

Aminopirimidin és aminokinazolin vegyülettárak előállítása szilárd hordozón

Ph.D. értekezés tézisei

Wéber Csaba

Richter Gedeon Rt.
Kémiai és Biológiai Kutatási és Fejlesztési Főosztály
Budapest

Szegedi Tudományegyetem
Szerves Kémiai Tanszék
Szeged

2004

1. Bevezetés és célkitűzések

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. A szilárd hordozón történő szintézisek a reakciók szélesebb körének automatizált úton történő megvalósítását teszik lehetővé.

Az új kombinatorikus kémiai megközelítés a 90-es évek végétől kezdve fokozatosan a Richter Gedeon Rt.-ben folyó originális gyógyszerkutatás szerves részévé vált. Az erre irányuló erőfeszítések eredményeképpen született meg jelen dolgozat, melyben igyekeztünk az elvégzett munkának egy kémiai szempontból újdonságértékű és kémiai szerkezeteket tekintve is egységes részét bemutatni.

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 aminoszármazékokkal. A szakirodalomban ismertetett eljárások alapján ez a reakcióút tűnik a legalkalmasabbnak aminopirimidin és aminokinazolin vegyülettárak előállítására is.

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

2. Alkalmazott módszerek

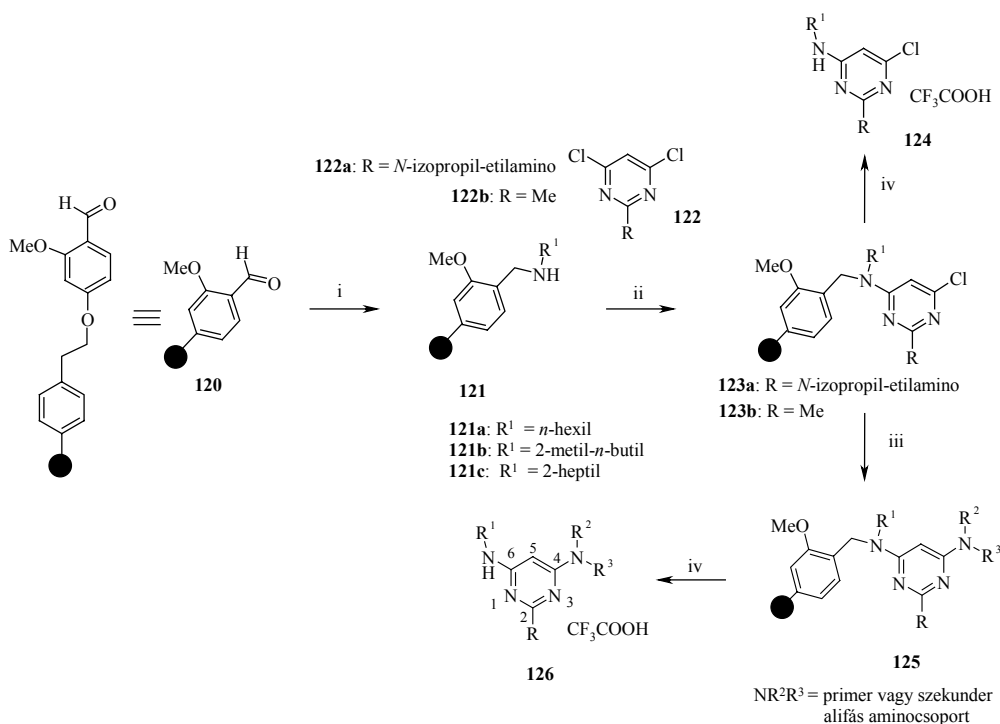
A szilárd hordozóhoz kapcsolás hatékonyságának meghatározása nitrogéntartalom mérés alapján történt. A szilárd hordozóhoz kapcsolt anyag reakciójának követésére nitrogéntartalom mérést és/vagy a szilárd hordozóról történő lehasítással kapott anyag(ok) mennyiségének és szerkezetének a meghatározását használtuk. 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, ^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C HMBC és 1D-NOE spektrumokat használtunk.
Egyes esetekben elemanalízist is alkalmaztunk.

3. Az új tudományos eredmények összefoglalása*

3.1. Új eljárást dolgoztunk ki 2-alkil-4,6-diaminopirimidinek és 2,4,6-triaminopirimidinek szilárd hordozón történő szintézisére (1. ábra).

- 3.1.1. Megmutattuk, hogy a 4-feniletiloxi-2-metoxibenzaldehid kapcsolóelem (**120**) lehetővé teszi 2,4,6-triaminopirimidinek és 2-alkil-4,6-diaminopirimidinek szilárd hordozón történő szintézisét (1. ábra).
- 3.1.2. Kimutattuk, hogy a 2-metil- és 2-(*N*-izopropil-etilamino)-4,6-diklórpirimidineknek (**122**) az *o*-metoxibenzil csoporton keresztül szilárd hordozóhoz kapcsolt, szekunder aminokkal történő reakciója során az egyik klóratom szelektíven helyettesíthető.
- 3.1.3. Meghatároztuk a szilárd hordozóhoz kapcsolt 6-amino-4-klórpirimidin-származékok (**123a**, **123b**) és α -helyzetben elágazást nem tartalmazó 4-6-tagú gyűrűs aminok reakciójának optimális körülményeit (20-40-szeres aminfelesleg, DMAC, 100 °C, 100 h).

