melléklet (17. oldal).

5.2.3.5 2,6(7)-diamino-4(3H)-kinazolonok 180 előállítása Pd-katalizált aminálással (49. ábra, 67. oldal)

5.2.3.5.1 178 előállítása (49. ábra, 67. oldal)

178a/1-3-t 163a/1-3-ből, 178b/1-3-t pedig 163b/1-3-ből állítottuk elő. A kiindulási gyantához (1,0 g **163a/1-3**, 0,62-0,66 mmol, 1, 0 g **163b/1-3**, 0,31-0,36 mmol) oldószert (10 ml DMF) adunk, hozzáadjuk a piperidint (**163a/1-3**-hoz 3,1-3,5 mmol, **163b/1-3**-hoz 1,55-1,58 mmol) és a reakcióelegyet 5-órán keresztül 80 °C-on rázatjuk. A gyantát kiszűrjük, mossuk (3 X 10 ml DMF, 3 X 10 ml MeOH, 3 X 10 ml DCM, 3 X 10 ml MeOH, 3 X 10 ml DCM), vákuum-száritószekrényben szárítjuk. **178** nitrogéntartalma az ebből számított kapacitások és konverziók a **8.1.3.10** mellékletben (17. oldal) található.

5.2.3.5.2 181 előállítása (50. ábra, 67. oldal)

A gyantához [100 mg, $\approx 0,066$ mmol (**178a/3**)] argonatmoszférában *o*-xilolt (1 ml, víztartalom < 0,01 %) és Na^tBuO-t [0,462 mmol (**178a/3**)] adunk, a reakcióelegyet rázatjuk (24 óra, 100 °C), átmossuk (2 X 2 ml THF, 2 X 2 ml MeOH, 2 X 2 ml DCM). Az anyalúgot szárazra párolva kapjuk **181**-et. m = 1,0 mg. Hozam: $\approx 3,5$ %. (**178a/3**). m = 0,4 mg. Hozam: $\approx 2,6$ %. HPLC-MS: **8.1.3.11** melléklet, **18.** oldal).

5.2.3.5.3 **179** előállítása (*Pd*-katalizálta aminálás szilárd hordozón, **49.** ábra, **67.** oldal)

A gyantát [**178**, 100 mg, $\approx 0,031$ - $0,036$ mmol **178b** vagy $\approx 0,062$ - $0,066$ mmol **178a**] átmossuk THF-fel (2 X 2 ml, víztartalom < 0,01 %), majd egy előzőleg argonnal átöblített 8 ml-es csavaros kupakos üvegbe helyezzük. A gyantához argon atmoszférában hozzámérjük az amint [$\approx 0,155$ - $0,18$ mmol **178b** vagy $\approx 0,31$ - $0,33$ mmol **178a**], a Na^tBuO-t [$\approx 0,22$ - $0,25$ (**178b**) vagy $\approx 0,43$ - $0,46$ mmol (**178a**)], az *o*-xilolt (1 ml, víztartalom < 0,01%), a Pd(OAc)₂-t [0,0062- $0,0072$ mmol (**178b**) vagy 0,0124- $0,0132$ mmol (**178a**) végül a ligandumot [P(*t*Bu)₃: Pd(OAc)₂ = 1:1; BINAP: Pd(OAc)₂ = 1:2, DTBPBP: Pd(OAc)₂ = 1:2]. A reakcióelegyet lezárt kupakos üvegben rázatjuk (24 óra, 100 °C) majd átmossuk (3 X 2 ml THF, 3 X 2 ml MeOH, 3 X 2 ml DCM) és a mosási ciklust még egyszer megismételjük.

5.2.3.5.4 **180** előállítása (**179** hasítása, **49.** ábra, **67.** oldal)

A gyantához [**179**, 100 mg, $\approx 0,031$ - $0,036$ mmol (**179b**), $\approx 0,062$ - $0,066$ mmol (**179a**)] 8 ml-es csavaros kupakos üvegben TFA-DCM elegyet [**179** R = H esetben TFA:DCM = 1:4, **179** R = MeO esetben TFA:DCM = 5:95) adunk, a reakcióelegyet 2 órán át rázatjuk szobahőmérsékleten, szűrjük, mossuk (2 X 2 ml DCM, 2 X 2 ml MeOH). Az anyalúgot szárazra párolva a megfelelő 2,6(7)-diamino-4(3*H*)-kinazolon-származék trifluorecetsavas sójához jutunk (**180a/1-180a/3**, **180b/1-180b/6**). A nyersteget CH₂Cl₂/NaHCO₃-H₂O extrakció után oszlopkromatográfiával tisztítottuk (300 mg szilikagél, eluens: CHCl₃: MeOH = 99:1). A nyerstegek tisztaságát flash-kromatográfiás tisztítás előtt határoztuk meg, a termeléseket viszont a kromatográfia után kapott tömegekből számítottuk. **180a/1-3** és **180b/1-6** termékek

spektroszkópiás és kromatográfiás jellemzése a **8.1.3.12** mellékletben (**18.** oldal) található.

*5.2.3.6 2-Amino-4-alkoxikinazolinok (**183**, **51. ábra**, **70. oldal**) szintézise szilárd hordozón*

182 előállítása

A gyantához (**163a/6**, 1,0g, 0,62 mmol) oldószert (DMF, 10 ml) és piperidint (3,1 mmol, 307 µl) adunk, a reakcióelegyet rázatjuk (80 °C, 5 óra), szűrjük, mossuk (3 X 10 ml DCM, 3 X 10 ml MeOH, 3 X 10 ml DCM, 3 X 10 ml MeOH, 3 X 10 ml DCM). Vákuum-száritószekrényben szárítjuk. m = 1,04 g. Nitrogéntartalom: 1,82 mmol/g. Kapacitás: 0,61 mmol/g. Konverzió: 98%.

183 előállítása

A gyantát (100 mg, 0,063 mmol **178a/1**, 0,061 mmol **182**) 8ml-es csavaros kupakkal zárható reakcióedénybe helyezzük, THF-et (1 ml, víztartalom < 0,01%), alkoholt (0,31 mmol, **51. ábra**) és Na^tBuO-t (0,31 mmol, 30 mg) adunk hozzá, majd a reakcióelegyet a **6.** táblázatban (71. oldal) feltüntetett ideig (24-72 óra) rázatjuk (60 °C). A szobahőmérsékletű reakcióelegyet átmoszuk (2 X 2 ml THF), az anyalúgot bepároljuk, a maradékot DCM-ben oldjuk (5 ml), vízzel extraháljuk (2 X 3 ml). A szerves fázist bepárolva jutunk **183/1-8**-hoz. A termeléseket és a tisztaságokat a **6.** táblázat, az előállított vegyületek spektroszkópiás adatait a **8.1.3.15** melléklet (**20.** oldal) tartalmazza.

*5.2.3.7 2,4-Diamino-6-hidroxi-7-metoxikinazolinok (**189**) előállítása szilárd hordozón (**52. ábra**, **72. oldal**)*

*5.2.3.7.1 A kiindulási anyag (**185**, **47. ábra**, **64. oldal**) szintézise*

2 Amino-5-hidroxi-4-metoxibenzoésav (166b**) előállítása**

A 2 Amino-5-hidroxi-4-metoxibenzoésavat az irodalomban leírt eljárás alapján szintetizáltuk.¹⁶⁵ Hozam: 53 %. Op.: 288 °C. Irodalmi op.. 286 °C. MS: **8.1.3.16** melléklet (**21.** oldal).

6-Hidroxi-7-metoxi-2,4(1H, 3H)-kinazolidion (167b) előállítása

2-Amino-5-hidroxi-4-metoxibenzoésavat (100g, 0,480 mol) szuszpendálunk MeOH és H₂O elegyében (1000 ml MeOH és 45 ml ecetsav). A szuszpenzióhoz KOCN vizes oldatát csepegtetjük (58,3 g KOCN, 0,72 mol, 330 ml H₂O) szobahőmérsékleten 4-5 óra alatt. Az így nyert oldatot vizes NaOH oldathoz (540 g NaOH, 13,5 mol, 1440 g H₂O, 96-98 °C) csepegtetjük, csepegtetés közben MeOH-H₂O elegyet (800 ml) desztillálunk le a reakcióelegyről olyan ütemben, hogy közben az oldat hőmérséklete ne csökkenjen 95 °C alá. Az oldathoz és közben vizet adagolunk (500 ml), majd a lombikot jeges vízzel hűtve hangyasavval pH=5-t állítunk be (495 ml 98%-os hangyasav, 12,8 mol). A csapadékos oldatot szobahőmérsékletre hűtjük, szűrjük és átmoszuk (2 X 200 ml H₂O, 2 X 50 ml acetont, 2 X 50 ml CH₂Cl₂). m = 101 g. Hozam: 89%. op.: > 300 °C. NMR, MS: **8.1.3.17** melléklet **21.** oldal).

6-Acetoxi-7-metoxi-2,4(1H, 3H)-kinazolidion (168b) előállítása

Piridin (4800 ml) és ecetsavanhidrid (215 ml, 2,28 mol) elegyében oldjuk a 6-acetoxi-7-metoxi-2,4(1H,3H)-kinazolidiont (225 g, 1,08 mol), az oldatot forraljuk (30 óra), vákuumban piridint desztillálunk le róla (2500 ml), hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni. A kivált csapadékot kiszűrjük, piridinnel, majd acetonnal átmoszuk. m = 251 g. Hozam: 92 %. Op.: 168-169 °C. NMR, MS: **8.1.3.18** melléklet (**21.** oldal).

6-Acetoxi-2,4-diklór-7-metoxikinazolin (169b) előállítása

6-Acetoxi-7-metoxi-2,4(1H, 3H)-kinazolidiont (56,2 g, 0,25 mol) oldunk POCl₃ (120 ml) és *N,N*-dietilanilin (80 ml, 0,503 mol) elegyében. A reakcióelegyet forraljuk (3 óra, 118 °C), a feleslegben lévő POCl₃ egy részét ledesztilláljuk (40 ml), a maradékot jégre öntjük (2 kg). A kivált csapadékot szűrjük, vízzel semlegesre mossuk. Az így kapott nyersterméket CH₂Cl₂-ben oldjuk, telített NaCl oldattal extraháljuk, vízmentes Na₂SO₄-en szárítjuk, majd oszlopkromatográfiával tisztítjuk (500 g szilikagél, eluens: CH₂Cl₂). m = 45,0 g. Hozam: 63%. Op.: 149-150 °C. NMR, MS: **8.1.3.19** melléklet (**21.** oldal).

6-Hidroxi-2,4-diklór-7-metoxikinazolin (185) előállítása

THF (1600 ml, víztartalom < 0,02%) és MeOH (120 ml) elegyéhez MeMgCl oldatot (320 ml 3 M-es, THF-ben, 0,96 mol) csepegtetünk. Az így kapott MeOMgCl oldathoz 6-acetoxi-2,4-diklór-7-metoxikinazolint (0,294 mol, 84 g) adagolunk, majd az oldatot forraljuk (3 óra, 68 °C). A szobahőmérsékletre lehűtött reakcióelegyhez ecetsavat (54,4 ml, 0,95 mol) csepegtetünk, majd vákuumban THF-et desztillálunk le a reakcióelegyről (≈ 1000 ml). A maradékhoz etil-acetátot (2500 ml) adunk, az így nyert oldatot vízzel (2000 ml), majd az etil-acetátos fázist telített NaCl oldattal (1000 ml) extraháljuk. A szerves fázist vízmentes Na₂SO₄-en szárítjuk, vákuumban bepároljuk. m = 64,4 g. Hozam: 89%. Op.: 169-170 °C. NMR, MS: **8.1.3.20** melléklet (21. oldal).

5.2.3.7.2 *Reakciók szilárd hordozón*

186 előállítása (**185** szilárd hordozóhoz kapcsolása, 52. ábra, 72. oldal)

185-t (46 mmol, 11,3 g) oldunk THF-ben (230 ml, víztartalom: 0,015%), majd az oldatot frissen kiizzított molekulaszitán szárítjuk (víztartalom <0,01%). A molekulaszita kiszűrése után az oldathoz 4-benziloxi-3-metoxibenzil-alkohol kapcsolóelemmel ellátott gyantát¹⁶³ adunk (9,2 mmol kapcsolóelem, 23 g gyanta), melyet előzőleg száraz THF-fel átmossunk (2 X 200 ml, víztartalom : 0,015%). A reakcióelegyhez PPh₃-t adunk (23 mmol, 6,0 g), majd cseppenként DIAD THF-es oldatát (18 mmol DIAD oldva 30 ml vízmentes THF-ben) adagoljuk olyan ütemben, hogy a reakcióelegy hőmérséklete ne emelkedjen 25 °C felé, majd a reakcióelegyet 24 órán keresztül rázatjuk szobahőmérsékleten. A gyantát kiszűrjük, mossuk (3 X 250 ml THF, 3 X 250 ml MeOH, 3 X 250 ml DCM), a mosási ciklust még egyszer megismételjük. A gyantát vákuum-száritószekrényben szárítjuk. m = 24,2 g (**186**). Nitrogéntartalom = 0,59 mmol/g. Kapacitás = 0,29 mmol/g. Konverzió = 75 %.

187 előállítása (**186** reakciója aminokkal, 52. ábra, 72. oldal)

A gyantát (100 mg, 0,059 mmol **186**) 8 ml-es csavaros kupakkal ellátott reakcióedénybe tesszük, hozzáadunk THF-et (1,5 ml), primer vagy szekunder amin (0,59 mmol) és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten rázatjuk (24 óra). A gyantát kiszűrjük, mossuk (2 X 3 ml THF, 2 X 3 ml MeOH, 2 X 3 ml DCM). A mosási ciklust még egyszer megismételjük. A gyantát szárítás nélkül is felhasználhatjuk **188** előállítására.

188 előállítása (187 reakciója aminokkal, 52. ábra, 72. oldal)

187-et [100 mg száraz, vagy ennek megfelelő mennyiségű gyanta, $\approx 0,059$ mmol], 8 ml-es, csavaros kupakkal zárható reakcióedénybe helyezzük, *n*-BuOH-t (1,5 ml), primer vagy szekunder amint adunk hozzá (1,18 mmol). A reakcióelegyet rázatjuk (90 °C, 48 óra), majd a gyantát kiszűrjük és átmoszuk (2 X 3 ml DMF, 2 X 3 ml MeOH, 2 X 3ml DCM). A mosási ciklust még egyszer megismétljük. Az így nyert gyantát szárítás nélkül is használhatjuk a következő, hasítási lépésben.

189/1-12 előállítása (188 hasítása, 52. ábra, 72. oldal)

188-at [100 mg száraz, vagy ennek megfelelő mennyiségű gyanta, $\approx 0,059$ mmol) 8 ml-es csavaros kupakkal zárható reakcióedénybe helyezzük, 2 ml hasítóelegyet adunk hozzá (TFA : DCM = 1:5), rázatjuk (szobahőmérséklet, 1,5 óra), mossuk (2 X 1 ml MeOH, 2 X 1 ml DCM)., az anyalúgot szárazra pároljuk. A termeléseket és a tisztaságokat a 7. táblázat (72. oldal) tartalmazza. **189/1-12** termékek kromatográfiás és spektroszkópiás jellemzése **8.1.3.21** mellékletben (21. oldal) található.

6 Összefoglalás

Az originális gyógyszerkutatásban a 90-es évek elejétől kezdett teret nyerni a kombinatorikus kémiai megközelítés, melynek lényege nagy számú molekula rövid idő alatt történő előállítása. Az új megközelítés jelzőmolekulák (hit) keresésére és a vezérmolekulák (lead) szerkezetének az optimalizálására egyaránt eredményesen alkalmazható. A technológia hatékonysága jelentős mértékben az egyes reakciólépések automatizált úton történő megvalósításában rejlik. Egy kémiai reakció akkor tekinthető automatizálhatónak, ha a hőközlésen kívül csupán folyadékadagolást és szűrést igényel, és egységes termék képződését eredményezi. A szilárd hordozón történő szintézisek a reakciók szélesebb körének automaták segítségével történő megvalósítását teszik lehetővé.

Az aminokinazolin- és aminopirimidin-származékok széleskörű biológiai hatással rendelkező vegyületek, számos piacon lévő készítmény hatóanyagát alkotják (Prazosin, Doxazosin, Alfuzosin, Trimetrexate, Tirilazad, Trimethoprim, Pyrimethamine). Mindkét vegyületcsoport előállítására lehetőséget nyújt a megfelelő klórpirimidin- és klórkinazolin-származék aromás nukleofil szubsztitúciós reakciója aminokkal. A szakirodalomban ismertetett eljárások alapján ez a reakcióút tűnik a legalkalmasabbnak aminopirimidin és aminokinazolin vegyülettárak előállítására is.

Elsődleges célunk olyan új, szilárdfázisú eljárások kidolgozása volt aminopirimidin- és aminokinazolin-vázás vegyületek szintézisére, melyek alkalmasak vegyülettárak automatizált előállítására. Célkitűzéseink között másodlagos célként szerepelt a kémiai munka során jelentkező tudományos értékű megfigyelések alaposabb vizsgálata.

Eredményeinket a következő három fő pontban foglalhatjuk össze:

1. Munkánk során új, szilárdfázisú reakcióutakat dolgoztunk ki a következő vegyületek szintézisére:

1. 1. 2-Alkil-4,6-diaminopirimidinek és 2,4,6-triaminopirimidinek

Példákkal igazoltuk, hogy a 4-feniletiloxi-2-metoxibenzil kapcsolóelem (**120**) lehetővé teszi aminopirimidinek szilárd hordozón történő szintézisét. Kimutattuk, hogy a 4,6-diklórpirimidin-származékok regioszelektíven reagálnak a szilárd hordozóhoz kapcsolt primer aminokkal, ezáltal a pirimidinváz jó konverzióval a szilárd hordozóhoz kapcsolható (**31. ábra, 34. oldal**). Kimutattuk, hogy a szilárd

hordozóhoz kapcsolt 2,6-diamino-4-klórpirimidinek és a 2-alkil-6-amino-4-klórprimidinek (**123a**, **b**) klóratomjainak aminokkal történő szubsztitúciója, sztérikusan nem gátolt öt- és hattagú gyűrűs aminokkal DMAC-ben az általunk alkalmazott reakciókörülmények között egységes terméket eredményez. Igazoltuk, hogy aciklusos alifás primer és szekunder aminok alkalmazása esetén a 2-alkilpirimidin-származékoknál (**122b**) DMAC helyett *n*-BuOH-t célszerűbb oldószerként alkalmazni, míg 2-aminopirimidineket (**122a**) használva kiindulási anyagként az aminból készített lítiumsóval célszerűbb végezni a reakciót.

1.2 6,7-Szubsztituált-2-amino-4(3*H*)-kinazonok

Kimutattuk, hogy az általunk alkalmazott reakciókörülmények között a polisztirol alapú szilárd hordozóhoz kapcsolt 4-(benziloxi)benzil-alkohol (**162**) kapcsolóelem lítiumsója regioszelektív módon reagál a 2,4-diklórrkinazolin-származékok (**161**) széles körével (kizárólag Cl(C4) cseréje történik meg), ezáltal lehetővé teszi a kinazolinváz egységes formában történő szilárd hordozóhoz kötését (**46. ábra**, **58. oldal**).

Tanulmányoztuk, a 6- és 7-helyzetben lévő szubsztituensek hatását a Cl(C2) reaktivására. Kimutattuk, hogy a 6- és 7-helyzetű elektronszívó szubsztituensek esetében a Cl(C2) alifás primer és szekunder aminokkal kicserélhető. 6- és 7-helyzetű elektronszívó szubsztituensek hatására Cl(C2) alifás aminokkal szemben tapasztalt reaktivitása lecsökken. A 6-metilkinazolin és 6,7-dimetoxikinazolin-származékoknál nyílt szénláncú alifás aminokkal csak hosszabb reakcióidő, nagyobb reagensfelesleg és DMF helyett *n*-BuOH oldószert használva juthatunk egységes termékhez.

Új eljárást dolgoztunk ki 6-alkoxikinazolin-származékok (**177**) 6-hidroxikinazolin-származékokból valamint 6- és 7-aminokinazolin-származékok (**180**) 6- és 7-halokinazolin-származékokból történő szintézisére (**49. ábra**, **67. oldal**). E kísérletek során elsőként használtunk a Buchwald-Hartwig-reakciót aminokinazolinok szintézisére, továbbá elsőként használtuk a DTBPBP ligandumot szilárdfázisú körülmények között.

1.3 2,4-Diamino-6-hidroxikinazolinok

Kimutattuk, hogy a 2,4-diklór-6-hidroxi-7-metoxikinazolin (**185**) Mitsunobu-reakcióval benzil típusú kapcsolóelemhez köthető, és ezt követően a klóratomok alifás primer és szekunder aminokkal regioszelektív módon szubsztituálhatóak (**52. ábra**, **72. oldal**).

1.4 4-Alkoxi-2-aminokinazolinok

Kimutattuk, hogy a benziloxi típusú kapcsolóelemmel a 4-pozícióon keresztül szilárd hordozóhoz kötött 2-aminokinazolinok (**182**), különböző 6- és 7-helyzetű szubsztituensek esetén alkoholátokkal 2-amino-4-alkoxikinazolinok (**183**) keletkezése közben lehasíthatók a gyantáról, ezáltal lehetővé téve egy újabb diverzitáselem molekulába törénő bevitelét (**51. ábra, 70. oldal**). Ez egyben a 4-alkoxi-2-aminokinazolinok szilárd hordozón történő előállításának új útját nyitja meg.

2 A kidolgozott szilárdfázisú eljárások felhasználásával 1220 db potenciálisan biológiailag aktív, túlnyomó többségében az irodalomban még le nem írt kinazolinszármazékot állítottunk elő. A vegyületek előállítása 0.1 mmol-os mennyiségben Tecan CombiTec automata szintetizátor segítségével történt.

3. Az aminopirimidinek protonálódásával kapcsolatban alapvetően új felismerésekre jutottunk. Kimutattuk, hogy a triaminopirimidinek esetében az irodalomból eddig ismert gyűrű-nitrogén protonálódásán kívül az aromás rendszer 5-helyzetű szénatomjának a protonálódására, azaz σ -komplex képződésre is számítani kell. Rámutattunk, hogy már a „legegyszerűbb” triaminopirimidin a 2,4,6-triaminopirimidin esetén is történik C(5)-protonálódás (**38. ábra, 52. oldal**). Meghatároztuk a 2,4,6-trisz(dimetilamino)pirimidin C(5)- és N(1)-protonálódásának pK_a értékeit. Példákkal igazoltuk, hogy a 2,4,6-triaminopirimidinek gyűrűn kívüli nitrogénatomjaihoz kapcsolódó elektronküldő szubsztituensek kedvezően hatnak a kationos pirimidin σ -komplexek képződésére (**39. ábra, 53. oldal**). Szintén példákkal támasztottuk alá, hogy a 4-5- és a 5-6-helyzetű szubsztituensek közötti szterikus taszítás növekedésével a triaminopirimidinek egyre inkább hajlamosak σ -komplexek képzésére (**39. és 40. ábra, 53. oldal**). Előállítottuk az első, szobahőmérsékleten stabil kationos pirimidin σ -komplexeiket (**134, 33. ábra, 42. oldal**). A feltárt összefüggések ismeretében további, szobahőmérsékleten stabil kationos pirimidin σ -komplexeiket állítottunk elő (**147, 149, 39. és 40. ábra, 53. oldal**).

Az elmúlt évek során a kombinatorikus kémiai megközelítés a Richter Rt.-ben az originális gyógyszerkutatás szerves részévé vált. Jelen munka legfontosabb eredményét abban látjuk, hogy jelentősen hozzájárult az új technológia meghonosodásához vállalatunknál.

7 Summary

Solid-phase synthesis of aminopyrimidine and aminoquinazoline libraries

In the 1990s besides the traditional way of synthesizing potentially biologically active compounds a new concept emerged in medicinal chemistry. The name of this new approach is combinatorial chemistry. The aim of using this new technique is to speed up the time consuming drug development process by reducing the time from target identification to finding a drug candidate. The essence of this new strategy is the concurrent synthesis of a large number of compounds instead of targeting one molecule at a time. The efficiency of this new approach is due to the automation of the synthetic sequences.

Solid-phase chemistry is a method by which a compound is bound to a solid support, chemically modified, washed and the new compound is cleaved from the resin. With this method time consuming purifications become obsolete. Mainly because of the easy separation of the products from the reagents, combinatorial chemistry can be automated through robotics to a higher degree than solution-phase chemistry can.

This thesis describes the solid-phase synthesis of compounds bearing particular chemical structures that are part of many drugs, namely substituted aminopyrimidines and aminoquinazolines. The compounds were synthesized by the so-called scaffold approach. This approach implies that the pyrimidine and quinazoline ring was first coupled to a resin and subsequently substituted by nucleophiles, to obtain the substituted aminopyrimidine and aminoquinazoline of choice. This thesis also reveals a basically new observation connected to the protonation of triaminopyrimidines.

The first chapter briefly summarizes the history of combinatorial chemistry, shows the role of combinatorial chemistry in drug discovery, discusses the connection between combinatorial chemistry and synthetic organic chemistry.

In Chapter 2 the main features of solid- and solution-phase methodologies are compared, the latest developments in the field of solid supports are described and some aspects of linkage strategies including traceless linkers, safety-catch linkers, cyclative cleavage and multifunctional cleavage are discussed. This chapter also

contains a summary of the biological effects of the most important aminopyrimidines and aminoquinazolines, including the discussion of H₂- and α -receptor blockers, and also thymidilate synthase and dihydrofolate reductase inhibitors. The significance of these compounds is illustrated by the presentation of well-known drugs such as Prazosin, Alfuzosin, Doxazosin, Trimethoprim, Pyrimethamine and Tirilazad. In the second part of the chapter mainly those solid- and solution-phase strategies are reviewed which can be used for the synthesis of aminopyrimidine and aminoquinazoline libraries. These synthetic pathways can be divided into two groups, namely condensation based methods and scaffold based approaches. The latter method, starting from chloropyrimidines and chloroquinazolines, seemed to be more suitable for the solid-phase synthesis of aminopyrimidine and aminoquinazoline libraries.

In Chapter 3 the aims of the investigation, i.e. the development of new synthetic pathways for the solid-phase synthesis of triaminopyrimidines, 2-alkyl-4,6-diaminopyrimidines, 6- and 7-substituted 2-amino-4(3*H*)-quinazolinones and 6-hidroxy-2,4-diaminoquinazolines via a scaffold approach, are elucidated.

The results are presented in Chapter 4. In the first part of this chapter a new scaffold-based solid-phase method for the synthesis of 2,4,6-triaminopyrimidines and 2-alkyl-4,6-diaminopyrimidines is described. The method features the coupling of primary aliphatic amines to an *o*-methoxybenzaldehyde type linker (**120**, figure 31, page 34), selective substitution of one of the chlorine atoms in 4,6-dichloropyrimidines (**122a**, **122b**) by these solid-phase coupled amines (**121**), substitution of the second chlorine atom (**123**) by a primary or secondary aliphatic amine and the cleavage of the product (**126**) from the resin with trifluoroacetic acid (figure 31 and 32, page 34).

In the course of the ¹H-NMR analysis of some 2,4,6-triaminopyrimidine- and 2-alkyl-4,6-diaminopyrimidine-trifluoroacetate (**126**), prepared on solid support, it was found that the hydrogen atom at the 5-position of the pyrimidine ring can be replaced by deuterium in DMSO-*d*₆ in the presence of D₂O. A detailed study was carried out to investigate the background of this process. 2,4,6-Tris(dimethylamino)pyrimidine (**127**, figure 34, page 46) was selected as a model compound. NMR studies showed that, in addition to the expected N(1) protonation, **127** could also be protonated at C(5) in water leading to an equilibrium between the

C(5) (**137**) and N(1) (**136**) protonated forms (figure **34**, page **46**). Analysis of the NMR titration data gave 6.87 and 6.89 for the pK_a 's of the C(5) and N(1) protonated forms, respectively. Based on further studies with 5-substituted 2,4,6-triaminopyrimidines it was concluded that the formation of stable σ -complexes is the result of two effects. One of them is the electron donating effect of the substituents connected to the extranuclear N atoms, which can stabilize the σ -complex by decreasing the positive charge on nitrogens. The other effect is the steric repulsion between the substituents at the 4-5 and 5-6 positions, which is decreased by the protonation of C(5). As a result of this protonation, the aromatic character of the ring is destroyed and an $sp^2 \rightarrow sp^3$ hybridization change takes place at C-5. When these two effects occur at the same time, C(5) protonation may become the dominant process. Exploiting these new observations, the first stable cationic σ -complexes of pyrimidines (**147**, **149**, figure **39** and **40**, page **53**) have been prepared.

In the second part of Chapter 4, new methods developed for the solid-phase synthesis of 2-amino-4(3*H*)-quinazolones (**165**, **177**, **180**) 2-amino-4-alkoxyquinazolines (**183**) and 6-hydroxy-2,4-diaminoquinazolines (**189**) are described (figure **53**, page **74**). The common feature of these new procedures is the use of benzyloxy type linkers for the attachment of the quinazoline scaffold to the solid support. The key elements are the coupling to the solid support by regioselective substitution of the chlorine atom of 2,4-dichloroquinazoline (**161**) at the 4-position by the Li-salt of benzyl alcohol linker, and the subsequent substitution of chlorine at the 2-position by amines (figure **46**, page **58**). The introduction of the second diversity element into the 6- or 7-position of the quinazoline ring has been carried out by Mitsunobu alkylation of the 2-amino-6-hydroxyquinazoline derivative (figure **48**) or by Hartwig-Buchwald palladium catalyzed amination of the 6- and 7-haloquinazoline derivatives (figure **49**, page **67**). It has been demonstrated that the more acid sensitive 2-methoxybenzyl type linker (**178b**) is more suitable for the synthesis of 2,6- and 2,7-diaminoquinazoline derivatives than the „simple” benzyl type linker (**178a**). It has been presented that the solid-phase coupled 2-amino-4-benzyloxyquinazoline derivatives can be used for the synthesis of 4-alkoxy-2-aminoquinazoline derivatives since the linker can easily be replaced by alkoxides (figure **51**, page **70**). Finally a new method for the solid-phase synthesis of 2,4-diamino-6-hydroxyquinazolines is presented. This approach is based on the coupling of 6-hydroxy-2,4-

dichloroquinazoline derivatives to a benzyl alcohol type linker at the phenolic hydroxy group by Mitsunobu reaction (figure 52, page 72). The next steps are the replacement of the chlorines at C-2 and successively at C-4 by amines, and then the cleavage of the product from the resin.

The usefulness of the methods mentioned above was demonstrated by the parallel automated synthesis (Tecan CombiTec automata synthesizer) of three libraries (6(7)-substituted 2-aminoquinazolines, 6-alkoxy-2-amino-4(3*H*)-quinazolones and -2,4-diamino-6-hydroxyquinazolines) containing more than one thousand compounds overall.

Chapter 5 is the experimental section, Chapter 6 contains the Hungarian, Chapter 7 the English summary. NMR data are listed in Chapter 8.1, references can be found in Chapter 9.

8 Mellékletek

8.1 Az előállított vegyületek spektroszkópiás és kromatográfiás jellemzése

8.1.1 Aminopirimidinek szintézise szilárd hordozón

8.1.1.1 4,6-Diklór-2-(*N*-izopropil-etilamino)pirimidin (122a, 31. ábra, 34. oldal)

HPLC-MS: $M^+ = 233$ (EI); $k'_{(a)} = 12,42$. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 500 MHz, 30 °C, TMS): $\delta = 1,13$ (t, $J=7$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N-}$), 1,14 (d, $J=6,5$ Hz, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN-}$), 3,39 (q, $J=7$ Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N-}$), 4,79-4,88 [m, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN-}$], 6,40 [s, 1H, H(5)]. $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 125 MHz, 50 °C, TMS): δ 14,29, 20,26 [$(\text{CH}_3)_2\text{CHN-}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N-}$], 37,35 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N-}$, 47,13 $(\text{CH}_3)_2\text{CHN-}$, 106,98 C(5), 160,32, 161,25 C(2, 4, 6); Előállítás: 5.2.1.2 fejezet (77. oldal).

8.1.1.2 4,6-Diklór-2-metilpirimidin (122b, 31. ábra, 34. oldal)

HPLC-MS: $M^+ = 162$ (EI); $k'_{(a)} = 2,53$. $^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , 500 MHz, 30 °C, TMS) δ 2,64 (s, 3H, CH_3), 7,18 [s, 1H, H(5)]; $^{13}\text{C-NMR}$: (CDCl_3 125 MHz, 30 °C, TMS) δ 25,67 CH_3 , 118,39 C(5), 161,60, 169,82 C(4, 6), C(2). Előállítás: 5.2.1.3 fejezet (78. oldal).

8.1.1.3 123 (31. ábra, 34. oldal) és a róla lehasított anyagok jellemzése (előállítás: 5.2.1.4 fejezet, 78. oldal)

	m (g)	N-tartalom (mmol/g)	Kapacitás (mmol/g)	Konverzió (%)	Lehasított 124 tömege (mg)
123/1 R = <i>N</i> -izopropil-etilamino R ¹ = <i>n</i> -hexil	1,58	3,38	0,85	≈ 96	33
123/2 R = <i>N</i> -izopropil-etilamino R ¹ = 2-metil- <i>n</i> -butil	1,54	3,45	0,86	≈ 95	31
123/3 R = metil R ¹ = <i>n</i> -hexil	1,53	2,71	0,90	≈ 97	29
123/4 R = metil R ¹ = 2-metil- <i>n</i> -butil	1,57	2,82	0,94	≈ 98	30
123/5 R = metil R ¹ = 2-heptil	1,49	2,65	0,88	≈ 96	28

8.1.1.4 123 Intermedierekről lehasított anyagok (124/1-5, 31. ábra, 34. old.) spektroszkópiás és kromatográfiás jellemzése (előállítás: 5.2.1.4 fejezet, 78. oldal)

[6-(n-Hexilamino)-2-(N-izopropil-etilamino)-4-klórpirimidinium]-trifluoracetát (124/1)

Termelés: 94 %. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz, 30 °C, TMS): δ = 0,86 (t, 3H, *J* = 7 Hz, CH₃(CH₂)₃CH₂CH₂NH-), 1,11 (t, 3H, *J* = 7 Hz, CH₃CH₂N-), 1,12 [d, 6H, *J* = 7 Hz, (CH₃)₂CHN-], 1,22-1,34 [m, 6H, CH₃(CH₂)₃CH₂CH₂NH-], 1,44-1,53 [m, 2H, CH₃(CH₂)₃CH₂CH₂NH-], 3,15-3,45 [br m, 4H, CH₃(CH₂)₃CH₂CH₂NH-, CH₃CH₂N-], 4,78 [m, 1H, *J* = 7 Hz, -NCH(CH₃)₂], 5,70 [s, 1H, H(5)], 7,13 [br s, 1H, CH₃(CH₂)₃CH₂CH₂NH-]. ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz, 30 °C, TMS): δ = 13,80 CH₃(CH₂)₃NH-, 14,9 CH₃CH₂N-, 20,13 (CH₃)₂CHN-, 21,97 CH₃CH₂(CH₂)₃CH₂NH-, 26,06 CH₃(CH₂)₂CH₂(CH₂)₂NH-, 28,87 CH₃(CH₂)₃CH₂CH₂NH-, 30,92 CH₃CH₂CH₂(CH₂)₃NH-, 36,09 CH₃CH₂N-, 40,41 CH₃(CH₂)₅CH₂NH-, 45,40 (CH₃)₂CHN-, 91,81 C(5), 156,7 C(6), 159,97 C(2), 163,4 C(4); HPLC-MS: M⁺ = 298 (EI). k'_(a) = 10,42. Tisztaság: 98 %.

[2-(N-izopropil-etilamino)-4-klór-6-(2-metil-n-butilamino)pirimidinium]-trifluoracetát (124/2)

Hozam: 91 %. ¹H-NMR: (DMSO-*d*₆, 300 MHz, 30 °C, TMS): δ = 0,85 (d, *J* = 7 Hz, 3H, CH₃CH₂(CH₃)CHCH₂NH-), 0,87 (t, 3H, *J* = 7 Hz, CH₃CH₂(CH₃)CHCH₂NH-), 1,11 (t, *J* = 7 Hz, 3H, CH₃CH₂N-), 1,12 [d, 6H, *J* = 7 Hz, (CH₃)₂CHN-], 1,14-1,25 (m, 1H, CH₃CH^xH^y (CH₃)CHCH₂NH-), 1,25-1,50 (m, 1H, CH₃CH^xH^y (CH₃)CHCH₂NH-) 1,50-1,70 (m, 1H, CH₃CH₂(CH₃)CHCH₂NH-), 2,9-3,1 (m, 1H, CH₃CH₂(CH₃)CHCH^xH^yNH-), 3,15-3,35 (br m, 1H, CH₃CH₂(CH₃)CHCH^xH^yNH-), 3,36 (q, *J* = 7 Hz, 2H, CH₃CH₂N-), 4,78 [heptett, 1H, *J* = 7 Hz, CH₃CH₂(N-)CH(CH₃)₂], 5,73 [s, 1H, H(5)], 7,21 [br s, 1H, CH₃(CH₂)₃CH₂CH₂NH-]; Az oldathoz 5% D₂O-t adva, δ = 7,21 jel azonnal, δ = 5,73 jel 48 óra alatt eltűnik. HPLC-MS: M⁺ = 284 (EI); k'_(a) = 7,30; Tisztaság: 99 %.

[6-(n-Hexilamino)-4-klór-2-metilpirimidinium]-trifluoracetát (124/3)

Hozam: 94%. HPLC-MS: M⁺ = 227 (EI); k'_(a) = 5,36; Tisztaság: 99 %.

[4-Klór-2-metil-6-(2-metil-n-butilamino)pirimidinium]-trifluoracetát (124/4):

Hozam: 96 %. ¹H-NMR: (DMSO-*d*₆, 300 MHz, 30 °C, TMS): δ = 0,86 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H, CH₃CH₂(CH₃)CHCH₂NH-), 0,87 (t, 3H, CH₃CH₂(CH₃)CHCH₂NH-), 1,05-1,20 (m, 1H, CH₃CH^xH^y (CH₃)CHCH₂NH-), 1,25-1,50 (m, 1H, CH₃CH^xH^y (CH₃)CHCH₂NH-), 1,50-1,68 (m, 1H, CH₃CH₂(CH₃)CHCH₂NH-), 2,31 [s, 3H, CH₃(C2)], 2,80-3,35 [m, 2 X 1H, CH₃CH₂(CH₃)CHCH^xH^yNH-], 6,37 [s, 1H, H(5)], 7,60 (br s, 1H, CH₃CH₂(CH₃)CHCH₂NH-); Az oldathoz 5% D₂O-t adva δ = 7,60 jel azonnal eltűnik, δ = 6,37 jel intenzitása viszont 120 óra alatt sem változik. HPLC-MS: M⁺ = 213 (EI); k'_(a) = 2,72; Tisztaság: 97 %.