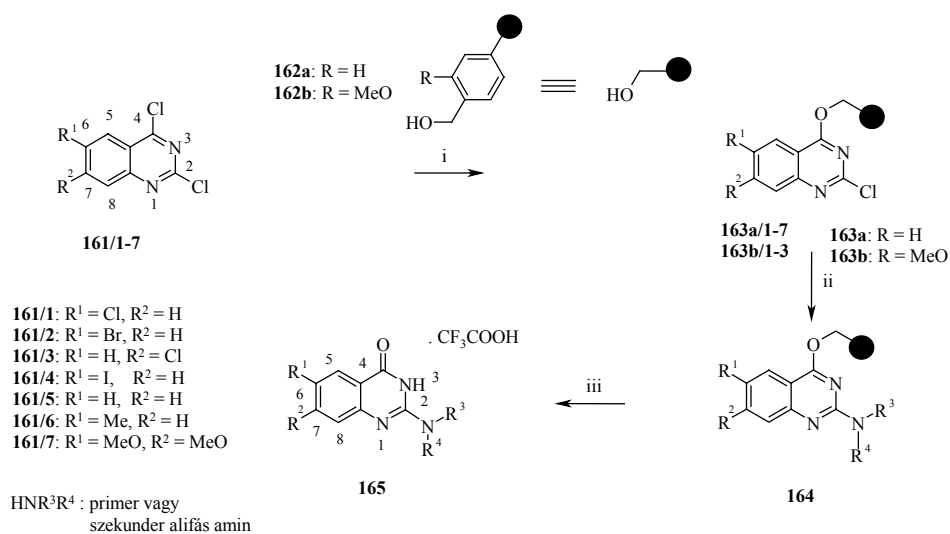


1. ábra. Aminopirimidinek szintézise szilárd hordozón: i, R¹NH₂, NaBH(OAc)₃, DMF, CH₂Cl₂, 25 °C; ii, DMF, N(iPr)₂Et, 25 °C; iii, HNR²R³, oldószer, 80-100 °C vagy LiNR²R³, THF 25 °C; iv, CF₃COOH, CH₂Cl₂, 25 °C.

* A vegyületek számozása megegyezik a doktori értekezésben alkalmazottal.

- 3.1.4. Megmutattuk, hogy **123a** α -helyzetben szubsztituens nem tartalmazó, nyílt szénláncú, alifás primer és szekunder aminokkal (*n*-hexil-aminnal és bisz(*n*-butil)-aminnal) való reakciója a 3.1.3. pontban ismertetett körülmények között és DMAC helyett *n*-BuOH oldószer alkalmazása esetén is, hosszabb reakcióidővel is csak alacsony konverzióval (<20%) megy végbe. Ezzel szemben, az aminból készített Li-amid sót használva nukleofil reagensként, THF-ben 90%-nál tisztább 4,6-diaminopirimidin-származékhoz juthatunk.
- 3.1.5. Rámutattunk, hogy a szilárd hordozóhoz kapcsolt 6-amino-4-klór-2-metilpirimidin-származékok (**123b**) nyílt szénláncú primer és szekunder alifás aminokkal szemben reaktívabbak mint a 2-(*N*-izopropil-etilamino)-származékok (**123a**). **123a**-tól eltérően, **123b** reakciója α -helyzetben szubsztituens nem tartalmazó, nyílt szénláncú, alifás primer és szekunder aminokkal *n*-BuOH-ban (40-szeres aminfelesleg, 100 °C, 140 h) 95%-nál tisztább terméket eredményez.
- 3.2. Új eljárást dolgoztunk ki 6(7)-szubsztituált-2-amino-4(3H)-kinazonok szilárd hordozón történő előállítására (2-4. ábra).**
- 3.2.1 Megmutattuk, hogy a 6,7-helyzetben szubsztituált 2,4-diklórkinazolin-származékok (**161/1-7**) a szilárd hordozóhoz kapcsolt benzil-alkohol és *o*-metoxibenzil-alkohol (**162a**, **162b**) Li-sójjával regioszelektíven reagálnak, a 4-helyzetű klóratom cserélődik le (-20 – 25 °C, THF, 2. és 3. ábra).
- 3.2.2 Kimutattuk, hogy a 6- vagy 7-helyzetben elektronszívó (6-Cl, 7-Cl) szubsztituenseket tartalmazó származékokat (**163a/1-2**) α -helyzetben elágazást nem tartalmazó primer és szekunder alifás aminokkal reagáltatva (oldószer: DMF, DMAC, BuOH, 90-100 °C-on, 20 h, 5 ekv. amin) egységes termékhez jutunk.
- 3.2.3 Kimutattuk, hogy a 6- és/vagy 7-helyzetben elektronküldő szubsztituenseket (MeO, Me) tartalmazó származékok (**163a/6-7**) α -helyzetben elágazást nem tartalmazó 5 és 6-tagú gyűrűs szekunder aminokkal egységes terméket adnak a 3.2.2. pontban részletezett körülmények között. Egyéb, α -helyzetben elágazást nem tartalmazó primer és szekunder alifás aminok esetén, DMF és DMAC helyett *n*-BuOH-t vagy MeNO₂-t, hosszabb reakcióidőt (140 h) és nagyobb aminfelesleget (20-szoros) alkalmazva juthatunk egységes termékhez.
- 3.2.4 Megállapítottuk, hogy a kevésbé reaktív kinazolin-származékok (**163a/5-7**) primer aminokkal való reakciója során DMF-ben vagy DMAC-ban számítani kell a megfelelő