[6-(2-Heptilamino)-4-klór-2-metilpirimidinium]-trifluoracetát (124/5)

Hozam: 98%. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz, 30 °C, TMS): δ = 0,85 [t, 3H, *J* = 6,6 Hz, CH₃CH(NH-(CH₂)₄CH₃], 1,09 [d, 3H, *J* = 6,6 Hz, CH₃CH(NH-(CH₂)₄CH₃], 1,18-1,35 [m, 6H, CH₃CH(NH-(CH₂)₄CH₃], 1,35-1,55 [m, 2H, CH₃CH(NH-)CH₂(CH₂)₃CH₃], 2,31 [s, 3H, CH₃(2)], 4,0-4,3 [br

m., 1H, CH₃CH(NH)(CH₂)₄CH₃], 6,2-6,4 [br s, 1H, H(5)], 7,5-7,7 [br m, 1H, CH₃CH(NH)(CH₂)₄CH₃]. A δ = 7,5-7,7 jel 5% D₂O hozzáadására azonnal eltűnik, a δ = 6,2-6,4 jel intenzitása viszont 120 óra múlva sem változik. HPLC-MS: M⁺ = 241 (EI); k' _(a) = 4,87; Tisztaság: 98 %.

8.1.1.5 126/1-20 termékek (32. ábra, 35. oldal) a spektroszkópiás és kromatográfiás jellemzése
(előállítás: 5.2.1.5 és 5.2.1.6 fejezet, 79. oldal)

[6-(n-Hexilamino)-2-(N-izopropil-etilamino)-4-(4-metilpiperidin-1-il)pirimidinium]-trifluoracetát
(126/1)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 30 °C, 500 MHz, TMS): δ = 0,88 (t, 3H, *J* = 7 Hz, CH₃(CH₂)₃CH₂CH₂NH-), 0,92 (d, 3H, *J* = 6 Hz, Pip-CH₃), 0,98-1,1 [m, 2H, Pip-H_{ax}(3, 5)], 1,15 (t, 3H, *J* = 7 Hz, CH₃CH₂N-), 1,20 [d, 6H, *J* = 7 Hz, (CH₃)₂CHN-], 1,22-1,40 (m, 6H, CH₃(CH₂)₃CH₂CH₂NH-), 1,49-1,60 (m, 2H, CH₃(CH₂)₃CH₂CH₂NH-), 1,64-1,74 [m, 3H, Pip-H_{ek}(3, 5), Pip-H(4)], 2,82-3,0 [m, 2H, Pip-H_{ax}(2, 6)], 3,15-3,25 (br m, 2H, CH₃(CH₂)₃CH₂CH₂NH-), 3,35-3,42 [q, 2H, CH₃CH₂(N-)CH(CH₃)₂], 4,0-4,2 [br m, 2H, Pip-H_{ek}(2, 6)], 4,51 [m, 1H, CH₃CH₂(N-)CH(CH₃)₂], 5,35 [s, 1H H(5)], 7,14 (br t, 1H, CH₃(CH₂)₃CH₂CH₂NH-), 10,54 (br s, 1H, NH⁺). A DMSO-*d*₆ os oldathoz 5% D₂O-t adva a δ = 7,14 jel azonnal, δ = 5,35 ppm-nél jelentkező jel pedig néhány óra alatt eltűnik. ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz, 30 °C, TMS): δ = 13,8 CH₃(CH₂)₃CH₂CH₂NH-, 14,4 CH₃CH₂N-, 19,8 (CH₃)₂CHN-, 21,5 Pip-CH₃, 22,1 CH₃CH₂(CH₂)₄NH-, 26,1 CH₃(CH₂)₂CH₂(CH₂)₂NH-, 28,0 CH₃(CH₂)₃CH₂CH₂NH-, 30,5 Pip-C(4), 30,9 CH₃CH₂CH₂(CH₂)₃NH-, 33,5 Pip-C(3, 5) 36,5 CH₃CH₂(N-)CH(CH₃)₂, 41,2 CH₃(CH₂)₃CH₂CH₂NH-, 44,6 (CH₃)₂CHN-, 47,2 Pip-C(2, 6), 69,5 C(5), 150,5 154,4 [C(2), C(4), C(6)]. HPLC-MS: M⁺ = 361 (EI). k' _(a) = 12,83.

[6-(2-Metil-n-butilamino)-4-(4-metilpiperidin-1-il)-2-(N-izopropil-etilamino)pirimidinium]-trifluoracetát (126/2)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 30 °C, 300 MHz, TMS): δ = 0,89 (t, 3H, *J* = 6,3 Hz, CH₃CH₂CH(CH₃)CH₂NH-), 0,91 (d, 3H, *J* = 5,1 Hz, Pip-Me), 0,92 (d, 3H, *J* = 6,6 Hz, CH₃CH₂CH(CH₃)CH₂NH-), 0,98-1,1 [m, 2H, Pip-H_{ax}(3, 5)], 1,1-1,3 [m, 1H, CH₃CH^{*F*}H^{*Y*}CH(CH₃)CH₂NH-], 1,15 (t, 3H, *J* = 6,9 Hz, CH₃CH₂N-), 1,20 [d, 6H, *J* = 6,9 Hz, (CH₃)₂CHN-], 1,34-1,52 (br m, 1H, CH₃CH^{*F*}H^{*F*}CH(CH₃)CH₂NH-), 1,55-1,78 [m, 4H, Pip-H_{ek}(3, 5), Pip-H(4), CH₃CH₂CH(CH₃)CH₂NH-], 2,8-3,0 [br m, 2H, Pip-H_{ax}(2, 6)], 3,0-3,2 [br m, 2H CH₃CH₂CH(CH₃)CH₂NH-], 3,37 (q, 2H, CH₃CH₂N-), 4,0-4,3 [br m, 2H, Pip-H_{ek}(2,6)], 4,3-4,5 [br m, 1H, (CH₃)₂CHN-], 5,37 [s, 1H, H(5)], 7,0-7,4 (br s, 1H, NH), 10,4-10,7 [br s, 1H, NH⁺]. A DMSO-*d*₆ os oldathoz 5% D₂O-t adva δ 7,1 és 10,5-nél lévő jel azonnal, 5,37 jel pedig 24 órán belül eltűnik. HPLC-MS: M⁺ = 347 (EI). k' _(a) = 11,35.

[2-(N-izopropil-etilamino)-6-(2-metil-n-butilamino)-4-(pirrolidin-1-il)pirimidinium]-trifluoracetát
(126/3)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz, 30 °C, TMS): δ = 0,90 (t, 3H, *J* = 7,5 Hz, CH₃CH₂CH(CH₃)CH₂NH-), 0,92 (d, 3H, *J* = 6,6 Hz, CH₃CH₂CH(CH₃)CH₂NH-), 1,15 (t, 3H, *J* = 6,9 Hz, CH₃CH₂N-), 1,10-1,18 [m, 1H, CH₃CH₂CH(CH₃)CH^{*F*}H^{*Y*}NH-], 1,20 [d, 6H, *J* = 6,6 Hz, (CH₃)₂CHN-], 1,30-1,50 (m, 1H,

CH₃CH₂CH(CH₃)CH^xH^pNH-), 1,50-1,75 [br m, 1H, CH₃CH₂CH(CH₃)CH₂NH-], 1,75-2,0 [m, 4H, Pir-H(3, 4)], 2,90-3,20 [m, 2H, CH₃CH₂CH(CH₃)CH^xH^pNH-], 3,30-3,70 [m, 6H, CH₃CH₂N-, Pir-H(2, 5)], 4,4-4,8 [br m, 1H, (CH₃)₂CHN-], 5,04 [s, 1H, H(5)], 7,1-7,3 (br s, 1H, NH), 10,4-10,7 (br s, 1H, NH⁺). A DMSO-*d*₆-os oldathoz 5% D₂O-t adva δ 7,2 és 10,5-nél lévő jel azonnal, 5,37 jel pedig 24 órán belül eltűnik. (HPLC-MS: M⁺ = 319 (EI); k'_(a) = 8,88.

[4-(Azetidin-1-il)-2-(N-izopropil-etilamino)-6-(2-metil-n-butilamino)pirimidinium]-trifluoracetát (126/4)

HPLC-MS: M⁺ = 305 (EI); k'_(a) = 8,82.

[4-Bisz(n-butil)amino-6-(n-hexilamino)-2-(N-izopropil-etilamino)pirimidinium]-trifluoracetát (126/5)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz, 30 °C, TMS): δ = 0,81-0,94 [m, 9H, CH₃(CH₂)₄CH₂NH-, (CH₃(CH₂)₂CH₂)₂N-], 1,14 (t, 3H, J = 7 Hz, CH₃CH₂N-), 1,19 [d, 6H, J = 7 Hz, (CH₃)₂CHN-], 1,22-1,59 (m, 16 H, CH₃(CH₂)₄CH₂NH-, CH₃(CH₂)₂CH₂)₂N-], 3,1-3,7 [m, 8H, CH₃(CH₂)₄CH₂NH-, (CH₃(CH₂)₂CH₂)₂N-, CH₃CH₂N-], 4,55 [br m, 1H, (CH₃)₂CHN-], 5,08 [s, 1H, H(5)], 7,28 (s, 1H, NH), 10,7 (br s, 1H, NH⁺). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz, 30 °C, TMS): δ = 13,63, 13,76, 14,23 19,78, 21,94, 25,88, 27,87, 29,15, 29,66, 30,84, 36,23, 41,20, 42,26, 47,81, (alifás szénatomok), 69,10 C(5), 150,15, 153,75, 160,76 C(2, 4, 6). HPLC-MS: M⁺ = 391 (EI); k'_(a) = 13,43.

[4-Bisz(n-butil)amino-6-(2-metil-n-butilamino)-2-(N-izopropil-etilamino)pirimidinium]-trifluoracetát (126/6)

HPLC-MS: M⁺ = 377 (EI); k'_(a) = 12,40.

[4,6-Bisz(n-hexilamino)-2-(N-izopropil-etilamino)pirimidinium]-trifluoracetát (126/7)

HPLC-MS: M⁺ = 363 (EI); k'_(a) = 12,37.

[6-(n-Hexilamino)-2-(N-izopropil-etilamino)-4-(2-metil-n-butilamino)pirimidinium]-trifluoracetát (126/8)

HPLC-MS: M⁺ = 349 (EI); K'_(a) = 11,44.

[6-(n-Hexilamino)-2-metil-4-(4-metil(piperidin-1-il)pirimidinium)-trifluoracetát (126/9)

HPLC-MS: M⁺ = 290 (EI); k'_(a) = 9,74.

[2-Metil-6-(2-metil-n-butilamino)-4-(4-metil(piperidin-1-il)pirimidinium)-trifluoracetát (126/10)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 30 °C, 300 MHz, TMS): δ = 0,80 (t, 3H, J=7Hz, CH₃CH₂CH(CH₃)CH₂NH-), 0,81 (d, 3H, J=6,9 Hz, CH₃CH₂CH(CH₃)CH₂NH-), 0,84 (d, 3H, J=6 Hz, Pip-Me), 0,9-1,2 [m, 3H, Pip-H_{ax}(3, 5), CH₃CH^xH^yCH(CH₃)CH₂NH-], 1,25-1,45 [m, 1H, CH₃CH^xH^pCH(CH₃)CH₂NH-], 1,45-1,70 [m, 4H, Pip-H_{ek}(3, 5), Pip-H(4), CH₃CH₂CH(CH₃)CH₂NH-], 2,26 [s, 3H, Me-C(2)], 2,8-3,2 [m, 4H, Pip-H_{ax}(2, 6), CH₃CH₂CH(CH₃)CH^xH^pNH-], 3,9-4,3 [br m, 2H, Pip-H_{ek}(2, 6)], 5,67 [s, 1H, H(5)], 7,76

(br s, 1H, NH). A DMSO-*d*₆-os oldathoz 5% D₂O-t adva δ 7,8 -nál lévő jel azonnal, 5,67 jel pedig 48 órán belül eltűnik. HPLC-MS: $M^+ = 276$ (EI); $k'_{(a)} = 7,84$.

[6-(2-Heptilamino)-2-Metil-4-(4-metil(piperidin-1-il)pirimidinium)]-trifluoracetát (126/11)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz, 30 °C, TMS): $\delta = 0,86$ [t, 3H, $J=6,9$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH})(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$], 0,92 (d, 3H, $J=6,3$ Hz, Pip-Me), 0,98-1,1 [m, 2H, Pip-H_{ax}(3, 5)], 1,13 [d, 3H, $J=6,3$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH})(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$], 1,18-1,40 [m, 6H, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH})\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$], 1,40-1,58 [m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH})\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$], 1,60-1,78 [m, 3H, Pip-H_{ek}(3, 5), Pip-H(4)], 2,36 [s, 3H, Me-C(2)], 2,85-3,20 [m, 2H, Pip-H_{ax}(2, 6)], 3,70-3,90 (m, 2H, Pip-H_{ek}(2, 6)), 4,0-4,60 [br m, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH})(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$], 5,76 [s, 1H, H(5)], 8,01 (d, 1H, $J=8,4$ Hz, NH). HPLC-MS: $M^+ = 304$ (EI). $k'_{(a)} = 8,98$.

[4-(4-Fenilpiperazin-1-il)-2-metil-6-(2-metil-n-butilamino)pirimidin]-trifluoracetát (126/12)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz, 30 °C, TMS): $\delta = 0,89$ [t, 3H, $J=7,2$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{NH}-$], 0,91 [d, 3H, $J=6,9$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{NH}-$], 1,10-1,30 [m, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}^x\text{H}^y\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{NH}-$], 1,36-1,54 [m, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}^x\text{H}^y\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{NH}-$], 1,59-1,75 [m, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{NH}-$], 2,39 [s, 3H, Me-C(2)], 3,0-3,30, 3,70-4,0 [m, 10H, Piperazin, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}^x\text{H}^y\text{NH}-$], 5,85 [s, 1H, H(Pirimidin-C5)], 6,78-6,86 (m, 1H), 6,95-7,04 (m, 2H), 7,20-7,30 (m, 2H) (fenil-H), 8,0-8,20 (br s, 1H, NH). HPLC-MS: $M^+ = 339$ (EI). $k'_{(a)} = 6,46$.

[2-Metil-6-(2-metil-n-butilamino)-4-(pirrolidin-1-il)pirimidinium]-trifluoracetát (126/13)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz, 30 °C, TMS): $\delta = 0,88$ (t, 3H, $J=7,5$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}_3)\text{CHCH}_2\text{NH}-$), 0,90 (d, 3H, $J=6,5$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}_3)\text{CHCH}_2\text{NH}-$), 1,11-1,21 [m, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}^x\text{H}^y(\text{CH}_3)\text{CHCH}_2\text{NH}-$], 1,37-1,47 [m, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}^x\text{H}^y(\text{CH}_3)\text{CHCH}_2\text{NH}-$], 1,60-1,70 [m, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}_3)\text{CHCH}_2\text{NH}-$], 1,84-2,06 [m, 4H, Pir-H(3, 4)], 2,38 [s, 3H, Me-C(2)], 3,0-3,3 [br m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}_3)\text{CHCH}^x\text{H}^y\text{NH}-$], 3,30-3,65 [br m, 4H, Pir-H(2, 5)], 5,41 [s, 1H, H(5)], 7,99 (br s, 1H, NH). A DMSO-*d*₆-os oldathoz egy csepp D₂O-t adva a $\delta = 7,99$ jel azonnal a $\delta = 5,14$ ppm-nél jelentkező jel néhány óra alatt teljesen eltűnik. HPLC-MS: $M^+ = 248$ (EI). $k'_{(a)} = 5,71$.

[6-(2-Heptilamino)-2-Metil-4-(pirrolidin-1-il)pirimidinium]-trifluoracetát (126/14)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz, 30 °C, TMS): $\delta = 0,86$ [t, 3H, $J=6,6$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH})(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$], 1,13 [d, 3H, $J=6,6$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH})(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$], 1,20-1,58 [br m, 8H, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH})\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$], 1,84-2,08 [br m, 4H, Pir-H(3, 4)], 2,38 [s, 3H, Me-C(2)], 3,20-3,60 [br m, 4H, Pir-H(2, 5)], 4,20-5,20 [br m, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH})(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$], 5,41 [s, 1H, H(5)], 8,05 (d, 1H, $J=8,4$ Hz, NH). HPLC-MS: $M^+ = 276$ (EI). $k'_{(a)} = 7,22$.

[4-(Azetidin-1-il)-2-metil-6-(2-metil-n-butilamino)pirimidinium]-trifluoracetát (126/15)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz, 30 °C, TMS): $\delta = 0,86$ [t, 3H, $J=6,6$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{NH}-$], 0,88 [d, 3H, $J=6,6$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{NH}-$], 1,08-1,24 [br m, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}^x\text{H}^y\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{NH}-$], 1,32-1,50 [br m, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}^x\text{H}^y\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{NH}-$], 1,54-1,74 [br m, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{NH}-$]

], 2,36 [s, 3H, Me-C(2)], 2,90-3,30 [br m, 2H, CH₃CH₂CH(CH₃)CH^xH^yNH-], 4,0-4,30 (m, 6H, azetidín-H), 5,26 [s, 1H, H(5)], 8,05-8,25 (br s, 1H, NH). HPLC-MS: M⁺ = 234 (EI). k'_(a) = 4,37.

[4-(2-Etilpiperidin-1-il)-2-metil-6-(2-metil-n-butylamino)pirimidinium]-trifluoracetát (126/16)

HPLC-MS: M⁺ = 290 (EI); k'_(a) = 8,38.

[4-Bisz(n-butyl)amino-2-metil-6-(2-metil-n-butylamino)pirimidinium]-trifluoracetát (126/18)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz, 30 °C, TMS): δ = 0,84-0,98 [m, 12 H, CH₃CH₂CH(CH₃)CH₂NH-, (CH₃(CH₂)₂CH₂)₂N-], 1,08-1,72 [m, 11 H, CH₃CH^xH^yCH(CH₃)CH₂NH-, (CH₃(CH₂)₂CH₂)₂N-], 2,35 [s, 3H, Me-C(2)], 2,90-3,20 [m, 2H, CH₃CH₂CH(CH₃)CH^xH^yNH-], 3,20-3,70 [br m, 4H, (CH₃(CH₂)₂CH₂)₂N-], 5,50 [s, 1H, H(5)], 7,86 (br s, 1H, NH). HPLC-MS: M⁺ = 306 (EI). k'_(a) = 9,92.

[6-(n-Hexilamino)-2-metil-4-(2-metil-n-butylamino)pirimidinium]-trifluoroacetát (126/19)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz, 30 °C, TMS): δ = 0,80-0,96 [m, 9H, CH₃(CH₂)₄CH₂NH-, CH₃CH₂CH(CH₃)CH₂NH-], 1,08-1,70 [m, 11H, CH₃(CH₂)₄CH₂NH-, CH₃CH₂CH(CH₃)CH₂NH-], 2,36 [s, 3H, Me-C(2)], 2,80-3,40 [br m, 4H, CH₃(CH₂)₄CH₂NH-, CH₃CH₂CH(CH₃)CH₂NH-], 5,47 [s, 1H, H(5)], 7,7-8,4 (br s, 2H, NH). HPLC-MS: M⁺ = 278 (EI).

[4,6-Bisz(n-hexilamino)-2-metilpirimidinium]-trifluoracetát (126/20)

HPLC-MS: M⁺ = 278 (EI); k'_(a) = 8,37.