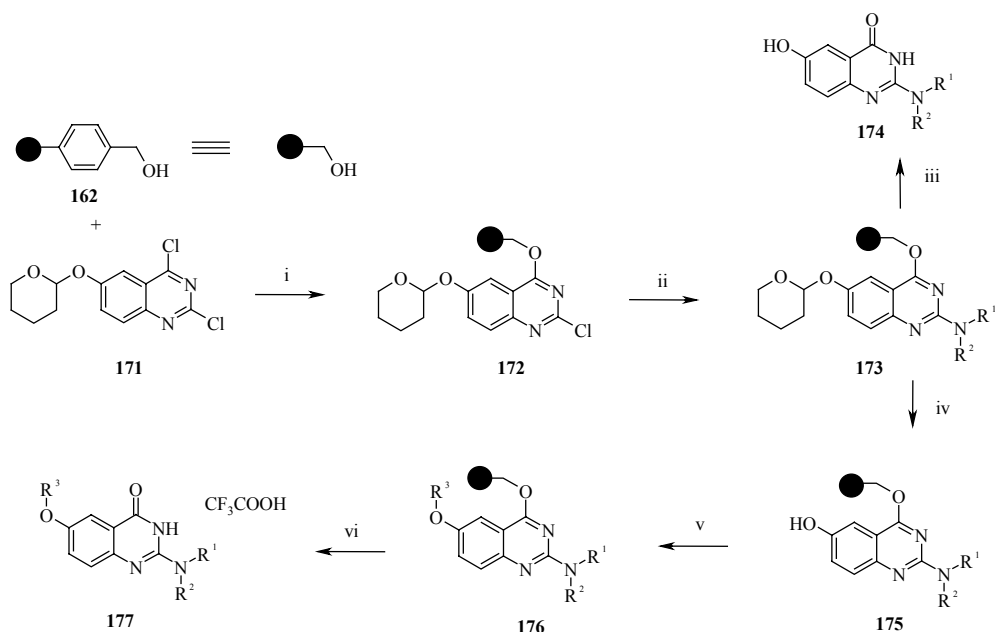
2-(dimetilamino)kinazolon-származék (**165**, $\text{NR}^3\text{R}^4 = \text{NMe}_2$) képződését eredményező mellékreakcióra.



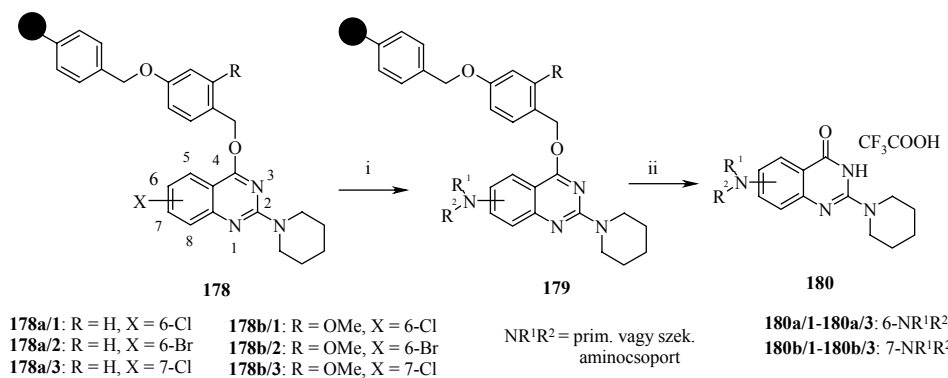
2. ábra. 6,7-Szubsztituált 2-amino-4(3H)-kinazolonok (**165**) szintézise szilárd hordozón: i, *n*-BuLi, THF, -20 – 25 °C; ii, HNR³R⁴, DMF, 80-120 °C; iii, CF₃COOH, CH₂Cl₂, 25 °C.

- 3.2.5 Megmutattuk, hogy a 2,4-diklór-6-(tetrahidropirán-2-iloxi)kinazolin (**171**) a **161/1-7** származékokhoz hasonlóan benzil-alkohol kapcsolóelemen keresztül szilárd hordozóhoz köthető (3. ábra).
- 3.2.6 Kimutattuk, hogy a szilárd hordozóhoz kapcsolt 2-amino-6-(tetrahidropirán-2-iloxi)kinazolin-származékról (**173**) a tetrahidropiránil védőcsoport bórtrifluorid dietil-éteráttal tiofenol jelenlétében THF-ben a benzil-éter kötés mellett szelektíven eltávolítható.
- 3.2.7 Megmutattuk, hogy az általunk alkalmazott körülmények között a szilárd hordozóhoz kapcsolt 2-(piperidin-1-il)-6-hidroxikinazolin-származékok (**175**) primer és szekunder alkoholokkal történő Mitsunobu reakciója egységes terméket eredményez (> 90%).
- 3.2.8 Kimutattuk, hogy a szilárd hordozóhoz kapcsolt 2-(piperidin-1-il)-6(7)-klórkinazolinok (**178**) palládium-katalizált aminálási reakcióban az általunk használt nyílt szénláncú szekunder alifás és aromás aminokkal tri(*terc*-butil)foszfán ligandumot használva 80%-nál nagyobb tisztaságú 6(7)-amino-származékokká (**179**) alakíthatóak (4. ábra).
- 3.2.9 Kimutattuk, hogy a szilárd hordozóhoz kapcsolt 2-(piperidin-1-il)-6(7)-klórkinazolinok (**178**) palládium-katalizált aminálási reakcióban az általunk használt

alifás primer aminokkal 2-[di(*terc*-butil)foszfanyl]bifenil ligandumot használva 80 %-nál tisztább 6(7)-amino-származékokká (**179**) alakíthatóak.



3. ábra. 2-Amino-6-alkoxikinazolinok (**177**) szintézise szilárd hordozón: i, 2,2 ekv. *n*-BuLi, 3 ekv. benzil-alkohol kapcsolóelem, THF, 25 °C; ii, 5 ekv. HNR^1R^2 (szekunder amin), DMF, 20 h, 100 °C; iii, CF_3COOH , CH_2Cl_2 , 25 °C; iv, 1 ekv. $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$, PhSH, THF, 25 °C, 1h; v, 10 ekv. PPh_3 , 10 ekv. azodikarbony-sav-diizopropil-észter, 10 ekv. R^3OH (primer vagy szekunder alkohol), 16 h; vi, CF_3COOH , CH_2Cl_2 , 25 °C.

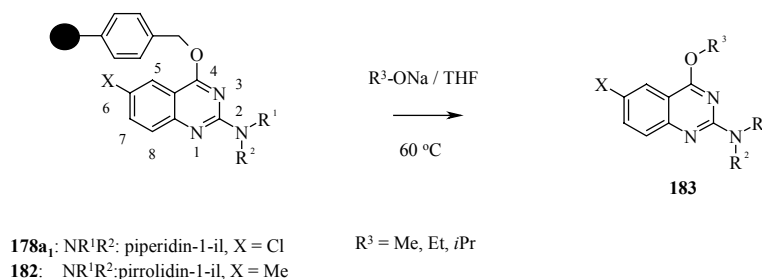


4. ábra. 2,6(7)-Diamino-4(3H)-kinazonok (**180**) szintézise Pd-katalizált aminálással: i, 5 ekv. HNR^1R^2 , 0,2 ekv. Pd-komplex, 5 ekv. NaOtBu, o-xilol, 100 °C; ii, CF_3COOH , CH_2Cl_2 .

3.2.10 Több száz tagú vegyülettárak automatizált szintézisével igazoltuk, hogy a kidolgozott eljárások alkalmasak 6(7)-szubsztituált 2-amino-4(3H)-kinazon-származékok (**165**) és 6-alkoxi-2-amino-4(3H)-kinazon-származékok (**177**) automatizált úton történő előállítására.

3.3 Új eljárást dolgoztunk ki 2-amino-4-alkoxikinazolinok szilárd hordozón történő előállítására (5. ábra).

3.3.1 Kimutattuk, hogy a benzil-alkohol kapcsolóelemen keresztül szilárd hordozóhoz kötött 6(7)-szubsztituált 2-aminokinazolin-származékok (**178a/1**, **182**) THF-ben, primer és szekunder alkoholok Na-sóival 4-alkoxi-2-aminokinazolinok keletkezése közben jó kitermeléssel lehasíthatók a gyantáról.



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

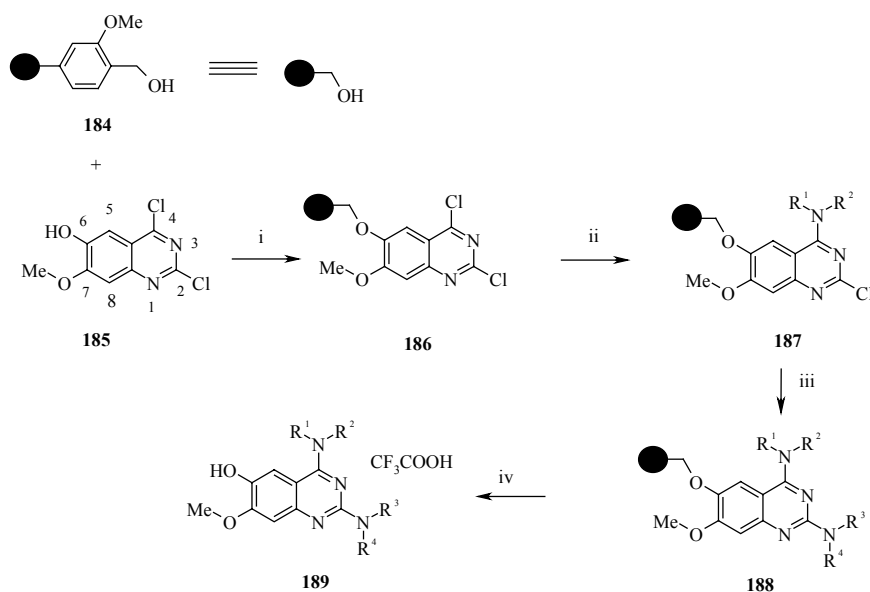
3.4 Új eljárást dolgoztunk ki 2,4-diamino-6-hidroxi-7-metoxikinazolinok szilárd hordozón történő szintézisére (6. ábra).