[4-(2-Heptilamino)-6-(n-hexilamino)-2-metilpirimidinium]-trifluoracetát (126/21)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz, 30 °C, TMS): δ = 0,80-0,92 [m, 6H, CH₃(CH₂)₄CH₂NH-, CH₃CH(NH-)(CH₂)₄CH₃], 1,12 [d, 3H, J=6,3 Hz, CH₃CH(NH-)(CH₂)₄CH₃], 1,18-1,65 [m, 16H, CH₃(CH₂)₃CH₂CH₂NH-, CH₃CH(NH-)CH₂(CH₂)₃CH₃], 2,32 [s, 3H, Me-C(2)], 3,0-3,40 [br m, 2H, CH₃(CH₂)₃CH₂CH₂NH-], 3,40-4,50 [br m, 1H, CH₃CH(NH-)(CH₂)₄CH₃], 5,46 [s, 1H, H(5)], 7,90-8,30 (br s, 2H, NH). HPLC-MS: M⁺ = 306 (EI). k'_(a) = 8,91.

8.1.1.6 123a és 123b nyílt láncú primer és szekunder aminokkal, DMAC-ban való reakciója során keletkező szennyezések (126/22-25, 32. ábra, 35. oldal) kromatográfiás és spektroszkópiás jellemzése (MS alapján feltételezett szerkezetek) (előállítás: 5.2.1.5 és 5.2.1.6 fejezet, 79. oldal)

[4-(Dimetilamino)-2-(N-izopropil-etilamino)-6-(2-metil-n-butylamino)pirimidinium]-trifluoracetát (126/22)

HPLC-MS: M⁺ = 293 (EI); k'_(a) = 9,42.

[4-(Dimetilamino)-2-(N-izopropil-etilamino)-6-(n-hexilamino)pirimidinium]-trifluoracetát (126/23)

HPLC-MS: M⁺ = 307 (EI); k'_(a) = 12,85.

[4-(Dimetilamino)-2-metil-6-(2-metil-n-butylamino)pirimidinium]-trifluoracetát (126/24)

HPLC-MS: $M^+ = 222$ (EI); $k'_{(a)} = 4,73$.

[4-(Dimetilamino)-6-(n-hexilamino)-2-metilpirimidinium]-trifluoracetát (126/25)

HPLC-MS: $M^+ = 236$ (EI); $k'_{(a)} = 6,45$.

8.1.2 Aminopirimidinek protonálódásának vizsgálata

8.1.2.1 2,4,6-Trisz(dimetilamino)pirimidin (127, 33. ábra, 42. oldal)

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, 30 °C, TMS): $\delta = 3.01$ (s, 12H, $\text{Me}_2\text{N}(4,6)$), 3.11 (s, 6H, $\text{Me}_2\text{N}(2)$), 4.87 (s, 1H, H-5). Előállítás: 5.2.2.1 fejezet (79. oldal).

8.1.2.2 2,4,6-Trisz(dimetilamino)-5-[(Z)-1-(2,4,6-trisz(dimetilamino)pirimidin-5-il)-2-klórvinil]-5H-pirimidinium-klorid [134(Z)] és 2,4,6-trisz(dimetilamino)-5-[(E)-1-(2,4,6-trisz(dimetilamino)pirimidin-5-il)-2-klórvinil]-5H-pirimidinium-klorid [134 (E)] (33. ábra, 42. oldal).

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6 , 30 °C): **134(Z)** $\delta = 2.79$ (s, 12H, $\text{Me}_2\text{N}(4',6')$), 2.99 (s, 6H, $\text{Me}_2\text{N}(2')$), 3.08 (s, 6H, $\text{Me}_2\text{N}(2)$), 3.15 (s, 6H, $^y\text{Me}_2\text{N}(4,6)$), 3.40 (s, 6H, $^x\text{Me}_2\text{N}(4,6)$), 5.12 (s, 1H, H-5), 7.87 (s, 1H, H-8); **134(E)** $\delta = 2.78$ (s, 12H, $\text{Me}_2\text{N}(4',6')$), 2.99 (s, 6H, $\text{Me}_2\text{N}(2')$), 3.09 (s, 6H, $\text{Me}_2\text{N}(2)$), 3.16 (s, 6H, $^y\text{Me}_2\text{N}(4,6)$), 3.38 (s, 6H, $^x\text{Me}_2\text{N}(4,6)$), 5.34 (s, 1H, H-5), 7.31 (s, 1H, H-8).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6 , 30 °C, TMS): **134(Z)** $\delta = 35.8$ $\text{Me}_2\text{N}(2)$, 36.7 $\text{Me}_2\text{N}(2')$, 38.3 $^y\text{Me}_2\text{N}(4,6)$, 38.4 $^x\text{Me}_2\text{N}(4,6)$, 41.1 $\text{Me}_2\text{N}(4',6')$, 41.8 C(5), 85.5 C(5'), 131.3 C(8), 132.9 C(7), 158.9 C(2), 161.8 C(2'), 165.2 C(4,6), 167.7 C(4',6'); **134(E)** $\delta = 35.9$ $\text{Me}_2\text{N}(2)$, 36.7 $\text{Me}_2\text{N}(2')$, 38.7 $^y\text{Me}_2\text{N}(4,6)$, 38.8 $^x\text{Me}_2\text{N}(4,6)$, 37.5 C(5), 42.3 $\text{Me}_2\text{N}(4',6')$, 88.8 C(5'), 129.3 C(8), 129.5 C(7), 158.8 C(2), 161.5 C(2'), 165.3 C(4,6), 168.5 C(4',6').

HR-MS (FAB): m/z [M^+] talált: 477.2950, $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{N}_{10}\text{Cl}$ -ra számított érték: 477.2969; elemanalízis. $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{Cl}_2\text{N}_{10}$ -re számított értékek: C 51.46, H 7.46, Cl 13.81, N 27.28; talált: C 51.15, H 7.56, Cl 14.08, N 27.07; Cl anion számított: 6.92; talált: 6.87. Előállítás: 5.2.2.2 fejezet (80. oldal).

8.1.2.3 2,4,6-Trisz(dimetilamino)-5-[1-(2,4,6-trisz(dimetilamino)pirimidin-5-il)-2-klórvinil]pirimidin (135, 33. ábra, 42. oldal)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 30 °C, TMS): $\delta = 2.77$ (s, 12H, $\text{Me}_2\text{N}(4',6')$), 2.79 (s, 12H, $\text{Me}_2\text{N}(4,6)$), 3.11 (s, 6H, $\text{Me}_2\text{N}(2)$), 3.12 (s, 6H, $\text{Me}_2\text{N}(2')$), 6.25 (s, 1H, H-8). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6 , 30 °C, TMS): $\delta = 36.1$ $\text{Me}_2\text{N}(2)$, 36.5 $\text{Me}_2\text{N}(2')$, 40.8 $\text{Me}_2\text{N}(4,6)$, 41.1 $\text{Me}_2\text{N}(4',6')$, 89.7 C(5'), 94.3 C(5), 110.7 C(8), 136.2 C(7), 158.5 C(2'), 159.7 C(2), 164.7 C(4,6), 166.7 C(4',6'); ^1H - ^{13}C csatolási állandók: $^3J_{\text{H}(8),\text{C}(5)} = 7.4$ Hz, $^3J_{\text{H}(8),\text{C}(5')} = 3.1$ Hz; HR-MS (FAB): m/z [$M^+ - \text{H}$] mért: 477.2896, $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{N}_{10}\text{Cl}$ -re számított: 477.2969. Előállítás: 5.2.2.3 fejezet (80. oldal).

8.1.2.4 [7,7-dimetil-2,4-bisz(dimetilamino)-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-ium]-klorid (130, 33. ábra, 42. oldal)

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 30 °C, 500 MHz, TMS): δ = 3,20 [br s, 3H, ^xMe₂N(4)], 3,22 [s, 3H, ^xMe₂N(2)], 3,26 (s, 3H, ^yMe₂N(2)), 3,49 [br s, 3H, ^yMe₂N(4)], 3,54 [s, 6H, Me₂N(7)], 4,45 [s, 2H, CH₂(6)]. ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 30 °C, 125 MHz, TMS): δ = 36,6 [^yMe₂N(2)], 37,2, [^xMe₂N(2)], 38,8 [br, ^xMe₂N(4)], 40,7 [br, ^yMe₂N(4)], 53,9 [Me₂N(7)], 67,8 [CH₂(6)], 92,9 C(4a), 158,8 C(4), 160,7 C(2), 178,7 C(7a), 183,2 CO. HR-MS (EI): m/z [M⁺] mért: 250.1660, C₁₂H₂₀N₅O-ra számított: 250.1668; elemanalízis C₁₂H₂₀ClN₅O-ra számított: C 50.44, H 7.05, Cl 12.40, N 24.51; mért: C 50.11, H 7.15, Cl 12.74, N 24.38; Cl anion számított: 12.40; mért 12.76. Előállítás: **5.2.2.4** fejezet (80. oldal).

8.1.2.5 2,4-bisz(dimetilamino)-7-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-on (131, 33. ábra, 42. oldal)

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz, 30 °C, TMS): δ = 3,00 [s, 3H, Me(7)], 3,13 [br s, 6H, Me₂N(2)], 3,24 [br s, 6H, Me₂N(4)], 3,71 [s, 2H, CH₂(6)]. ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 30 °C, 125 MHz, TMS): δ = 29,9 Me(7), 36,1 ^xMe₂N(2), 36,5 ^yMe₂N(2), 38,80 ^xMe₂N(4), 38,9 ^yMe₂N(4), 58,3 C(6), 88,1 C(4a), 159,5 C(4), 162,7 C(2), 174,3 C(7a), 187,6 CO. HR-MS (EI): m/z [M⁺] mért: 235.1427, C₁₁H₁₇N₅O-ra számított: 235.1433; elemanalízis C₁₁H₁₇N₅O-ra számított: C 56.15, H 7.28, N 29.76; mért: C 56.27, H 7.43, N 29.61. Előállítás: **5.2.2.5** fejezet, 81. oldal).

8.1.2.6 2,4,6-Trisz(dimetilamino)pirimidin (127) C(5) és N(1) protonált formái (34. ábra, 46. oldal) egyensúlyi elegyének jellemzése NMR spektroszkópiával .

N(1) protonált forma (**136**): ¹H-NMR (500 MHz, H₂O: D₂O = 9:1, pH = 4,6, 30 °C): δ = 3,10 (s, 12H, Me₂N(4',6')), 3,18 (s, 6H, Me₂N(2')), 5,05 (s, 1H, H-5'). ¹³C NMR (125 MHz, H₂O: D₂O = 9:1, pH = 4,6, 30 °C): δ = 39,6 Me₂N(2'), 73,8 C(5'), 155,2 C(2'), 158,8 (50 °C-on mérve) C(4',6').

C(5) protonált forma (**137**): ¹H-NMR (500 MHz, H₂O: D₂O = 9:1, pH = 4,6, 30 °C): δ = 3,22 (s, 6H, ^xMe₂N(4,6)), 3,27 (s, 6H, ^yMe₂N(4,6)), 3,30 (s, 6H, Me₂N(2)), 3,60 (s, 2H, H₂-5); ¹³C NMR (125 MHz, H₂O: D₂O = 9:1, pH = 4,6, 30 °C): δ 27,8 C(5), 39,7 Me₂N(2), 40,1 Me₂N(4,6), 165,9 C(2), 168,8 C(4,6). Előállítás: **5.2.2.6** fejezet (81. oldal).

8.1.2.7 [2,4,6-Trisz(dimetilamino)pirimidinium]-tetrafluoroborát C(5) és N(1) protonált formái (137, 136, 34. ábra, 46. oldal) egyensúlyi elegyének jellemzése NMR spektroszkópiával

N(1)-protonált forma : ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 30 °C): δ = 3,08 [s, 12H, NMe₂(4,6)], 3,13 [s, 6H, NMe₂(2)], 5,17 [s, 1H, H(5)].

C(5)-protonált forma: ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 30 °C): δ = 3,19 [s, 6H, ^xMe₂N(4,6)], 3,22 [s, 6H, ^yMe₂N(4,6)], 3,27 [s, 6H, Me₂N(2)], 3,80 (s, 2H, H(5)).

Az N(1) és C(5)-protonált formához tartozó ^1H jelek intenzitásának az aránya = 9:1. Előállítás: **5.2.2.8** fejezet (82. oldal).

8.1.2.8 2,4,6-Triaminopirimidin (138, 38. ábra, 52. oldal)

^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , 30 °C): δ = 4,86 (s, 1H, H-5), 5,49 (s, 2H, NH_2 (2)), 5,58 (s, 4H, NH_2 (4, 6)); ^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6 , 30 °C) 74,83 C(5), 163,07 C(2), 164,51 C(4). Előállítás: **5.2.2.9** fejezet 82. oldal).

8.1.2.9 [2,4,6-Triaminopirimidinium]-tetrafluoroborát

^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , 30 °C, TMS): δ = 4,96 (s, 1H, H-5), 6,31 (s, 2H, NH_2 (2)), 6,38 (s, 4H, NH_2 (4, 6)). ^{13}C -NMR (126 MHz, DMSO- d_6 , 30 °C) δ 73,65 C(5), 157,74 NMe_2 (2), 161,63 NMe_2 (4, 6). Előállítás: **5.2.2.9** fejezet 82. oldal).

8.1.2.10 2,4,6-Triamino-5-(*terc*-butil)pirimidin (143, 39. ábra, 53. oldal)

^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz, 30 °C, TMS): δ = 1,26 [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 5,06 [br s, 2H, H_2N (2)], 5,15 [br s, 4H, H_2N (4, 6)]. ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz, 30 °C, TMS): δ = 31,26, 32,06, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, 93,52 C(5), 159,24, 161,97 C(4, 6). MS (EI): M^+ = 181.

Előállítás: **5.2.2.11** fejezet (82. oldal).

8.1.2.11 [2,4,6-Triamino-5-(*terc*-butil)pirimidinium]-tetrafluoroborát előállítása

C (5) protonált forma: ^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , 30 °C, TMS) δ = 0,99 (s, 9H, *t*-Bu), 3,07 (s, 1H, H-5), 8,32 (s, 2H, NH_2 , (2)), 8,63 (s, 2H, $^x\text{H}_2\text{N}$, (4, 6)), 8,85 (s, 2H, $^y\text{H}_2\text{N}$, (4,6)).

N (1) protonált forma: ^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , 30 °C) δ = 1,37 (s, 9H, *t*-Bu), 6,56 [s, 4H, NH_2 (4, 6)], 6,86 [s, 2H, NH_2 (2)], A két jelcsoport intenzitásának az aránya N(1)/C(5) $\approx$ 2,85:1. Előállítás: **5.2.2.11** fejezet (82. oldal).

8.1.2.12 4,6-Diamino-2-(1-pirrolidinil)-5-(*terc*-butil)pirimidin (146, 39. ábra, 53. oldal)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , 30 °C, TMS): δ 1,36 (s, 9H, *t*-Bu), 1,77-1,82 [m, 4H, Pir-H(3, 4)], 3,29-3,34 [m, 4H, Pir-H(2, 5)], 5,15 (s, 4H, NH_2). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz, 30 °C, TMS) : δ 25,02 Pir-H(3, 4), 31,29, 31,99, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, 45,74, Pir-(2, 5), 92,84 [C(5)], 157,05, 161,60 [C(4, 6), C(2)]. Előállítás: MS (EI) 235 (M^+). **5.2.2.11** fejezet (82. oldal).

8.1.2.13 [4,6-Diamino-2-(1-pirrolidinil)-5-(terc-butil)pirimidinium]-tetrafluoroborát (147, 39. ábra, 53. oldal)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 30 °C) δ 0,98 (s, 9H, *t*-Bu), 1,87-1,97 [m, 4H, Pir-H(3, 4)], 3,09 (s, 1H, H-5), 3,44-3,55 [br m, 2H, Pir- ^xH (2, 5)], 3,66-3,75 [br m, 2H, Pir- ^yH (2, 5)], 8,63 [s, 2H, $^x\text{H}_2\text{N}$ (4,6)], 8,94 [s, 2H, $^y\text{H}_2\text{N}$ (4,6)]. $^{13}\text{C NMR}$: 24,36 Pir-H(3, 4), 27,56 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, 36,5 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, 47,54 Pir(2, 5), 49,08 C(5), 162,27 C(2), 171,26 C(4, 6). Előállítás: **5.2.2.11** fejezet (82. oldal).

8.1.2.14 2,4,6-Trisz(dimetilamino)-5-nitrozopirimidin (148 kiindulási anyaga)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 30 °C): δ = 2,78 [s, 3H, $^x\text{Me}_2\text{N}$ (4)], 3,04 [s, 3H, $^y\text{Me}_2\text{N}$ (4)], 3,11 [s, 3H, $^x\text{Me}_2\text{N}$ (2)], 3,16 [s, 3H, $^y\text{Me}_2\text{N}$ (2)], 3,24-3,36 [br s, 3H, $^x\text{Me}_2\text{N}$ (6)], 3,36-3,50 [br s 3H, $^y\text{Me}_2\text{N}$ (6)]. MS (EI) 238 (M^+).Előállítás: **5.2.2.11** fejezet (82. oldal).

8.1.2.15 5-Acetilamino-2,4,6-trisz(dimetilamino)pirimidin (148, 40. ábra, 53. oldal)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 30 °C, TMS) δ = 1,37 (s, 3 H, $^x\text{CH}_3\text{CO-}$), 1,89 (s, 3 H, $^y\text{CH}_3\text{CO-}$), 2,90 [s, 12 H, $^y\text{NMe}_2$ (4, 6)], 2,94 [s, 12 H, $^x\text{NMe}_2$ (4, 6)], 3,01 [s, 6 H, $^y\text{NMe}_2$ (2)], 3,03 [s, 6 H, $^x\text{NMe}_2$ (2)], 8,16 (s, 1 H, $^x\text{HNCO}$), 8,54 (s, 1 H, $^y\text{HNCO}$).

$^{13}\text{C NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 30 °C, TMS): δ = 19,53 $^x\text{CH}_3\text{CO}$, 22,22 $^y\text{CH}_3\text{CO}$, 36,25 Me_2N (2), 36,28 Me_2N (2), 40,00 Me_2N (4,6), 90,37 ^yC (5), 92,43 ^xC (5), 158,02 C(2), 158,08 C(2), 163,72 C(4, 6), 163,81 C(4, 6), 168,14 CO, 172,37 CO. (A két izomer aránya: x:y = 1:4). MS (EI) 266 (M^+).Előállítás: **5.2.2.11** fejezet (82. oldal).

8.1.2.16 [5-Acetilamino-2,4,6-trisz(dimetilamino)pirimidinium]-tetrafluoroborát

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 30 °C, TMS): δ = 1,88 (s, 3H, CH_3CO), 3,18 [s, 6H, $^x\text{Me}_2\text{N}$ (4, 6)], 3,19 [s, 6H, $^y\text{Me}_2\text{N}$ (4, 6)], 3,30 [s, 6H, NMe_2 (2)], 5,79 [d, 1H, H-5], 9,00 [d, 1H, H-NCOCH_3].

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 30 °C): δ = 21,91 CH_3CO , 37,18 37,33 38,27, 38,29, [$^x\text{Me}_2\text{N}$ (4, 6), $^y\text{Me}_2\text{N}$ (4, 6), Me_2N (2), C(5)], 161,35 C(2), 165,78 C(4, 6), 168,65 H-NCOCH_3 . MS (EI) 266 (M^+).Előállítás: **5.2.2.11** fejezet (82. oldal).