3.4.1 Megállapítottuk, hogy a 2,4-diklór-6-hidroxi-7-metoxikinazolin (**185**) Mitsunobu reakció körülményei között, *o*-metoxibenzil-alkohol kapcsolóelemen keresztül szilárd hordozóhoz kapcsolható.

3.4.2 Kimutattuk, hogy **185**-ben a 4-helyzetű klóratom α -helyzetben elágazást nem tartalmazó primer és szekunder aminokkal szobahőmérsékleten, THF-ben, szelektíven lecserélhető. A 2-helyzetű klóratom szubsztitúciója α -helyzetben elágazást nem tartalmazó szekunder alifás aminokkal egységes termék képződése közben megvalósítható (*n*-BuOH, 100 °C, 24 h, 20 ekv. amin).

3.4.3 Rámutattunk, hogy **187** 2-helyzetű klóratomjának primer aminokkal történő cseréje során DMF helyett célszerűbb *n*-BuOH-t használni, így elkerülhetjük a 2-(dimetilamino)kinazolin-származék (**189**, $\text{NR}^3\text{R}^4 = \text{NMe}_2$) képződéséhez vezető mellékreakciót.

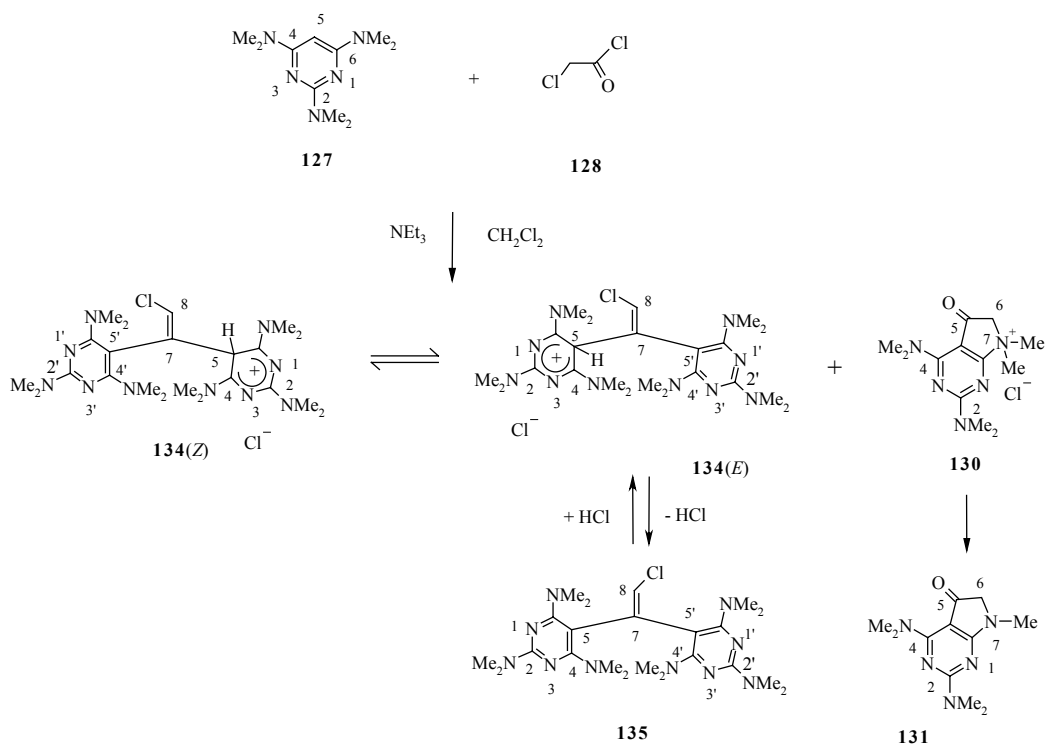
3.4.4 Több száz tagú vegyülettár automatizált szintézisével igazoltuk, hogy a kidolgozott eljárás alkalmas 2,4-diamino-6-hidroxi-7-metoxikinazolin-származékok automatizált úton történő előállítására.



6. ábra. 2,4-Diamino-6-hidroxi-7-metoxikinazolinok: (**189**) előállítása szilárd hordozón i, azodikarbonsav-diizopropil-észter, PPh_3 , THF, 25 °C, 24 h; ii, 10 ekv. HNR^1R^2 (primer vagy szekunder alifás amin), THF, 25 °C; iii, 20 ekv. HNR^3R^4 (szekunder alifás amin), n -BuOH 90 °C, 48 h; iv, CF_3COOH , CH_2Cl_2 .

3.5 Az aminopirimidinek protonálódásával kapcsolatban alapvetően új összefüggéseket tártunk fel. Bebizonyítottuk, hogy a 2,4,6-triaminopirimidinek hajlamosak C(5)-protonálódásra, σ -komplexek képzésére és előállítottuk az első stabil kationos pirimidin σ -komplexeiket.

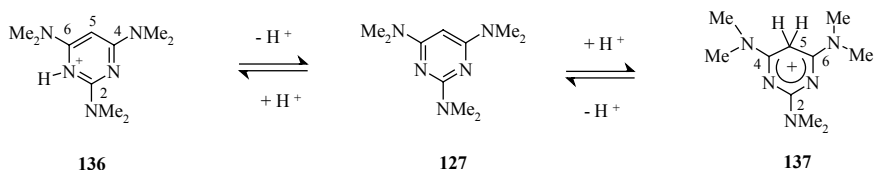
- 3.5.1 Kimutattuk, hogy 2,4,6-trisz(dimetilamino)pirimidin (**127**) és klóracetil-klorid reakciójában diklórmetánban trietil-amin jelenlétében 2,4,6-trisz(dimetilamino)-5-[1-(2,4,6-trisz(dimetilamino)pirimidin-5-il)-2-klórvinil]pirimidinium-klorid (**134**) és [7,7-dimetil-2,4-bisz(dimetilamino)-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-ium]-klorid (**130**) keletkezik (7. ábra).
- 3.5.2 NMR inverzió transzfer kísérletekkel igazoltuk, hogy **134**(E) és **134** (Z) forma DMSO- d_6 -os oldatban egyensúlyban van egymással.
- 3.5.3 Bebizonyítottuk, hogy **134**-ból megfelelően erős bázissal (NaOEt, NaH) 2,4,6-trisz(dimetilamino)-5-[1-(2,4,6-trisz(dimetilamino)pirimidin-5-il)-2-klórvinil]pirimidin (**135**) állítható elő, mely sav hatására **134**-gyé alakul vissza.
- 3.5.4 Kimutattuk, hogy **130** kvaterner ammónium-só szobahőmérsékleten diklórmetánban spontán demetileződik **131** keletkezése közben.



7. ábra. A 2,4,6-trisz(dimetilamino)pirimidin (**127**) reakciója klóracetil-kloriddal (**128**) NEt_3 jelenlétében 0-5 °C-on stabil kationos pirimidin σ -komplex (**134**) képződéséhez vezet.

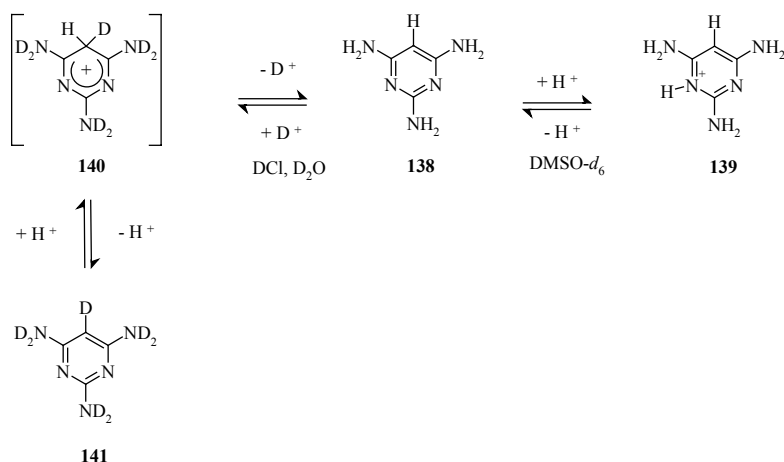
3.5.5 NMR spektroszkópiával kimutattuk, hogy a [2,4,6-trisz(dimetilamino)pirimidinium]-klorid vizes oldatában ($\text{H}_2\text{O}:\text{D}_2\text{O} = 9:1$) a C(5) és N(1) protonált forma egyensúlyban van egymással. A C(5) protonálódás sebessége a kémiai eltolódás időskálán szemlélve lassúnak, míg az N(1)-protonálódás gyorsnak tekinthető (8. ábra).

3.5.6 NMR titrálással meghatároztuk **127** C(5) és N(1)-protonálódásához tartozó pK_a értékeket $\text{H}_2\text{O}:\text{D}_2\text{O} (9:1)$ elegyben. $\text{pK}_{a(\text{C}5)} = 6,87$. $\text{pK}_{a(\text{N}1)} = 6,89$ (25 °C).



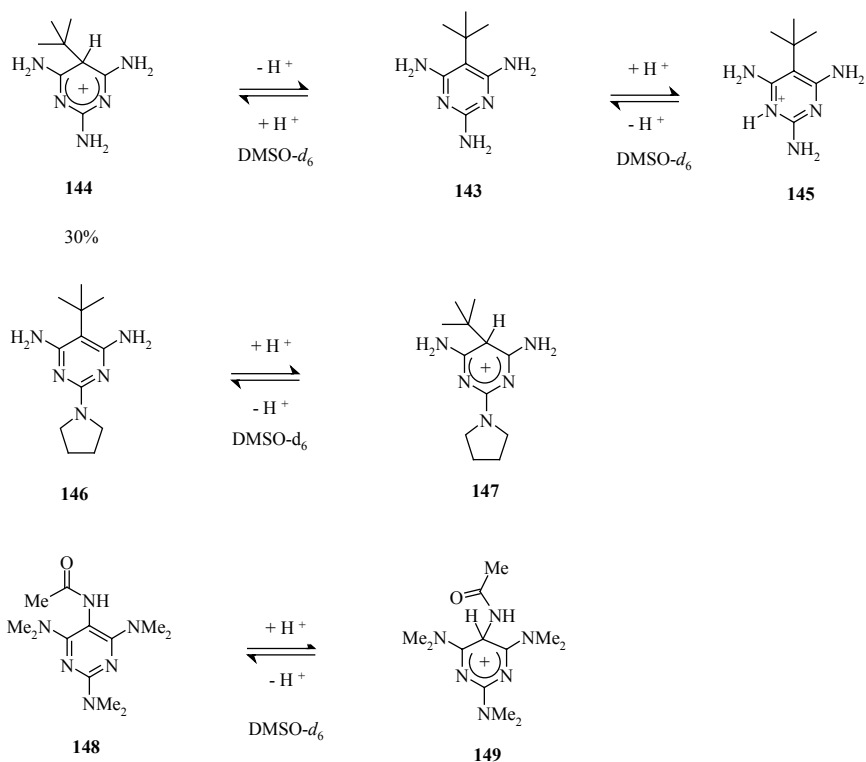
8. ábra. **127** protonálódása az N(1)- és C(5)-protonált formák elegyéhez vezet.