8.1.3 Aminokinazolinok szintézise szilárd hordozón

8.1.3.1 163a/1-7, 163b/1-3 nitrogéntartalma, az ebből számított kapacitás és konverzió
(előállítás: **5.2.3.1** fejezet, 84. oldal)

	Kiindulási gyanta kapacitása (mmol/g)	Nitrogéntartalom (mmol/g)	Kapacitás (mmol/g)	Konverzió %
163a/1	0,78	1,31	0,65	96
163a/2	0,78	1,23	0,62	94
163a/3	0,78	1,31	0,66	97
163a/4	0,78	1,12	0,56	93
163a/5	0,78	1,31	0,66	95
163a/6	0,78	1,24	0,62	94
163a/7	0,78	1,22	0,61	96
163b/1	0,4	0,72	0,36	97
163b/2	0,4	0,62	0,31	95
163b/3	0,4	0,71	0,36	96

8.1.3.2 165/1-30 (46. ábra, 58. oldal) kromatográfiás és spektroszkópiás jellemzése (előállítás: 5.2.3.1-5.2.3.3 fejezet, 84. oldal)

[2-(n-Hexilamino)-6-klórkinazolinium-4(3H)-on]-trifluoracetát (165/1)

HPLC-MS: $M^+ = 279$ (EI); $k'_{(a)} = 5,43$.

[2-(2-Fenil-etilamino)-6-klórkinazolinium-4(3H)-on]-trifluoracetát (165/2)

^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz, TMS): $\delta = 2,87$ [t, 2H, $J=7,2$ Hz, $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{NH-}$], 3,58 [q, 2H, $J=6,9$ Hz, $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{NH-}$], 6,48 [br t, 1H, $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{NH-}$], 7,18-7,34 [m, 6H, $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{NH-}$, H(8)], 7,58 [dd, 1H, $J=8,7$ Hz és 2,6 Hz, H(7)], 7,80 [d, 1H, $J=2,6$ Hz, H(5)], 11,10 [br s, 1H, NH]. HPLC-MS: $M^+ = 299$ (EI).

[2-(n-Hexilamino)-7-klórkinazolinium-4(3H)-on]-trifluoracetát (165/3)

^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz, TMS): $\delta = 0,88$ [t, 3H, $J=6,8$ Hz, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH-}$] 1,20-1,38 [m, 6H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH-}$], 1,53 [p, 2H, $J=7,1$ Hz, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH-}$], 3,31 [q, 2H, $J=7,0$ Hz, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH-}$], 6,38 [br t, 1H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH-}$], 7,09 [dd, 1H, $J=8,4$ Hz and 2,0 Hz, H(6)], 7,24 [d, 1H, $J=2,0$ Hz, H(8)], 7,85 [d, 1H, $J=8,4$ Hz, H(5)], 10,86 [br s, 1H, NH]. HPLC-MS: $M^+ = 279$ (EI).

[2-(szek-Butilamino)-7-klórkinazolinium-4(3H)-on]-trifluoracetát (165/4)

^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz, TMS): $\delta = 0,90$ [t, 3H, $J=7,5$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH})\text{CH}_3$], 1,14 [d, 3H, $J=6,5$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH})\text{CH}_3$], 1,51 [p, 2H, $J=7,5$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH})\text{CH}_3$], 3,88-3,98 [m, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH})\text{CH}_3$], 6,75 [br d, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH})\text{CH}_3$], 7,07 [dd, 1H, $J=8,4$ Hz and 2,1 Hz, H(6)], 7,22 [d, 1H, $J=2,1$ Hz, H(8)], 7,84 [d, 1H, $J=8,4$ Hz, H(5)], 11,04 [br s, 1H, NH]. HPLC-MS: $M^+ = 251$ (EI).

*[2-Bisz(*n*-butilamino)-7-klórkinazolinium-4(3*H*)-on]-trifluoracetát (165/5)*

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz, TMS): δ = 0,91 [t, 6H, *J*=7,3 Hz, (CH₃CH₂CH₂CH₂)₂N-], 1,26-1,36 [m, 4H, (CH₃CH₂CH₂CH₂)₂N-], 1,48-1,58 [m, 4H, (CH₃CH₂CH₂CH₂)₂N-], 3,50 [t, 4H, *J*=7,5 Hz, (CH₃CH₂CH₂CH₂)₂N-], 7,06 [br, dd, 1H, H(6)], 7,19 [br d, 1H, H(8)], 7,85 [d, 1H, *J*=8,4 Hz, H(5)], 11,14 [br s, 1H, NH]. HPLC-MS: M⁺ = 307 (EI).

*[2-[*N*-Metil(fenilamino)]-7-klórkinazolinium-4(3*H*)-on]-trifluoracetát (165/6)*

HPLC-MS: M⁺ = 285 (EI); k'_(a) = 3,15.

*[6-Bróm-2-[bisz(*n*-butil)amino]kinazolinium-4(3*H*)-on]-trifluoracetát (165/7)*

¹H NMR (DMSO-*d*₆, TMS): δ = 0,91 [t, 6H, *J*=7,3 Hz, (CH₃CH₂CH₂CH₂)₂N-], 1,24-1,36 [m, 4H, (CH₃CH₂CH₂CH₂)₂N-], 1,47-1,58 [m, 4H, (CH₃CH₂CH₂CH₂)₂N-], 3,50 [t, 4H, *J*=7,4 Hz, (CH₃CH₂CH₂CH₂)₂N-], 7,14 [br d, 1H, *J*=8,8 Hz, H(8)], 7,65 [dd, 1H, *J*=8,8 Hz és 2,5 Hz, H(7)], 7,93 [d, 1H, *J*=2,5 Hz, H(5)], 11,21 [br s, 1H, NH]. HPLC-MS: M⁺ = 351 (EI).

*[2-(*N*-izopropil-etilamino)-6-klórkinazolinium-4(3*H*)-on]-trifluoracetát (165/8)*

HPLC-MS: M⁺ = 265 (EI); k'_(a) = .2,92.

*[2-Diizopropilamino-6-klórkinazolinium-4(3*H*)-on]-trifluoracetát (165/9)*

HPLC-MS: M⁺ = 279 (EI); k'_(a) = 3,45.

*[6-Klór-2-(piperidin-1-il)kinazolinium-4(3*H*)-on]-trifluoracetát (165/10)*

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz, 30 °C, TMS): δ = 1,54-1,68 [m, 6H, Pip-H(3), Pip-H(4), Pip-H(5)], 3,64-3,72 [m, 4H, Pip-H(2, 6)], 7,45 [d, 1H, *J*=8,7 Hz, H(8)], 7,69 [dd, 1H, *J*=8,7 Hz és 2,6 Hz, H(7)], 7,87 [d, 1H, *J*=2,6 Hz, H(5)]. ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz, 30 °C, TMS) 23,33 Pip-C(3, 5), 24,93 Pip-C(4), 46,59 Pip-C(2, 6), 117,06 C(4a), 122,81 C(8), 125,09 C(5), 127,25 C(6), 134,74 C(7), 143,4 C(8a), 149,9 C(2), 161,54 C(4). HPLC-MS: M⁺ = 263 (EI).

*[6-Bróm-2-(piperidin-1-il)kinazolinium-4(3*H*)-on]-trifluoracetát (165/11)*

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz, TMS): δ = 1,50-1,66 [m, 6H, Pip-H(3), Pip-H(4), Pip-H(5)], 3,60-3,70 [m, 4H, Pip-H(2), Pip-H(6)], 7,29 [br d, 1H, H(8)], 7,68 [dd, 1H, *J*=8,8 Hz és 2,5 Hz, H(7)], 7,94 [d, 1H, *J*=2,5 Hz, H(5)], 11,39 [br s, 1H, NH]. HPLC-MS: M⁺ = 308 (EI).

*[6-Jód-2-(piperidin-1-il)kinazolinium-4(3*H*)-on]-trifluoracetát (165/12)*

HPLC-MS: M⁺ = 355 (EI); k'_(a) = 3,65.

*[7-Klór-2-(piperidin-1-il)kinazolinium-4(3*H*)-on]-trifluoracetát (165/13)*

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz, 30 °C, TMS): δ = 1,50-1,70 [m, 6H, Pip-H(3, 4, 5)], 3,62-3,76 [m, 4H, Pip-H(2, 6)], 7,25 [dd, 1H, *J*=8,5 Hz és 2,0 Hz, H(6)], 7,44 [d, 1H, *J*=2,0 Hz, H(8)], 7,95 [d, 1H, *J*=8,5 Hz, H(5)], 11,60 [br s, 1H, NH]; ¹³C (DMSO-*d*₆, 125 MHz, 30 °C, TMS) 23,44 Pip-C(4), 25,01 Pip-

C(3, 5), 46,53 Pip-C(2, 6), 114,76 C(4a), 120,47 C(8), 123,23 C(6), 128,20 C(5), 139,37 C(7), 146,73 C(8), 150,32 C(2), 161,85 C(4). HPLC-MS: $M^+ = 263$ (EI).

[2-[4-Etiloxikarbonil(piperidin-1-il)]-7-klórkinazolinium-4(3H)-on]-trifluoracetát (165/14)

^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz, 30 °C, TMS) $\delta = 1,19$ (t, 3H, $J=7,1$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}-$), 1,55-1,65 [br m, 2H, Pip-H(3, 5)], 1,87-1,95 [br m, 2H, Pip-H(3, 5)], 2,62-2,71 [br m, 1H, Pip-H(4)], 3,10-3,20 [br m, Pip-H(2, 6)], 4,08 (q, 2H, $J=7,1$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}-$), 4,21-4,30 [m, 2H, Pip-H(2, 6)], 7,18 [dd, 1H, $J=8,5$ Hz, 2,0 Hz, H(6)], 7,34 [d, 1H, $J=2$ Hz, H(8)] 7,90 [d, 1H, $J=8,5$ Hz, H(5)]. ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz, 30 °C, TMS): $\delta = 14,00$ $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}-$, 27,24 Pip-C(3, 5), 39-40 [DMSO, Pip-C(4)], 44,36 Pip-C(2), 59,94 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}-$, 115,33 C(4a), 122,09 C(8), 122,58 C(6), 127,98 C(5), 139,00 C(7), 149,2 (C(8a), 151,03 C(2), 162,37 C(4), 173,70 COOEt; HPLC-MS: $M^+ = 335$ (EI).

[7-Klór-2-(2-metilpiperidin-1-il)kinazolinium-4(3H)-on]-trifluoracetát (165/15)

^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz, TMS) δ 1,16 [d, 3H, $J=6,8$ Hz, Pip-HC(2) CH_3], 1,35-1,73 [m, 6H, Pip-H(3), Pip-H(4), Pip-H(5)], 2,98 [td, 1H, $J=13,2$ Hz és 2,8 Hz, Pip-H_{ax}(6)], 4,22 [dm, 1H, $J=12,7$ Hz, Pip-H_{eq}(6)], 4,70-4,80 [m, 1H, Pip-H(2)], 7,09 [dd, 1H, $J=8,4$ Hz és 2,0 Hz, H(6)], 7,28 [d, 1H, $J=2,0$ Hz, H(8)], 7,86 [d, 1H, $J=8,4$ Hz, H(5)], 11,25 [br s, 1H, NH]. HPLC-MS: $M^+ = 277$ (EI).

[2-(2,6-Dimetilpiperidin-1-il)-7-klórkinazolinium-4(3H)-on]-trifluoracetát (165/16)

HPLC-MS: $M^+ = 291$ (EI); $k'_{(a)} = 2,94$.

[2-(n-Hexilamino)kinazolinium-4(3H)-on]-trifluoracetát (165/17)

HPLC-MS: $M^+ = 245$ (EI); $k'_{(a)} = 4,36$.

[2-Bisz(n-butilamino)- kinazolinium-4(3H)-on]-trifluoracetát (165/18)

HPLC-MS: $M^+ = 273$ (EI); $k'_{(a)} = 4,23$.

[2-4-Etiloxikarbonil(piperidin-1-il)kinazolinium]-4(3H)-on]-trifluoracetát (165/19)

^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz, 30 °C, TMS): $\delta = 1,19$ (t, 3H, $J=7$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-$), 1,60-1,72 [m, 2H, Pip-H_{ax}(3, 5)], 1,89-1,99 [m, 4H, Pip-H_{ek}(3, 5)], 2,67-2,77 [m, 1H Pip-H(4)], 3,08-3,14 [m, 2H, Pip-H_{ax}(2, 6)], 4,09 (q, 2H, $J=7$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-$), 4,18-4,28 [m, Pip-H_{ek}(2, 6)], 7,28 [dd, 1H, $J=8$ Hz, 1 Hz, H(6)] 7,44 [d, 1H, $J=8$ Hz, H(8)] 7,70 [dd, 1H, $J=8$ Hz, 1,6 Hz, H(7)], 7,96 [dd, 1H, $J=8$ Hz, 1,6 Hz, H(5)]. ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz, 30 °C, TMS): $\delta = 13,99$ $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}-$, 27,15 Pip-H(3, 5), 38,8-40 (DMSO) Pip-C(4), 44,98 Pip-C(2, 6), 59,97 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}-$, 116,07 C(4a), 120,92 C(8), 123,51 C(6), 126,16 C(5), 134,85 C(7), 144,4 C(8a), 150,11 C(2), 162,49 C(4), 173,6 COOEt; (HPLC-MS: $M^+ = 301$ (EI).

[2-(4-Metilpiperidin-1-il)kinazolinium-4(3H)-on]-trifluoracetát (165/20)

^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz, 30 °C, TMS): $\delta = 0,94$ (d, 3H, CH_3 , $J=6$ Hz), 1,19-1,32 [m, 2H, Pip-H_{ax}(3, 5)], 1,68-1,81 [m, 3H, Pip-H_{ek}(3, 5), Pip-H(4)], 3,11-3,23 [m, 2H, Pip-H_{ax}(2, 6)], 4,27-4,37 [m,

2H, Pip-H_{ek}(2, 6), 7,26-7,40 [m, 1H, H(5)], 7,56-7,63 [m, 1H, H(7)], 7,75-7,82 [m, 1H, H(8)], 7,97-8,02 [m, 1H, H(6)]; ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz, 30 °C, TMS): δ = 21,18 Pip-Me, 29,54 Pip-C(4), 32,93 Pip-C(3, 5), 46,61 Pip-C(2, 6), 115,32 C(4a), 118,86 C(8), 124,42 C(6), 126,43 C(5), 135,48 C(7), 141,55 C(8a), 149,26 C(2), 161,62 C(4); (HPLC-MS: M⁺ = 243 (EI).

[2-(n-Hexilamino)-6-metilkinazolinium-4(3H)-on]-trifluoracetát (165/21)

¹H NMR(DMSO-*d*₆, 500 MHz, 30 °C, TMS): δ = 0,88 [t, 3H, *J*=7 Hz, CH₃(CH₂)₃CH₂CH₂NH-], 1,26-1,40 [m, 6H, CH₃(CH₂)₃CH₂CH₂NH-], 1,60 [pentett, 2H, *J*=7 Hz, CH₃(CH₂)₃CH₂CH₂NH-], 2,38 [Me-C(6)], 3,36-3,46 [m, 2H, CH₃(CH₂)₃CH₂CH₂NH-], 7,34-7,48 [br s, 1H, H(8)], 7,59 [dd, 1H, *J*=8,5 Hz, 2,0 Hz, H(7)], 7,79 [d, 1H, *J*=2,0 Hz, H(5)]. ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz, 30 °C, TMS): δ = 13,03 CH₃(CH₂)₃CH₂CH₂NH-, 19,52 Me-C(6), 21,20, 24,92, 30,00 CH₃(CH₂)₃CH₂CH₂NH-, 27,27 CH₃(CH₂)₃CH₂CH₂NH-, 40,55 CH₃(CH₂)₃CH₂CH₂NH-, 114,75 C(4a), 117,37 C(8), 125,41 C(5), 133,21 C(6), 135,80 C(7), 137,77 C(8a), 149,05 C(2), 158,59 C(4). HPLC-MS: M⁺ = 259 (EI).

[2-[Bisz(n-pentil)amino]-6-metilkinazolinium-4(3H)-on]-trifluoracetát (165/22)

HPLC-MS: M⁺ = 315 (EI); k'_(a) = 8,18.

[2-(Piperidin-1-il)-6-metilkinazolinium-4(3H)-on]-trifluoracetát (165/23)

HPLC-MS: M⁺ = 243 (EI); k'_(a) = 2,95.

[2-(Pirrolidin-1-il)-6-metilkinazolinium-4(3H)-on]-trifluoracetát (165/24)

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz, 30 °C, TMS) δ = 1,95-2,05 [m, 4H, Pir-H(3, 4)], 2,38 (s, 3H, Me), 3,58-3,68 [m, 4H, Pir-H(2, 5)], 7,54 [d, 1H, *J*=8 Hz, H(8)], 7,60 [dd, 1H, *J*=8 Hz és 2,5 Hz, H(7)], 7,80 [d, 1H, *J*=2,5 Hz, H(5)]. ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz, 30 °C, TMS) δ = 20,27 CH₃, 24,64 Pir-C(3, 4), 48,36 Pir-C(2, 5), 114,83 C(4a), 118,11 C(8), 126,08 C(5), 133,80 C(6), 136,62 C(7), 138,84 C(8a), 147,51 C(2), 160,91 C(4); HPLC-MS: M⁺ = 229 (EI).

[2-(n-Hexilamino)-6,7-dimetoxi-kinazolinium-4(3H)-on]-trifluoracetát (165/25)

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz, 30 °C, TMS) δ = 0,8-0,95 (t, 3H, *J*=7Hz, CH₃(CH₂)₃CH₂CH₂NH-), 1,15-1,45 (m, 6H, CH₃(CH₂)₃CH₂CH₂NH-), 1,55-1,65 (m, 2H, CH₃(CH₂)₃CH₂CH₂NH-), 3,2-3,5 (m, 2H, CH₃(CH₂)₃CH₂CH₂NH-), 3,80 [s, 3H, MeO(6)], 3,86 [s, 3H, MeO(7)], 6,90 [br s, 1H, H(8)], 7,27 [br s, 1H, H(5)], δ HPLC-MS: M⁺ = 305 (EI).

[2-Bisz(n-butyl)amino-6,7-dimetoxikinazolinium-4(3H)-on]-trifluoracetát (165/26)

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz, 30 °C, TMS) δ 0,92 [t, 6H, *J*=7,5 Hz, (CH₃CH₂CH₂CH₂)₂N-], 1,27-1,40 [m, 4H, (CH₃CH₂CH₂CH₂)₂N-], 1,52-1,63 [m, 4H, (CH₃CH₂CH₂CH₂)₂N-], 3,52-3,62 [t, 4H, *J*=7,5 Hz, (CH₃CH₂CH₂CH₂)₂N-], 3,83 [s, 3H, MeO(6)], 3,89 [s, 3H, MeO(7)], 7,09 [br s, 1H, H(8)], 7,32 [br s, 1H, H(5)]; HPLC-MS: M⁺ = 333 (EI).

[2-(4-Metilpiperidin-1-il)-6,7-dimetoxikinazolinium-4(3H)-on]-trifluoracetát (165/27)

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz, 30 °C, TMS): δ = 0,94 (d, 6,5 Hz, Me), 1,15-1,28 [m, 2H, Pip-H(3, 5)], 1,62-1,78 [m, 3H, Pip-H(3, 4, 5)], 3,03-3,16 [m, 2H, Pip-H(2, 6)], 3,83 [s, 3H, MeO(6)], 3,88 [s, 3H, MeO(7)], 4,26 [d, 2H, J=13,5 Hz, Pip-H(2, 6)], 7,06 [s, 1H, H(8)], 7,33 [s, 1H, H(5)]. ¹³C (DMSO-*d*₆, 125 MHz, 30 °C, TMS): δ = 21,30 Pip-Me, 29,72 Pip-C(4), 32,96 Pip-C(3), 46,21 Pip-C(2,6), 55,74 MeO(6), 55,96 MeO(7), 101,85 C(8), 105,95 C(5), 107,78 C(4a), 139,20 C(8a), 146,50 C(6), 149,19 C(2), 155,30 C(7), 161,31 C(4); HPLC-MS: M⁺ = 303 (EI).