3.5.7 Kimutattuk, hogy a 2,4,6-triaminopirimidin (**138**) D_2O -s oldatában sav hozzáadás hatására a H-(C5) proton deutériumra cserélődik, tehát már a „legegyszerűbb” triaminopirimidin (**138**) esetén is történik C(5)-protonálódás. A C(5)-protonált forma jelenléte NMR-spektroszkópiával közvetlenül nem mutatható ki, de a C(5)-protonálódást a deutériumcserés kísérletek bizonyítják. (9. ábra).



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

- 3.5.8 Megfigyeltük, hogy az általunk szilárd hordozón előállított 2,4,6-triaminopirimidin- és 4,6-diamino-2-metilpirimidin-származékok (126, 1. ábra) trifluorecetsavval képzett sóit DMSO-*d*₆-ban oldva a C(5)-protonált forma NMR-spektroszkópiával közvetlenül nem mutatható ki, viszont az oldathoz 5% D₂O-t adva H-(C5) proton 24-48 óra alatt deutériumra cserélődik.
- 3.5.9. NMR spektroszkópiás mérésekkel kimutattuk, hogy az 2,4,6-triamino-5-(*tert*-butil)pirimidin (143) tetrafluorobórsavval készült sójának DMSO-*d*₆-os oldatában a C(5)-protonált forma aránya 30% (10. ábra).
- 3.5.10 NMR spektroszkópiás mérésekkel kimutattuk, hogy egyes 5-helyzetben szubsztituált 2,4,6-triaminopirimidinek (146, 148) tetrafluorobórsavval képzett sóinak DMSO-*d*₆-os oldatában a C(5) és N(1)-protonálódási egyensúly teljes mértékben a C(5)-protonálódás irányában van eltolódva, tehát az oldat stabil σ -kompleket tartalmaz.
- 3.5.11 A 3.5.5. és 3.5.7-10. pontokban foglaltak alapján feltételezzük, hogy az általunk vizsgált 5-helyzetben szubsztituált 2,4,6-triaminopirimidinek bázis formái esetén a 4-5 és az 5-6-helyzetű szubsztituensek között szterikus taszítás lép fel. A C(5)-protonálódás következtében C(5) sp²-ből sp³ hibridállapotúvá válik, így 4-5 és 5-6-helyzetű szubsztituensek közötti szterikus taszítás csökken, ugyanakkor lehetőség nyílik a pozitív töltés gyűrűn kívüli nitrogénatomokra is kiterjedő hatékony delokalizációjára. Feltételezzük, hogy a C(5)-protonálódás irányába eltolódott egyensúly (stabil kationos pirimidin σ -komplekek képződése) e kettős, szterikus és elektronikus hatások eredményeképpen jön létre.



10. ábra. 5-Szubsztituált aminopirimidinek protonálódása.

4. Az eredmények jelentősége és hasznosítási lehetőségei

- 4.1. Az aminopirimidinek és aminokinazolinok szintézisére kidolgozott új eljárások biológiailag potenciálisan aktív aminopirimidin és aminokinazolin vegyülettárak automatizált úton történő előállítását teszik lehetővé illetve alapjául szolgálhatnak új, szilárd hordozón történő aminopirimidin és aminokinazolin szintéziseknek.
- 4.2. A kidolgozott szilárd hordozós eljárások felhasználásával 3 vegyülettárba sorolható, 1200 db egyedi molekula automatizált párhuzamos szintézise valósult meg 0,1 mmol-os mennyiségben. Az elkészült vegyületek a Richter Rt molekulabankjának részét képezik.
- 4.3. Az elvégzett munka és az e-téren szerzett tapasztalatok hozzájárultak ahhoz, hogy az elmúlt évek során a kombinatorikus kémiai megközelítés a Richter Rt-ben folyó originális gyógyszerkutatás szerves részévé vált.
- 4.4. Az aminopirimidinek protonálódásával kapcsolatos új megfigyeléseknek fontos szerepe lehet biológiailag aktív aminopirimidinek szerkezet-hatás összefüggéseinek feltárásában, továbbá aminopirimidinek reakcióinak értelmezésében.

5. Az értekezéshez kapcsolódó tudományos közlemények

1. Csaba Wéber, Attila Bielik, Györgyi I. Szendrei, István Greiner
Novel solid-phase synthesis of 2,6-disubstituted 4(3H)-quinazolinones for combinatorial library generation
Tetrahedron Lett. **2002**, 43, 2971-2974.
Impakt faktor: 2,357
2. Ádám Demeter, Csaba Wéber, János Brlik
Protonation of the Pyrimidine Ring at the C(5) Position: Formation of a Stable Cationic sigma-Complex
J. Am. Chem. Soc. **2003**, 125, 2535-2540.
Impakt faktor: 6,201
3. Csaba Wéber, Ádám Demeter, Györgyi I. Szendrei, István Greiner
Solid-phase synthesis of 2,6- and 2,7-diamino-4(3H)-quinazolinones via palladium catalyzed amination
Tetrahedron Lett. **2003**, 43, 7533-7536.
Impakt faktor: 2,357
4. Csaba Wéber, Györgyi I. Szendrei, István Greiner
Solid-phase synthesis of a 2-amino-4(3H)-quinazolinone library
PharmaChem, **2003**, 2. (July/August) 25-27.
Impakt faktor: -
5. Demeter Ádám, Wéber Csaba, Brlik János, Veszprémi Tamás, Németh Balázs
Rutin acilezéstől stabilis pirimidin σ -komplexeig: A pirimidin gyűrű szén protonálódása
Acta Pharmaceutica Hungarica **2004**, 74, 29-38.
Impakt faktor: -
6. Csaba Wéber, Attila Bielik, Györgyi I. Szendrei, György M. Keserű, István Greiner
Solid-phase synthesis of an N-(phenylalkyl)cinnamide library via Horner-Wadsworth-Emmons reaction
Bioorg. Med. Chem. Lett. **2004**, 14, 1279-1281.
Impakt faktor: 2,051
7. Ádám Demeter, Csaba Wéber
Carbon-Protonation of the Pyrimidine Ring: The Story of a Small Molecule NMR Problem
Concepts in Magnetic Resonance **2004**, (közlésre elfogadva)
Impakt faktor: 2,262

Összesített impakt faktor (2002): 15,228

6. Az értekezéshez kapcsolódó tudományos előadások és poszterek

1. Wéber Csaba, Demeter Ádám, I. Szendrei Györgyi, Tuba Zoltán, Mahó Sándor
Triaminopirimidinek reakciói alfa-halo-savhalogenidekkel (előadás)
MTA Heterociklusos Munkabizottság ülése, Balatonszemes, 2000. május 25-26.
2. Wéber Csaba, Keserű György Miklós, I. Szendrei Györgyi, Bielik Attila, Greiner István
Combinatorial Solid-Phase Synthesis of a Quinazoline Library Having Potentially Selective Alpha_{1A}-Adrenoreceptor Activity (poszter)
Combinatorial Chemistry 2000 (London, Nagy-Britannia, 2000. július 11-14.)
Programme & Abstract Book 26. oldal, P-CCH18.
3. Wéber Csaba, Bielik Attila, Keserű György Miklós, I. Szendrei Györgyi, Greiner István
Combinatorial Solid-Phase Synthesis of a 4(3H)-Quinazolone Library (poszter)
EUROCOMBI-1, 1st Symposium of the European Society for Combinatorial Sciences, (Budapest, 2001. július 1-5.)
Abstract Book, 57. oldal, P-38.
4. Wéber Csaba, I. Szendrei Györgyi, Greiner István
Solid-Phase Synthesis of 2,7-Diamino-4(3H)-quinazolinones via Palladium-Catalyzed Amination (poszter)
Balticum Organicum Syntheticum (BOS 2002), (Vilnius, Litvánia, 2002. június 23-27.)
Abstract Book, 135. oldal, P-84.
5. Demeter Ádám, Wéber Csaba, Brlik János
A pirimidingyűrű protonálódása: egy stabilis szigma-komplex képződése (előadás)
Gyógyszerkémiai és Gyógyszertechnológiai Szimpózium (Visegrád, 2002. szeptember 30 - október 1.)
6. Wéber Csaba, Demeter Ádám, I. Szendrei Györgyi
Váratlan reakciók aminopirimidinek körében (előadás)
MTA Heterociklusos Munkabizottság ülése (Balatonszemes, 2003. május 29-30.)
7. Wéber Csaba, Demeter Ádám, I. Szendrei Györgyi
Váratlan reakciók aminopirimidinek körében (poszter)
MKE Vegyészkonferencia (Hajdúszoboszló, 2003. június 26-28.)
Program és Előadásösszefoglalók, 167. oldal, P-119.
8. Demeter Ádám, Wéber Csaba, Veszprémi Tamás, Németh Balázs
Carbon-protonation of 2,4,6-triaminopyrimidines: an NMR and quantum chemical study (poszter)
45th Rocky Mountain Conference on Analytical Chemistry, (Denver, CO, USA, 2003. július 27 - augusztus 1.)
Abstract Book 115. oldal, P-242.

9. Demeter Ádám, Wéber Csaba, Veszprémi Tamás, Németh Balázs
Aminopirimidinek protonálódásának újabb aspektusai (előadás)
Gyógyszerkémiai és Gyógyszertechnológiai Szimpózium (Eger, 2003. szeptember 22-23.)
10. Wéber Csaba, Demeter Ádám, Veszprémi Tamás, Németh Balázs
A pirimidingyűrű C-5 protonálódása: stabil kationos szigma-komplexek és új reakciók aminopirimidinek körében (előadás)
IX. Nemzetközi Vegyészkonferencia, (Kolozsvár, 2003. november 14-16.)
Dr. Veszprémi Tamás