[2-(2-Feniletilamino)-7-klórkinazolinium-4(3H)-on]-trifluoracetát (165/28)

HPLC-MS: M⁺ = 299 (EI); k'_(a) = 4,55.

[2-Dimetilamino-6-metilkinazolinium-4(3H)-on]-trifluoracetát (165/29)

¹H NMR(DMSO-*d*₆, 500 MHz, 30 °C, TMS): δ = 2,39 [s, 3H, Me-C(6)], 3,24 (s, 6H, Me₂N), 7,59 [d, 1H, J=8,4 Hz, H(8)], 7,63 [dd, 1H, J=8,4 Hz, 2,0 Hz, H(7)], 7,81 [d, 1H, J=2,0 Hz, H(5)]. ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz, 30 °C, TMS): δ = 20,29 Me-C(6), 39,20 Me₂N, 114,57 C(4a), 117,88 C(8), 126,06 C(5), 134,48 C(6), 136,87 C(7), 137,89 C(8a), 149,90 C(2), 160,87 C(4). HPLC-MS: M⁺ = 203 (EI).

[2-Dimetilamino-6,7-dimetoxikinazolinium-4(3H)-on]-trifluoracetát (165/30)

HPLC-MS: M⁺ = 249 (EI); k'_(a) = 2,57.

8.1.3.3 6-Hidroxi-2,4(1H, 3H)-kinazolindion (167a)

MS: M⁺ = 178 (EI).

Előállítás: **5.2.3.4.1** fejezet (85. oldal).

8.1.3.4 6-Acetoxi-2,4(1H, 3H)-kinazolindion (168a)

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz, TMS) δ 2,28 (s, 3H, CH₃), 7,20 [d, 1H, J=8,7 Hz, H(8)], 7,42 [dd, 1H, J=8,7 Hz és 2,7 Hz, H(7)], 7,61 [d, 1H, J=2,7 Hz, H(5)], MS (EI) 220 (M⁺). Előállítás: **5.2.3.4.1** fejezet (85. oldal).

8.1.3.5 6-Acetoxi-2,4-diklórkinazolin (169a)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, TMS): δ = 2,40 (s, 3H, CH₃), 7,74 [dd, 1H, J=9,3 Hz és 2,4 Hz, H(7)], 8,00 [d, 1H, J=2,4 Hz, H(5)], 8,03 [d, 1H, J=9.3 Hz, H(8)]; MS (EI) 256 (M⁺). Előállítás: **5.2.3.4.1** fejezet (85. oldal).

8.1.3.6 6-Hidroxi-2,4-diklórkinazolin (170a)

^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz, TMS): δ = 7,42 [d, 1H, J =2,4 Hz, H(5)], 7,69 [dd, 1H, J =9,3 Hz és 2,4 Hz, H(7)], 7,93 [d, 1H, J =9,3 Hz, H(8)], 10,96 (s, 1H, OH). MS (EI) 214 (M^+).
Előállítás: 5.2.3.4.1 fejezet (85. oldal).

8.1.3.7 2,4-Diklór-6-(tetrahidropirán-2-iloxi)kinazolin (171)

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz, TMS) δ = 1,58-1,84 [m, 3H, THP-H(3), THP-H(4), THP-H(5)], 1,91-2,13 [m, 3H, THP-H(3), THP-H(4), THP-H(5)], 3,64-3,74 [m, 1H, THP-H(6)], 3,80-3,92 [m, 1H, THP-H(6)], 5,65 (t, 1H, J =3,3 Hz, THP-H(2)], 7,71 [dd, 1H, J =9,0 Hz és 2,7 Hz, H(7)], 7,76 [d, 1H, J =2,7 Hz, H(5)], 7,92 [d, 1H, J =9,0 Hz, H(8)]. MS (EI): 298 (M^+). Előállítás: 5.2.3.4.1 fejezet (85. oldal).

8.1.3.8 174/1-5 (48. ábra, 65. oldal) kromatográfiás és spektroszkópiás jellemzése (előállítás: 5.2.3.4.2 fejezet, 87. oldal)

[6-Hidroxi-2-(piperidin-1-ilkinazolinium)-4(3H)-on]-trifluoracetát (174/1)

^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz, TMS): δ = 1,50-1,78 [br m, 6H, Pip-H(3), Pip-H(4), Pip-H(5)], 3,58-3,70 [br m, 4H, PipH(2), Pip-H(6)], 7,21 [dd, 1H, J =8,9 Hz és 2,6 Hz, H(7)], 7,28 [d, 1H, J =2,6 Hz, H(5)], 7,40 [d, 1H, J =8,9 Hz, H(8)], 9,94 (br s, 1H, OH). HPLC-MS: M^+ = 245 (EI).

[6-Hidroxi-2-(morfolin-4-il)kinazolinium-4(3H)-on]-trifluoracetát (174/2)

^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz, TMS): δ = 3,69-3,84 (br m, 8H, Morf-H(2), Morf-H(3), Morf-H(5), Morf-H(6)), 7,29 [dd, 1H, J =9,0 Hz és 3,0 Hz, H(7)], 7,34 [d, 1H, J =3,0 Hz, H(5)], 7,81 [d, 1H, J =9,0 Hz, H(8)], 10,20 (br s, 1H, OH). HPLC-MS: M^+ = 247 (EI).

*[6-Hidroxi-2-bisz(*n*-butil)aminokinazolinium-4(3H)-on]-trifluoracetát (174/3)*

HPLC-MS: M^+ = 289 (EI).

*[2-(*n*-Hexilamino)-6-hidroxikinazolinium-4(3H)-on]-trifluoracetát (174/4)*

HPLC-MS: M^+ = 261 (EI).

*[6-Hidroxi-2-(*N*-metil-fenilamino)kinazolinium-4(3H)-on]-trifluoracetát (174/5)*

HPLC-MS: M^+ = 267 (EI).

8.1.3.9 177/1-4 (48. ábra, 65. oldal) kromatográfiás és spektroszkópiás jellemzése (előállítás: 5.2.3.4.3 fejezet, 88. oldal)

[6-(Metoxi)-2-(piperidin-1-il)kinazolinium-4(3H)-on]-trifluoracetát (177/1)

¹H NMR (MeOH-*d*₄, 500 MHz, TMS): δ = 1,70-1,85 [br m, 6H, Pip-H(3), Pip-H(4), Pip-H(5)], 3,70-3,80 (br m, 4H, Pip-H(2), Pip-H(6)), 3,89 (s, 3H, MeO), 7,41 [dd, 1H, *J*=9,0 Hz és 2,7 Hz, H(7)], 7,50-7,56 [m, 2H, H(5), H(8)]. HPLC-MS: M⁺ = 259 (EI).

[6-(Etoxi)-2-(piperidin-1-il)kinazolinium-4(3H)-on]-trifluoracetát (177/2)

¹H NMR (DMSO-*d*₆, TMS): δ = 1,34 (t, 3H, *J*=6,9 Hz, CH₃CH₂O-), 1,48-1,66 (br m, 6H, Pip-H(3), Pip-H(4), Pip-H(5)), 3,49-3,60 [br m, 4H, Pip-H(2), Pip-H(6)], 4,05 (q, 2H, *J*=6,9 Hz, CH₃CH₂O-), 7,15-7,34 [m, 3H, H(5), H(7), H(8)], 11,23 (s, 1H, NH). HPLC-MS: M⁺ = 273 (EI).

[6-(Izopropoxi)-2-(piperidin-1-il)kinazolinium-4(3H)-on]-trifluoracetát (177/3)

¹H NMR (DMSO-*d*₆, TMS): δ = 1,28 [d, 6H, *J*=6,0 Hz, CH₃(CH-)₂CH₃], 1,46-1,68 [br m, 6H, Pip-H(3), Pip-H(4), Pip-H(5)], 3,50-3,62 [br m, 4H, Pip-H(2), Pip-H(6)], 4,54-4,68 [m, 1H, CH₃(CH-)₂CH₃], 7,11-7,34 [m, 3H, H(5), H(7), H(8)], 11,22 (s, 1H, NH). HPLC-MS: M⁺ = 287 (EI);

[6-(2-Metilbutil)-2-(piperidin-1-il)kinazolinium-4(3H)-on]-trifluoracetát (177/4)

¹H NMR (MeOH-*d*₄, 500 MHz, TMS) δ = 0,98 [t, 3H, *J*=7,2 Hz, CH₃CH₂CH(CH₃)CH₂-], 1,04 [d, 3H, *J*=6,6 Hz, CH₃CH₂CH(CH₃)CH₂-], 1,22-1,36 (m, 1H, CH₃CH₂CH(CH₃)CH₂-], 1,52-1,97 [m, 8H, CH₃CH₂CH(CH₃)CH₂-, Pip-H(3), Pip-H(4), Pip-H(5)], 3,60-3,74 [m, 4H, Pip-H(2), Pip-H(6)], 3,76-3,92 [m, 2H, CH₃CH₂CH(CH₃)CH₂-], 7,24 [dd, 1H, *J*=9,0 Hz és 3,0 Hz, H(7)], 7,35 [d, 1H, *J*=9,0 Hz, H(8)], 7,46 [d, 1H, *J*=3,0 Hz, H(5)]. HPLC-MS: M⁺ = 315 (EI).

8.1.3.10 178 nitrogéntartalma és az ebből számított konverziók (49. ábra, 67. oldal) (előállítás: 5.2.3.5.1 fejezet, 89. oldal).

	Nitrogéntartalom mmol/g	Kapacitás mmol /g	Konverzió %
178a/1	1,93	0,63	98
178a/2	1,84	0,60	98
178a/3	1,96	0,64	99
178b/1	1,05	0,35	97
178b/2	0,92	0,31	99
178b/3	1,05	0,35	97

8.1.3.11 4-(*terc*-Butoxi)-7-klór-2-(piperidin-1-il)-kinazolin (181)

MS (EI) 319 M^+ $k'_{(a)} = 8,72$. Előállítás: 5.2.3.5.2 fejezet, 89. oldal

8.1.3.12 180a/1-3 és 180b/1-6 (49. ábra, 67. oldal) kromatográfiás és spektroszkópiás jellemzése (előállítás: 5.2.3.5 fejezet, 89. oldal)

6-(2-Feniletilamino)-2-(piperidin-1-il)-4(3H)-kinazolon (180a/1)

1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz, TMS): $\delta = 1,62$ -1,70 [m, 6H, Pip-H(3), Pip-H(4), Pip-H(5)], 2,87 [t, 2H, $J=7,5$ Hz, $PhCH_2CH_2NH$ -], 3,33 [t, 2H, $J=7,5$ Hz, $PhCH_2CH_2NH$ -], 3,66-3,74 [m, 4H, Pip-H(2), Pip-H(6)], 7,07 [br d, 1H, H(5)], 7,20 [dd, 1H, $J=9,0$ Hz és 2,4 Hz, H(7)], 7,18-7,34 [m, 5H, $PhCH_2CH_2NH$ -], 7,59 [d, 1H, $J=9,0$ Hz, H(8)], 11,98 [br s, 1H, NH]. HPLC-MS: $M^+ = 348$ (EI).

6-[Bisz(*n*-butil)amino]-2-(piperidin-1-il)-4(3H)-kinazolon (180a/2)

1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz, TMS): $\delta = 0,91$ [t, 6H, $J=7,3$ Hz, $(CH_3CH_2CH_2CH_2)_2N$ -] 1,28-1,38 [m, 4H, $(CH_3CH_2CH_2CH_2)_2N$ -], 1,45-1,65 [m, 10H, $(CH_3CH_2CH_2CH_2)_2N$ -, Pip-H(3), Pip-H(4), Pip-H(5)], 3,27 [t, 4H, $J=7,5$ Hz, $(CH_3CH_2CH_2CH_2)_2N$ -], 3,48-3,58 [m, 4H, Pip-H(2), Pip-H(6)], 7,04 [br d, 1H, $J=2,9$ Hz, H(5)], 7,11 [br dd, 1H, $J=8,8$ Hz és 2,9 Hz, H(7)], 7,22 [d, 1H, $J=8,8$ Hz, H(8)], 11,15 [br s, 1H, NH]. HPLC-MS: $M^+ = 356$ (EI).

6-(*n*-Hexilamino)-2-(piperidin-1-il)-4(3H)-kinazolon (180a/3)

1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz, TMS): $\delta = 0,88$ [t, 3H, $J=6,9$ Hz, $CH_3(CH_2)_3CH_2CH_2NH$ -] 1,25-1,42 [m, 6H, $CH_3(CH_2)_3CH_2CH_2NH$ -], 1,52-1,62 [m, 2H, $CH_3(CH_2)_3CH_2CH_2NH$ -], 1,62-1,70 [m, 6H, Pip-H(3), Pip-H(4), Pip-H(5)], 3,07 [q, 2H, $J=7,3$ Hz, $CH_3(CH_2)_3CH_2CH_2NH$ -], 3,55-3,65 [m, 4H, Pip-H(2), Pip-H(6)], 7,09 [br d, 1H, H(5)], 7,21 [br dd, H(7)], 7,55 [d, 1H, $J=8,9$ Hz, H(8)], 11,85 [br s, 1H, NH]. HPLC-MS: $M^+ = 328$ (EI).

7-(Benzilamino)-2-(piperidin-1-il)-4(3H)-kinazolon (180b/1)

1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz, TMS): $\delta = 1,45$ -1,62 [m, 6H, Pip-H(3), Pip-H(4), Pip-H(5)], 3,35 [d, 2H, $J=6,0$ Hz, $PhCH_2NH$ -], 3,46-3,60 [m, 4H, Pip-H(2), Pip-H(6)], 6,17 [br d, 1H, H(8)], 6,52 [dd, 1H, $J=8,7$ Hz és 2,3 Hz, H(6)], 6,92 [t, 1H, $J=6,0$ Hz, $PhCH_2NH$ -], 7,20-7,26 [m, 1H, $PhCH_2NH$ -], 7,30-7,38 [m, 4H, $PhCH_2NH$ -], 7,58 [d, 1H, $J=8,7$ Hz, H(5)], 10,71 [br s, 1H, NH]. HPLC-MS: $M^+ = 334$ (EI).

7-[Bisz(*n*-butil)amino]-2-(piperidin-1-il)-4(3H)-kinazolon (180b/2)

1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz, TMS): $\delta = 0,93$ [t, 6H, $J=7,3$ Hz, $(CH_3CH_2CH_2CH_2)_2N$ -] 1,28-1,38 [m, 4H, $(CH_3CH_2CH_2CH_2)_2N$ -], 1,48-1,64 [m, 10H, $(CH_3CH_2CH_2CH_2)_2N$ -, Pip-H(3), Pip-H(4), Pip-H(5)], 3,33 [t, 4H, $J=7,5$ Hz, $(CH_3CH_2CH_2CH_2)_2N$ -], 3,56-3,64 [m, 4H, Pip-H(2), Pip-H(6)], 6,38 [br d, 1H, H(8)], 6,59 [dd, 1H, $J=9,0$ Hz és 2,4 Hz, H(6)], 7,66 [d, 1H, $J=9,0$ Hz, H(5)], 10,88 [br s, 1H, NH]. HPLC-MS: $M^+ = 356$ (EI).

7-[N-Metil(fenilamino)]-2-(piperidin-1-il)-4(3H)-kinazolon (180b/3)

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz, TMS): δ = 1,40-1,70 [m, 6H, Pip-H(3), Pip-H(4), Pip-H(5)], 3,32 [s, 3H, PhNCH₃], 3,42-3,64 [m, 4H, Pip-H(2), Pip-H(6)], 6,45 [d, 1H, *J*=2,3 Hz, H(8)], 6,53 [dd, 1H, *J*=8,7 Hz és 2,3 Hz, H(6)], 7,18-7,30 [m, 3H, PhNCH₃], 7,40-7,48 [m, 2H, PhNCH₃], 7,65 [d, 1H, *J*=8,7 Hz, H(5)], 10,88 [br s, 1H, NH]. HPLC-MS: M⁺ = 334 (EI).

7-(N,N-Difenilamino)-2-(piperidin-1-il)-4(3H)-kinazolon (180b/4)

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz, TMS): δ = 1,50-1,64 [m, 6H, Pip-H(3), Pip-H(4), Pip-H(5)], 3,54-3,62 [m, 4H, Pip-H(2), Pip-H(6)], 6,66 [dd, 1H, *J*=8,8 Hz és 2,1 Hz, H(6)], 6,68 [br d, 1H, H(8)], 7,16-7,26 [m, 6H, Ph₂N-], 7,38-7,46 [m, 4H, Ph₂N-], 7,75 [d, 1H, *J*=8,8 Hz, H(5)], 11,14 [br s, 1H, NH]. HPLC-MS: M⁺ = 396 (EI).

7-(n-Hexilamino)-2-(piperidin-1-il)-4(3H)-kinazolon (180b/5)

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz, TMS): δ = 0,88 [t, 3H, *J*=6,7 Hz, CH₃(CH₂)₃CH₂CH₂NH-] 1,22-1,42 [m, 6H, CH₃(CH₂)₃CH₂CH₂NH-], 1,46-1,64 [m, 8H, CH₃(CH₂)₃CH₂CH₂NH-, Pip-H(3), Pip-H(4), Pip-H(5)], 3,05 [q, 2H, *J*=6,9 Hz, CH₃(CH₂)₃CH₂CH₂NH-], 3,50-3,60 [m, 4H, Pip-H(2), Pip-H(6)], 6,19 [br d, 1H, H(8)], 6,26 [t, 1H, *J*=5,3 Hz, CH₃(CH₂)₃CH₂CH₂NH-], 6,43 [dd, 1H, *J*=8,7 Hz és 2,3 Hz, H(6)], 7,55 [d, 1H, *J*=8,7 Hz, H(5)], 10,63 [br s, 1H, NH]. HPLC-MS: M⁺ = 328 (EI).

7-(n-Hexilamino)-2-(piperidin-1-il)-4(3H)-kinazolon (180b/6)

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz, TMS): δ = 1,46-1,66 [m, 6H, Pip-H(3), Pip-H(4), Pip-H(5)], 2,86 [t, 2H, *J*=7,4 Hz, PhCH₂CH₂NH-], 3,33 [q, 2H, *J*=7,0 Hz, PhCH₂CH₂NH-], 3,50-3,60 [m, 4H, Pip-H(2), Pip-H(6)], 6,24 [d, 1H, *J*=2,3 Hz, H(8)], 6,37 [t, 1H, *J*=5,5 Hz, PhCH₂CH₂NH-], 6,45 [dd, 1H, *J*=8,7 Hz és 2,3 Hz, H(6)], 7,16-7,34 [m, 5H, PhCH₂CH₂NH-], 7,57 [d, 1H, *J*=8,7 Hz, H(5)], 10,65 [br s, 1H, NHCO]. HPLC-MS: M⁺ = 348 (EI).

8.1.3.13 2-(Piperidin-1-il)-4(3H)-kinazolon („dehalogénezett melléktermék”)

HPLC-MS: 229 M⁺ (EI); k_(b) = 1,1. Előállítás: **5.2.3.5** fejezet (**89.** oldal).

8.1.3.14 „Diarilezett melléktermékek”

6-[Hexil-(2-(piperidin-1-il)-4(3H)-kinazolon-6-il)amino]-2-(piperidin-1-il)-4(3H)-kinazolon

HPLC-MS: M⁺ = 555.

7-[Benzil-(2-(piperidin-1-il)-4(3H)-kinazolon-7-il)amino]-2-(piperidin-1-il)-4(3H)-kinazolon

HPLC-MS: M⁺ = 561.

Előállítás: **5.2.3.5** fejezet (**89.** oldal).

**8.1.3.15 183/1-8 (51. ábra, 70. oldal) kromatográfiás és spektroszkópiás jellemzése (előállítás:
5.2.3.6 fejezet, 91. oldal)**

6-Klór-4-metoxi-2-(piperidin-1-il)kinazolin (183/1)

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz, 30 °C, TMS): δ = 1,50-1,66 [br m, 6H Pip-H(3, 4, 5)], 3,75-3,85 [br m, 6H Pip-H(2, 6)], 3,99 (s, 3H, MeO), 7,31 (d, 1H, $J=9$ Hz, H(8)), 7,39 [dd, 1H, $J=9$ Hz, H(7)], 7,76 [d, 1H, $J=2,7$ Hz, H(5)]. ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz, 30 °C, TMS) δ 24,90 Pip-C(4), 25,9 Pip-C(3), 45,00 Pip-C(2), 53,69 MeO, 111,73 C(4a), 122,74 C(5), 126,00 C(6), 126,38 C(8), 133,84 C(7), 152,19 C(8a), 158,50 C(2), 166,37 C(4). HPLC-MS: M^+ = 277 (EI);

4-Etoxi-6-klór-2-(piperidin-1-il)kinazolin (183/2)

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, 30 °C, TMS): δ = 1,40 (t, 3H, $J=7,2$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-$), 1,50-1,67 [br m, 6H, Pip-H(3, 4, 5)], 3,76-3,83 [m, 4H, Pip-H(2, 6)], 4,45 (q, 2H, $J=7,2$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-$), 7,30 [d, 1H, $J=9$ Hz, H(8)], 7,39 [dd, 1H, $J=9$ Hz, 2,4 Hz, H(7)], 7,78 [d, $J=2,4$ Hz, H(5)], ^{13}C NMR (CDCl_3 , 300 MHz, 30 °C, TMS) δ 14,25 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-$, 24,93 Pip-C(4), 25,89 Pip-C(3), 45,01 Pip-C(2), 62,46 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-$, 111,85 C(4a), 122,81 C(5), 125,94 C(6), 126,36 C(8), 133,77 C(7), 152,21 C(8a), 158,57 C(2), 165,95 C(4). HPLC-MS: M^+ = 291 (EI).

4-Izopropoxi-6-klór-2-(piperidin-1-il)kinazolin (183/3)

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, 30 °C, TMS) δ = 1,44 [d, 6H, $J=6,3$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CH-O}-$], 1,57-1,74 [br m, 6H, Pip-H(3, 4, 5)], 3,81-3,90 [br m, 4H, Pip-H(2, 6)], 5,48 [hep. $J=6,3$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CH-O}-$], 7,38 [d, 1H, $J=9$ Hz, H(8)], 7,46 [dd, 1H, $J=9$ Hz, 2,4 Hz, H(7)], 7,85 [d, 1H, $J=2,4$ Hz, H(5)]. ^{13}C NMR (CDCl_3 , 300 MHz, 30 °C, TMS): δ = 21,73 $(\text{CH}_3)_2\text{CH-O}-$, 24,95 Pip-C(4), 25,89 Pip-C(3, 5), 45,03 Pip-C(2, 6), 69,59 $(\text{CH}_3)_2\text{CH-O}-$, 112,17 C(4a), 122,89 C(5), 125,84 C(6), 126,36 C(8), 133,69 C(7), 152,29 C(8a), 158,66 C(2), 165,48 C(4). HPLC-MS: M^+ = 305 (EI).

4-(terc-Butoxi)-6-klór-2-(piperidin-1-il)kinazolin (183/4)

HPLC-MS: M^+ = 319 (EI); $k'_{(a)}$ = 6,91.

6-Metil-4-metoxi-2-(piperidin-1-il)kinazolin (183/5)

HPLC-MS: M^+ = 243 (EI); $k'_{(a)}$ = 4,97.

4-Etoxi-6-Metil-2-(piperidin-1-il)kinazolin (183/6)

HPLC-MS: M^+ = 257 (EI); $k'_{(a)}$ = 5,77.

4-Izopropoxi-6-metil-2-(piperidin-1-il)kinazolin (183/7)

HPLC-MS: M^+ = 271 (EI); $k'_{(a)}$ = 6,45.

4-(terc-Butoxi)-6-metil-2-(pirrolidin-1-il)kinazolin (183/8)

HPLC-MS: M^+ = 285 (EI); $k'_{(a)}$ = 2,29

8.1.3.16 2 Amino-5-hidroxi-4-metoxibenzoészav

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz, 30 °C, TMS): δ = 3,77 (s, 3H, MeO), 6,87 [s, 1H, H(3)], 7,27 [s, 3H, H(6)]; MS: M⁺ = 183 (EI). op.: 288 °C. Előállítás: **5.2.3.7.1** fejezet (91. oldal).

8.1.3.17 6-Hidroxi-7-metoxi-2,4(1*H*, 3*H*)-kinazolidion

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz, 30 °C, TMS): δ = 3,83 (s, 3H, MeO), 6,70 7,23 [s, 2 X 1H, H(5), H(8)]; M⁺ = 208 (EI). Előállítás: **5.2.3.7.1** fejezet (91. oldal).

8.1.3.18 6-Acetoxi-7-metoxi-2,4(1*H*, 3*H*)-kinazolidion

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz, 30 °C, TMS): δ = 2,26 (s, 3H, CH₃CO), 3,84 (s, 3H, MeO), 6,83, 7,53 [s, 2 X 1H, H(5), H(8)]. ¹³C NMR O-*d*₆, 75 MHz, 30 °C, TMS): δ = 20,30 CH₃CO, 56,21 MeO, 98,38, 106,71, 120,43, 134,96, 140,79, 150,48, 156,35, 162,00, 168,73 (aromás szénatomok, CO). MS (EI) 225 M⁺. Előállítás: **5.2.3.7.1** fejezet (91. oldal).

8.1.3.19 6-Acetoxi-2,4-diklór-7-metoxikinazolin előállítása

MS (EI) 286 (M⁺). Előállítás: **5.2.3.7.1** fejezet (91. oldal).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz, 30 °C, TMS): δ = 2,36 (s, 3H, CH₃CO), 4,03 (s, 3H, MeO), 7,63, 8,04 (s 2 X 1H, H(5), H(8)). ¹³C NMR O-*d*₆, 75 MHz, 30 °C, TMS): δ = 20,34 CH₃CO, 57,27 MeO, 107,68, 116,62, 118,49, 142,18, 152,37, 154,20, 158,77, 161,37, 168,32 (aromás szénatomok, CO)

8.1.3.20 6-Hidroxi-2,4-diklór-7-metoxikinazolin (185, 52. ábra, 72. oldal)

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz, 30 °C, TMS): δ = 4,02 (s, 3H, MeO), 7,39 [s, 1H, H(5)], 7,42 [s, 1H, H(8)], 10,85-10,95 (br s, 1H, OH); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz, 30 °C, TMS): δ = 56,61 MeO, 105,44 C(5), 106,39 C(8), 117,57 C(4a), 149,24 C(6), 150,15, 151,06, C(2), C(4), 157,74 C(7), 158,44 C(8a); MS (EI) 244 (M⁺). Előállítás: **5.2.3.7.1** fejezet (91. oldal).

8.1.3.21 189/1-11 (52. ábra, 72. oldal) kromatográfiás és spektroszkópiás jellemzése (előállítás: **5.2.3.7.2** fejezet, 93. oldal)

[4-(*n*-Hexilamino)-6-hidroxi-7-metoxi-2-(piperidin-1-il)kinazolinium]-trifluoracetát (**189/1**)

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz, TMS): δ = 0,85 [t, 3H, *J*=7Hz, CH₃(CH₂)₃CH₂CH₂NH-], 1,20-1,40 [m, 6H, CH₃(CH₂)₃CH₂CH₂NH-], 1,50-1,70 [m, 8H, Pip-H(3, 4, 5), CH₃(CH₂)₃CH₂CH₂NH-], 3,45-3,55 [m, 2H, CH₃(CH₂)₃CH₂CH₂NH-], 3,80-3,90 [m, 4H, Pip-H(2, 6)], 3,89 (s, 3H, MeO), 7,56 [br s, 1H, H(8)], 7,57 [s, 1H, H(5)], 8,90 [br s, 1H, CH₃(CH₂)₃CH₂CH₂NH-], 9,42 (br s, 1H, OH). ¹³C NMR

(DMSO-*d*₆, 125 MHz, 30 °C, TMS): δ = 13,79, 21,91, 23,72, 24,14, 26,06, 28,05, 30,87, 40,93, 45,60, 55,87 (alifás szénatomok), 99,77, 102,61, 107,63, 136,0, 143,99, 151,26, 154,13, 158,33 (aromás szénatomok.) HPLC-MS: M^+ = 358 (EI); $k'_{(a)}$ = 7,81.

[4-(szek-Butilamino)-6-hidroxi-7-metoxi-2-(piperidin-1-il)kinazolinium]-trifluoracetát (189/2)

HPLC-MS: M^+ = 386 (EI); $k'_{(a)}$ = 6,22

[4-Bisz(n-butyl)amino-6-hidroxi-7-metoxi-2-(piperidin-1-il)kinazolinium]-trifluoracetát (189/3)

HPLC-MS: M^+ = 330 (EI); $k'_{(a)}$ = 8,84.

[6-Hidroxi-4-(N-izopropil-etilamino)- 7-metoxi-2-(piperidin-1-il)kinazolinium]-trifluoracetát (189/4)

HPLC-MS: M^+ = 344 (EI); $K'_{(a)}$ = 9,1.

[2-(n-Hexilamino)-6-hidroxi-7-metoxi-4-(piperidin-1-il)kinazolinium]-trifluoracetát (189/5)

HPLC-MS: M^+ = 358 (EI); $k'_{(a)}$ = 7,68,

[2-Bisz(n-butyl)amino-6-hidroxi-7-metoxi-4-(piperidin-1-il)kinazolinium]-trifluoracetát (189/6)

WO-2931/2 HPLC-MS: M^+ = 386 (EI); $k'_{(a)}$ = 8,15.

[6-Hidroxi-7-metoxi-2,4-bisz(piperidin-1-il)kinazolinium]-trifluoracetát (189/7)

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz, TMS): δ = 1,59-1,77 [m, 12H, 2-Pip-H(3, 4, 5), 4-Pip-H(3, 4, 5)], 3,74-3,80 [m, 4H, 2-Pip-H(2, 6)], 3,80-3,88 [m, 4H, 4-Pip-H(2, 6)], 3,90 (s, 3H, MeO), 7,24 [br s, 1H, H(5)], 7,26 [br s, 1H, H(8)], 10,01 (br s, 1H, OH) 11,86 (br s, 1H, NH). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz, 30 °C, TMS): δ = 23,55, 23,71, 25,05, 25,55 [2-Pip-C(3, 4, 5), és 4-Pip-C(3, 4, 5)], 45,61[2-Pip-C(2, 6)], 49,78 [4-Pip-C(2, 6)] 55,88 (OMe), 99,53, C(8), 102,56 C(4a), 109,79 C(5) 137,20 C(8a), 143,77 C(6), 149,74 C(2), 154,49 C(7), 161,24 C(4); HPLC-MS: M^+ = 342 (EI).

[6-Hidroxi-7-metoxi-2-(morfolin-4-il)-4-(piperidin-1-il)kinazolinium]-trifluoracetát (189/8)

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz, 30 °C, TMS): δ = 1,67-1,78 [m, 6H, Pip-H(3, 4, 5)], 3,70-3,75 [m, 4H, Morf-H(2, 6)], 3,75-3,81 [m, 4H, Morf-H(3, 5)], 3,82-3,89 [m, 4H, Pip-H(2, 6)], 3,91 (s, 3H, MeO), 7,24 [s, 1H, H(8)] 7,26 (s, 1H, H(5)], 9,9-10,2 (br s, OH), 11,8-12,2 (br s, 1H, NH⁺); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz, 30 °C, TMS): δ = 23,65 Pip-C(3, 5), 25,55 Pip-C(4), 44,73 Morf-C(3, 5), 49,79 Pip-C(2, 6), 55,87 MeO, 65,40 Morf-C(2, 6), 99,63 C(8), 102,78 C(4a), 109,73 C(5), 137,27 C(8a), 143,90 C(6), 150,38 C(2), 154,54 C(7), 161,08 C(4); HPLC-MS: M^+ = 344 (EI).

[6-Hidroxi-2-(2-metilpiperidin-1-il)-7-metoxi-4-(piperidin-1-il)kinazolinium]-trifluoracetát (189/9)

HPLC-MS: M^+ = 356 (EI); $k'_{(a)}$ = 7,33.

[2-(4-Fenilpiperazin-1-il)-6-hidroxi-7-metoxi-4-(piperidin-1-il)kinazolinium]-bisz(trifluoracetát) (189/10)

HPLC-MS: M^+ = 419 (EI); $k'_{(a)}$ = 6,29.

[6-Hidroxi-7-metoksi-4-(piperidin-1-il)-2-(pirrolidin-1-il)kinazolinium]-trifluoracetát (189/11)

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz, 30 °C, TMS): δ = 1,66-1,76 [m, 6H, Pip-H(3, 4, 5)], 1,90-2,10 [br m, 4H, Pir-H(3, 4)], 3,50-3,66 [br m, 4H, Pir-H(2, 5)], 3,81-3,89 [m, 4H, Pip-H(2, 6)], 3,90 (s, 3H, MeO), 7,21 [s, 1H, H(8)], 7,23 [s, 1H, H(5)] 11,53 (s, 1H, OH), 12,2-13,2 (br s, 1H, NH). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz, 30 °C, TMS): δ = 23,88, 25,74 Pip-C(3, 4, 5), 24,4 Pir-C(3, 4), 46,8 Pir-C(2, 5), 49,95 [Pip-C(2, 6)], 56,01 (MeO), 99,28 C(8), 102,61 C(4a), 110,20 C(5), 136,91 C(8a), 143,64 C(6), 148,67 C(2), 154,60 C(7), 161,35 C(4); HPLC-MS: M⁺ = 328 (EI).

[2-Dimetilamino-6-hidroxi-7-metoksi-4-(piperidin-1-il)kinazolinium]-trifluoroacetát (189/12)

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz, 30 °C, TMS): δ = 1,67-1,80 [m, 6H, Pip-H(3, 4, 5)], 3,22 (s, 6H, NMe₂), 3,80-3,89 [m, 4H, Pip-H(2, 6)], 3,90 (s, 3H, MeO), 7,24 [s, 1H, H(5)] 7,31 [s, 1H, H(8)], 10,01 (br s, 1H, OH), 11,77 (br s, 1H, NH). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz, 30 °C, TMS): δ = 23,71 25,55 [Pip-C(3, 4, 5)], 37,44 (NMe₂), 49,77 [Pip-C(2, 6)], 55,88 (MeO), 99,46 C(8), 102,35 C(4a), 109,85 C(5), 137,04 C(8a), 143,7 C(6), 150,72 C(2), 154,45 C(7), 160,96 C(4); HPLC-MS: M⁺ = 302 (EI).

8.2 Rövidítések

Alk	alkil
BINAP	2,2'-bisz(difenilfoszfanyl)-1,1'-binaftil
br	broad
C(5)	5-helyzetű szénatom
C(5)-protonálódás	5-helyzetű szénatom protonálódása
CSA	kámforszulfonsav
Cl(C2)	2-helyzetű szénatomhoz kapcsolódó klóratom
DCM	diklórmétán
DEAD	azodikarbonsav-dietil-észter
DIAD	azodikarbonsav-diizopropil-észter
DIC	diizopropilkarbodiimid
DIPEA	diizopropil-etil-amin
DMAC	<i>N,N</i> -dimetilacetamid
DMAP	4-(dimetilamino)piridin
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamid
DMSO	dimetil-szulfoxid
DMSO- <i>d</i> ₆	deuterált dimetil-szulfoxid
DPGFSE-NOE	Double Pulsed Field Gradient Spin Echo – Nuclear Overhauser Effect
DTBPBP	2-(bisz(<i>tert</i> -butil)foszfanyl)bifenil
Fmoc	fluorenil-metiloxi-karbonil
FTIR	Fourier transzformációs infravörös spektroszkópia
H(C5)	5-helyzetű szénatomhoz kapcsolódó hidrogénatom
^x H, ^y H	kémiaiag nem ekvivalens hidrogénatomok
H _{ax}	axiális helyzetű hidrogénatomok
H _{ek}	ekvatoriális helyzetű hidrogénatomok
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
K'	kapacitásfaktor
kat.	katalitikus mennyiségű

m	multipllett
^x Me, ^y Me	kémiaailag nem ekvivalens metilcsoportok
MALDI-TOF MS	„Matrix-assisted Laser Desorption Ionization Time-off-flight Mass Spectrometry”
NOE	Nuclear Overhauser Effect
Nu	nukleofil reagens
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -klór-perbenzoesav
MAS NMR	Magic Angle Spinning NMR
Morf	Morfolin
N(1)	1-helyzetű nitrogénatom
N(1)-protonált	1-helyzetű nitrogénatomon protonált
Op.	olvadáspont
PFG-HMBC	Pulsed Field Gradient HMBC
Pip-C(2, 6)	piperidin 2- és 6-helyzetű szénatomjai
Pir-H(3, 4)	pirrolidin 3- és 4-helyzetű szénatomjához kapcsolódó hidrogének
Pip-H(2, 6)	piperidin 2- és 6-helyzetű szénatomjához kapcsolódó hidrogének
s	szingulett
TEA	trietyl-amin
TFA	trifluorecetsav
THF	tetrahidrofurán
VRK	vékonyréteg-kromatográfia

9 Irodalomjegyzék

- 1 Bata I.; Hermecz I. *Kombinatorikus Kémia*, A kémia újabb eredményei 2000, Akadémiai Kiadó, Budapest, **2000**.
- 2 Jandeleit, B.; Schaefer, D. J.; Powers, T. S.; Turner, H. W.; Weinberg, W. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 38, 2494.
- 3 Bein, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 323.
- 4 Személyes közlés, Greiner István
- 5 Berta, D.; Felder, E.; Vulpetti, A.; Villa, M. WO 2002062804, **2002**; C. A. 137:169517
- 6 Dumas, J.; Riedl, B.; Khire, U.; Wood, J. E.; Robert, S. N.; Monahan, M.-K.; Renick, J.; Gunn, D. E.; Lowinger, T. B.; Scott, W. J.; Smith, R. A. US 2002165394; **2002**; C. A. 137:352907
- 7 Kobayashi, N.; Okamoto, Y.; Higurashi, K.; Kaku, Y. WO 2003062230, **2003**, C. A. 139:149787
- 8 Frank, R.; Heikens, G. W. *Nucl. Acids Res.* **1983**, 11, 4365.
- 9 Geysen, H. M.; Meloen, S. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1984**, 8, 3998.
- 10 Houghten, R. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1985**, 82, 5131.
- 11 Furka, Á.; Sebestyén, F. *J. Peptide Prot. Res.* **1991**, 37, 487.
- 12 Furka, Á. *Drug Discovery Today*, **2002**, 7, 1.
- 13 Gravert, D. J.; Janda, K. D. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 489.
- 14 Merrifield, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2149.
- 15 Camps, F.; Castells, J.; Ferrando, M. J.; Font, J. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 20, 1713.
- 16 Patchornik, A.; Kraus, M. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 7587.
- 17 Crowley, J. I.; Rapoport, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 6363.
- 18 Rousselot-Pailley, P.; Ede, N. J.; Lippens, G. *J. Comb. Chem.* **2001**, 3, 559.
- 19 Yan, B. *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 621.
- 20 Egner, B. J.; Bradley, M. *Tetrahedron*, **1997**, 43, 14021.
- 21 Pickup, S.; Blum, F. D.; Ford, W. T.; Periyasami, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 3987.
- 22 Hodge, P. *Chem. Soc. Rev.* **1997**, 26, 417.
- 23 Zaragosa-Dörwald, F. *Organic Synthesis on Solid Phase*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**.
- 24 Rana, S.; White, P.; Bradley, M. *J. Comb. Chem.* **2001**, 3, 9.
- 25 Sherrington, D. C. *Chem. Commun.* **1998**, 2275.
- 26 Kirschning, A.; Monenschein, H.; Wittenberg, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, 4, 650.
- 27 Svec, F.; Fréchet, J. M. J. *Science*, **1996**, 273, 205.
- 28 Booth, R. J.; Hodges, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 4882.
- 29 Gooding, O.; Labadie, J.; Porco, J. *J. Comb. Chem.* **1999**, 1, 420.
- 30 Vairo, A. R.; Janda, K. D. *J. Comb. Chem.* **2000**, 2, 579.
- 31 Itsuno, S.; Moue, I.; Ito, K. *Polym. Bull.* **1989**, 21, 365.
- 32 Rheiner, P. B.; Sellner, H.; Seebach, D. *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 3692.
- 33 Bayer, E. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 113.

-
- 34 Arnould, T.; Barrett, A. G. M.; Cramp, S. M.; Roberts, R. S.; Zécéri, F. J. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2663.
- 35 Lindsley, C. W.; Hodges, J. C.; Filzen, G. F.; Watson, B. M.; Geyer, A. G. *J. Comb. Chem.* **2000**, 2, 550.
- 36 Basso, A.; Evans, B.; Pegg, N.; Bradley, M. *Chem. Commun.* **2001**, 697.
- 37 Rademann, J.; Meldanl, M.; Bock, K. *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 1218.
- 38 Rademann, J.; Grotli, M.; Meldal, M.; Bock, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 5459.
- 39 Renil, M.; Meldal, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6185.
- 40 Ley, S. V.; Baxendale, I. R.; Bream, R. N.; Jackson, P. S.; Leach, A. G.; Longbottom, D. A.; Nesi, M.; Scott, J. S.; Storer, R. I.; Taylor, S. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* **2000**, 3815.
- 41 Engels, J. W.; Uhlmann, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, 28, 716.
- 42 Maclean, D.; Baldwin, J. J.; Ivanov, V. T.; Kato, Y.; Shaw, A.; Schneider, P.; Gordon, E. M. *Pure Appl. Chem.* **1999**, 71, 2349.
- 43 Nicolau, K. C.; Hanco, R.; Hartwig, W. *Handbook of Combinatorial Chemistry*, vol 1, p. 59. Wiley-VCH, Weinheim, **2002**
- 44 Woolard, F. X.; Paetsch, J.; Ellmann, J. A. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6102.
- 45 Pourbaix, C.; Carreaux, F.; Carboni, B.; Deleuze, H. *Chem. Commun.* **2000**, 1275.
- 46 Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Bigot, A.; Pfefferkorn, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1093.
- 47 Nicolaou, K. C.; Wissinger, N.; Pastor, J.; Murphy, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2534.
- 48 Ruland, T.; Andersen, K.; Pedersen, H.; *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9204.
- 49 Rich, D. H.; Gurwara, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 1575.
- 50 Sauerbrei, B.; Jungmann, J.; Waldmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1143.
- 51 Kenner, G. W.; McDermott, J. R.; Sheppard, R. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 636.
- 52 Chenera, B.; Finkelstein, J. A.; Veber, D. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 11999.
- 53 Zaragoza, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2077.
- 54 Nicolau, K. C.; Pastor, J.; Wissinger, N.; Murphy, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 5132.
- 55 Spivey, A. C.; Diaper, C. M.; Adams, H.; Rudge, A. J. *J. Org. Chem.*; **2000**, 65, 5253.
- 56 Honaken, E. *J. Heterocycl. Chem.* **1980**, 17, 797.
- 57 a, Campbell, S. F. DE 2847623, **1979**, C.A.: 91:74649 (szabadalom)
b, Timmermans, P. B. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* **1980**, 245, 218.
- 58 a, Manoury, P. M. *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 19.
b, Carlson, R. C.; Stokkopf, A. H. DE 2904445, **1979**, C.A.: 91:142186 (szabadalom)
- 59 Gangjee, A.; Vidwans, A. P.; Vasudevan, A.; Queener, S.; Kisliuk, R. L. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 3426.
- 60 Mavandadi, F.; Kisliuk, R. L.; McGuire, J. J.; Queener, S. F. *J. Med. Chem.*; **1996**, 39, 4563.
- 61 Elslager, E.; Werbel, L. M. GB 1345502, **1974**, C.A.:80:133461z (szabadalom)
- 62 Noubo, O.; Toshihiko, Y.; Takayuki, A.; Eiichi, K.; Hideo, K.; Yasuo, I. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, 36, 2955.
- 63 Somers, F.; Ouedraogo, R.; Antoine, M.-H.; Tullio, P.; Becker, B.; Fontaine, J.; Damas, J.; Dupont, L.; Rigo, B.; Delarge, J.; Lebrun, P.; Pirotte, B. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 2575.

-
- 64 a, Braughler, J. M. *J. Biol. Chem.* **1987**, 262, 10438.
b, McCall, J. M.; Jacobsen, E. J.; Van Doornik, F. J.; Palmer, J. R.; Karnes, H. A. WO-87/01706; C. A.: 108:6287; US 5175281, **1992**, (szabadalom)
- 65 a, Roth, B. *J. Med. Chem.* **1980**, 23, 379.
b, Stenbuck, P.; Hood, H. M. US 3049544, **1962**, C.A.:58:1478c (szabadalom)
- 66 Russel P. B.; Hitchings, G. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 3763.
- 67 Thomas, A. P. WO 95/15952, **1995**, US 5880130; C. A.: 123:286077 (szabadalom)
- 68 Ayer, D. E. WO 9106542, **1991**, C. A.: 115:114546 (szabadalom)
- 69 Mulin, R. J.; Keith, B. R.; Bigham, E. C.; Duch, D. S.; Ferone, R.; Heath, L. S.; Singer, S.; Waters, K. A.; Wilson, H. R. *Biochem. Pharmacol.* **1992**, 43, 1627.
- 70 Brown, D. J. *The Pyrimidines*, Ch. 9. p. 306. Interscience Publisher, **1962**
- 71 Takahata, H.; Nakajima, T.; Matoba, K.; Yamazaki, T. *Synth. Commun.* **1984**, 14, 1257.
- 72 Cairns; L.; McKusick; *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 5633.
- 73 Kenner; L.; Todd, T. *J. Chem. Soc.* **1943**, 574.
- 74 Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V.; Boulton, A. J. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* II.vol. 6. Chapter 6. p. 127. **1996**. Elsevier Science Ltd.
- 75 Winkelmann; *J. Pract. Chem.* **1927**, 115, 293.
- 76 Bottla, M.; Saladino, P.; Anzini, M.; Corelli, F. *Nucleosides Nucleotides*, **1994**, 13, 1769.
- 77 Langerman; Banks; *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 3011.
- 78 Delia, T. J., Stark, D.; Glenn, S. K.; *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, 1177.
- 79 Boon, W. R. *J. Chem. Soc.* **1957**, 2146.
- 80 Robinson; *J. Org. Chem.* **1954**, 19, 930.
- 81 Schmidt, A.; Nieger, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* **1999**, 1325.
- 82 Russel, P. B., Elion, G. B.; Falco, E. A.; Hitchings, G. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 2279.
- 83 Briel, D., Franz, T., Dobner, B. *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, 39, 863.
- 84 Remennikov, G. Y.; Kurilenko, L. K.; Boldyrev, I. V.; Cherkasov, V. M. *Chem. Heterocycl. Chem.* **1987**, 23, 1336.
- 85 Botta, M.; Angelis, F. De.; Finizia, G., Gambacorta, A.; Nicoletti, R., *Synth. Commun.* **1985**, 15, 27.
- 86 D.Hull, *J. Chem. Soc.* **1949**, 41, 45.
- 87 D'Atri, G.; Gomasasca, P.; Resnati, G.; Tronconi, G.; Scolastico, C.; Sirtori, C. *J. Med. Chem.* **1982**, 27, 1621.
88. Thompson, M. D.; Cupps, T. L.; Wise, D. S.; Wotring, L. L.; Townsend, L. B. *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 766.
- 89 Vorbrüggen, H.; Krolikievicz, K. *Chem. Ber.* **1984**, 117, 1523.
- 90 Whitehead, Traverso, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 3971.
- 91 Obrecht, D.; Abrecht, C.; Grieder, A.; Villalgorido, J. M. *Helvetica Chimica Acta* **1997**, 80, 65.
- 92 Masquelin, T.; Sprenger, D.; Baer, R.; Gerber, F.; Mercadal, Y. *Helvetica Chimica Acta* **1998**, 81, 646.
- 93 Yoo, K. H.; Kim, S. E.; Shin, K. J.; Kim, D. C.; Park, S. W.; Kim, D. J. *Synth. Com.* **2001**, 31, 835.

-
- 94 Barillari, C.; Barlocco, D.; Raveglia, L. F. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4737.
- 95 Zhu, S.; Shi, S.; Gerritz, S. W.; Sofia, M. J. *J. Comb. Chem.* **2003**, 5, 205.
- 96 Haruta, M.; Ejima, A.; Takahashi, T. *Heterocycles*, **2002**, 58, 79.
- 97 Zucca, C.; Bravo, P.; Volonterio, A.; Zanda, M.; Wagner, A.; Mioskowski, C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1033.
- 98 Di Lucrezia, R.; Gilbert, I. H. Floyd, C. D. *J. Comb. Chem.* **2000**, 2, 249.
- 99 Rink, H. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3787.
- 100 Guiller, F.; Roussel, P.; Moser, H.; Kane, P.; Bradley, M. *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 3450.
- 101 Armarego, W. L. F.; Brown, D. J. *Fused Pyrimidines, Part I, Quinazolines*, Interscience, New York, **1967**, 102.
- 102 Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V.; Boulton, A. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II.* vol. 6. Chapter 2. p. 112. Elsevier Science Ltd, **1996**
- 103 Smyrl, N. R.; Smithwick, R. W. *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, 19, 493.
- 104 Muijlwilk-Koezen, J. E.; Timmerman, H.; Goot, H.; Menge, W. M.; Kuenzel, J. F. D.; Groote, M.; Ijzerman, A. P. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 2227.
- 105 Chan, J. H.; Hong, J. S.; Kuyper, L. S.; Baccarani, D. P.; Joyner, S. S. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 3608.
- 106 Harris, N. W.; Smith, C.; Bowden, K. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 434.
- 107 Hynes, J. B.; Campbell, J. P.; Hynes, J. D. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, 32, 1185.
- 108 DeRuiter, D.; Brubaker, A. N.; Millen, J.; Thomas, N. *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 627.
- 109 Ogawa, N.; Yoshida, T.; Aratani, T.; Koshinaka, E.; Kato, H.; Ito, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, 36, 2955.
- 110 Somers, F.; Ouedraogo, R.; Antoine, M.-H.; Tullio, P.; Becker, B.; Fontaine, J.; Damas, J.; Dupont, L.; Rigo, B.; Delarge, J.; Lebrun, P.; Pirotte, P. B. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 2575.
- 111 Svetlik, J. *Heterocycles*, **1981**, 16, 1281.
- 112 Zhengdong W.; Jooyung K.; Richard M. S.; Dale S. D. *Biotechnol. Bioeng.* **2000**, 71, 87.
- 113 Jeffrey, M. D.; Timothy, G. L.; Aaron, R. N.; Matthew, J. P.; Michael, D. H.; Pascal, P. F. *J. Comb. Chem.* **2001**, 3, 590.
- 114 Cobb, J. M.; Goddard, C. R.; Theoclitou, M.-E.; Abell, C. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1045.
- 115 Villalgordo, J. M.; Obrecht, D.; Chucholowsky, A. *Synlett*, **1998**, 1405.
- 116 Makino, S.; Okuzumi, T.; Tsuji, T.; Nakanishi, E. *J. Comb. Chem.* **2003**, 5, 756.
- 117 Gopalsamy, A.; Yang, H. *J. Comb. Chem.* **2000**, 2, 378.
- 118 Yang, R. Y.; Kaplan, A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 7005.
- 119 Yu, Y.; Ostresh, J. M.; Houghten, R. A. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5831.
- 120 Kesarwani, A. P.; Srivastava, G. K.; Rastogi, S. K.; Kundu, B. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5579.
- 121 Henze, J. *J. Org. Chem.* **1952**, 17, 1320.
- 122 Abdel-Magid, A.-F.; Maryanoff, C. A.; Carson, K. G. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2937.
- 123 Elion, G. B.; Hitchings, G. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 4311.
- 124 Load, D. L. *Heterocyclic Chem.* **1982**, 19, 917.

-
- 125 Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V.; Boulton, A. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II.* vol. 6. Chapter 2. 13.1.2.5. Elsevier Science Ltd, **1996**
- 126 a, Threadgill, M. D.; Griffin, R. J.; Stevens, M. F. G.; Wong, S. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1987**, 2229.
- b, Städeli, W.; Philipsborn, W.; Wick, A.; Kompis, I. *Helvetica Chimica Acta* **1980**, 63, 504.
- c, Riand, J.; Chenon, M. Th.; Lumbroso-Bader, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 6838.
- d, Wagner, R.; von Philipsborn, W. *Helvetica Chimica Acta* **1970**, 53, 299.
- e, Nguyen, V. Q.; Turecek, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2280.
- f, Riand, J.; Coupry, C.; Chenon, M.-T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1981**, 783.
- g, Griffiths, D. V.; Swetnam, S. P. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 1224.
- 127 Neunhoeffer, H.; Lehman, B. *Liebigs Ann. Chem.* **1975**, 1113.
- 128 Demeter, Á.; Wéber, Cs.; Brlik, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2535.
- 129 Demeter, Á.; Wéber, Cs. *Concepts Magn. Reson.* (közlésre elfogadva)
- 130 El-Khawaga, A. M.; Roberts, M. R. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3832.
- 131 Mentzer, C.; Xuong, D. *Bull. Soc. Chim.* **1947**, 885.
- 132 Cherkasov, V. M.; Remennikov, G. Y.; Romanenko, E. A. *Khim. Geterosikl. Soedin.* **1978**, 10, 1389.
- 133 Cherkasov, V. M.; Remennikov, G. Y.; Kisilenko, A. A.; Romanenko, E. A. *Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl)* **1980**, 16, 179.
- 134 Cherkasov, V. M.; Remennikov, G. Y.; Kisilenko, A. A.; Romanenko, E. A. *Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl)* **1982**, 18, 526.
- 135 Kalinowski, H.-O.; Berger, S.; Siegmars, B. *Carbon-13 NMR spectroscopy*; John Wiley & Sons: Chichester, U.K., **1991**; Ch. 4, 495.
- 136 MicrocalmOrigin 6.0 (Microcal Software, Inc., One Roundhouse Plaza, Northampton, MA01060) programot használtunk az egyenes illesztéshez.
- 137 a, Curd, F. H. S. *J. J. Chem. Soc.* **1948**, 1759.
- b, Elslager, E. F.; Hess, C.; Johnson, J.; Ortwiner, D.; Chu, V.; Werbel, L. M. *J. Med. Chem.* **1981**, 24, 127.
- c, Millen, J.; Riley, T. N.; Waters, I. W.; Hamrick, M. E. *J. Med. Chem.* **1985**, 28, 12.
- d, Lee, S. J.; Konishi, Y.; Yu, D.; Miskowski, T. A.; Riviello, C. M. *J. Med. Chem.* **1995**, 18, 3547.
- e, Azimov, V. A.; Medvedev, B. A.; Kazakov, A. A. *Pharm. Chem.* **1987**, 21, 478.
- f, Venuti, M. C.; Stephenson, R. A.; Alvarez, R.; Bruno, J. J.; Strosberg, A. M. *J. Med. Chem.* **1988**, 28, 2136.
- g, DeRuiter, J.; Brubaker, A. N.; Millen, J.; Thomas, N. *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 627-629.
- h, Ram, V. J.; Tripathi, B. K.; Srivastava, A. K. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 2439.
- 138 Hagiwara, Y.; Kurjhara, M.; Yoda, N. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 25, 783.
- 139 a, Johnson, C. R.; Zhang, B.; Fantauzzi, P.; Hocker, M.; Yager, K. M. *Tetrahedron*, **1998**, 54, 4097.

-
- b, Gomez-Gil, M. C.; Gomez-Parra, S. F.; Torres, T. *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, *21*, 1189.
- c, Lange, *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, *52*, 3696.
- 140 Hagiwara, Y.; Kurjhara, M.; Yoda, N. *Tetrahedron* **1969**, *25*, 783.
- 141 A készüléket a 97-20-MU-0098 számú OMFB pályázaton elnyert támogatás segítségével vásárolta a Richter Gedeon Rt.
- 142 Rano, T. A.; Chapman, K.T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3789.
- 143 Morley, A.D. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7405.
- 144 Bryan, W. M.; Huffman, W. M.; Bhatna, P. K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6997.
- 145 Krchnák, V.; Flegelova, Z.; Weichsel, A. S.; Lebl, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6193.
- 146 Comins, D.L.; Jianhua, G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2819.
- 147 Hughes, D. L. *Org. Prep. Proced.* **1996**, *28*, 127-164.
- 148 Gangjee, A.; Kotare, M.; Kisliuk, R. *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, *37*, 1097.
- 149 Hynes, J. B.; Singh, S. K.; Fetzer, O.; Shane, B. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 4078.
- 150 Westerhof, G. R.; Schornagel, J. H.; Kathmann, L.; Jackman, A. L.; Rosowsky, L. *Mol. Pharmacol.* **1995**, *48*, 459.
- 151 Yang, B.; Buchwald, S. L. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 125.
- 152 Willoughby, C. A.; Chapman, K. T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7181.
- 153 Ward, Y. D.; Farina, V. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6993.
- 154 Ding, S.; Gray, N. S.; Wu, X.; Ding, Q.; Schultz, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1594.
- 155 Guillier, F.; Roussel, P.; Moser, H.; Kane, P.; Bradley, M. *Eur. J. Chem.* **1999**, *5*, 3450.
- 156 Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1144.
- 157 Hartwig, J. F.; Kawatsura, M.; Hauck, S. I.; Shaughnessy, K. H.; Alcazar-Roman, L. M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5575.
- 158 Wolfe, J. P.; Tomori, H.; Sadighi, J. P.; Yin, J.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1158.
- 159 4-formil-3-metoxifenoxietil-poliszirol, Novabiochem, kat. szám.: 01-64-0399, sarzs szám.: A26869, telítettség: 1,2 mmol/g, szemcseméret: 100-200 mesh
- 160 Wheland, R. S.; Martin, E. L. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3101.
- 161 Short, J. H. *J. Med. Chem.* **1963**, *6*, 275.
- 162 Novabiochem, kat. szám: 01-64-0014. kapcsolóelem: 4-Benziloxibenzil-alkohol. Szemcseméret: 100-200 mesh. Kapacitás: 0,78 mmol/g.
- 163 Aldrich, kat. szám.: 54,073-0.. Kapcsolóelem: 4-Benziloxi-2-metoxibenzil-alkohol. Szemcseméret: 50-90 mesh. Kapacitás: 0,4 mmol/g.
- 164 Novabiochem, kat. szám: 01-64-0014. kapcsolóelem: 4-Benziloxibenzil-alkohol. Szemcseméret: 100-200 mesh. Kapacitás: 0,91 mmol/g.
- 165 Sinha, S. K. P.; Chadhury, D. N. *J. Indian. Chem. Soc.* **1970**, *47*, 925.