



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 603 18 559 T2** 2009.01.08

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 487 809 B1**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 265/30** (2006.01)

(21) Deutsches Aktenzeichen: **603 18 559.2**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP03/03343**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **03 745 297.6**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2003/082835**

(86) PCT-Anmeldetag: **27.03.2003**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **09.10.2003**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **22.12.2004**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **09.01.2008**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **08.01.2009**

(30) Unionspriorität:

0207450 28.03.2002 GB

(73) Patentinhaber:

Glaxo Group Ltd., Greenford, Middlesex, GB

(74) Vertreter:

HOFFMANN & EITLE, 81925 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR**

(72) Erfinder:

**HAYES, Martin Alistair, Stevenage, Hertfordshire
SG1 2NY, GB; MILLS, Gail, Stevenage,
Hertfordshire SG1 2NY, GB; SWANSON, Stephen,
Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY, GB; WALKER,
Andrew John, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY,
GB; WILKINSON, Mark, Stevenage, Hertfordshire
SG1 2NY, GB**

(54) Bezeichnung: **VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON MORPHOLINDERIVATEN UND ZWISCHENPRODUKTE
DAFÜR**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

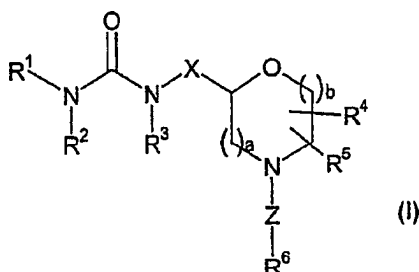
Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Neue Verfahren

[0001] Diese Erfindung betrifft neue Verfahren, insbesondere Verfahren zur Herstellung bestimmter Morpholin-Derivate.

[0002] Die mitrechtshängige internationale Patentanmeldung Nr. PCT/GB01/04350 (WO 02/026723) (Glaxo Group Limited) betrifft bestimmte Morpholin-Harnstoff-Derivate der Formel (I)



worin:

R¹ C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkynyl, Aryl-Y¹-, Heteroaryl-Y¹-, Aryl(O)_t-aryl-Y¹-, Aryl(O)_t-heteroaryl-Y¹-, Heteroaryl(O)_t-aryl-Y¹-, Heteroaryl(O)_t-heteroaryl-Y¹-, Aryl-SO₂-Y¹-, C₁₋₆-Alkyl-G-Y¹-, Heteroaryl-G-aryl-Y¹-, J¹-SO₂-Y¹-, R¹⁷O(CO)-C₂₋₆-alkenyl-Y¹-, R¹⁷NHCO-Y¹-, R¹⁷NHSO₂-Y¹-, C₂₋₆-Alkynyl-Y¹-, C₂₋₆-Alkenyl-Y¹-, Aryl-O-Y¹-, Heteroaryl-O-Y¹-, C₁₋₆-Alkyl-SO₂-Y¹-, M-Y¹-, J¹-Y¹-, J¹-CO-Y¹-, Aryl-CO-Y¹- oder C₃₋₈-Cycloalkyl-Y¹- oder C₃₋₈-Cycloalkenyl-Y¹- darstellt, wobei das C₂₋₆-Alkynyl und C₂₋₆-Alkenyl-Y¹ gegebenenfalls mit einer -OR¹⁷-Gruppe substituiert sein kann, wobei das C₂₋₆-Alkenyl gegebenenfalls mit einer oder mehreren -COOR¹⁷-Gruppen substituiert sein kann und wobei das Cycloalkyl oder Cycloalkenyl gegebenenfalls mit einer oder mehreren Hydroxyl- oder C₁₋₆-Alkyl-Gruppen substituiert sein kann;

R² Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl darstellt, gegebenenfalls mit einer Hydroxy-Gruppe substituiert;

R³ Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl darstellt;

oder R¹ und R² zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Gruppe der Formel J² bilden können, worin das Stickstoffatom für entweder X¹ oder X² substituiert;

t 0 oder 1 darstellt;

X Ethylen oder eine Gruppe der Formel CR^eR^f darstellt, worin R^e und R^f unabhängig Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl darstellen, oder R^e und R^f zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine C₃₋₈-Cycloalkyl-Gruppe bilden;

R⁴ und R⁵ unabhängig Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl darstellen;

Z eine Bindung, CO, SO₂, CR¹⁰R⁷(CH₂)_n, (CH₂)_nCR¹⁰R⁷, CHR⁷(CH₂)_nO, CHR⁷(CH₂)_nS, CHR⁷(CH₂)_nOCO, CHR⁷(CH₂)_nCO, COCHR⁷(CH₂)_n oder SO₂CHR⁷(CH₂)_n darstellt;

R⁶ C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, Aryl, Heteroaryl, Aryl-C₂₋₆-alkenyl-, -CN oder eine Gruppe der Formel -Y²-J³ darstellt;

R⁷ Wasserstoff, C₁₋₄-Alkyl, CONR⁸R⁹ oder COOC₁₋₆-Alkyl darstellt;

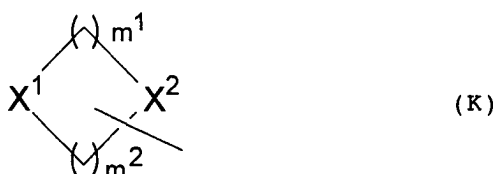
a und b 1 oder 2 darstellen, so daß a + b 2 oder 3 darstellt;

G -SO₂-, -SO₂NR¹⁸-, -NR¹⁸SO₂-, -NR¹⁸CO-, CO oder -CONR¹⁸- darstellt;

n eine ganze Zahl von 0 bis 4 darstellt;

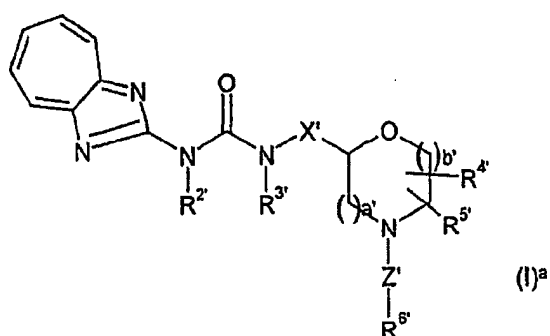
M eine C₃₋₈-Cycloalkyl- oder C₃₋₈-Cycloalkenyl-Gruppe kondensiert an eine monocyclische Aryl- oder monocyclische Heteroaryl-Gruppe darstellt;

J¹, J² und J³ unabhängig eine Einheit der Formel (K) darstellen:

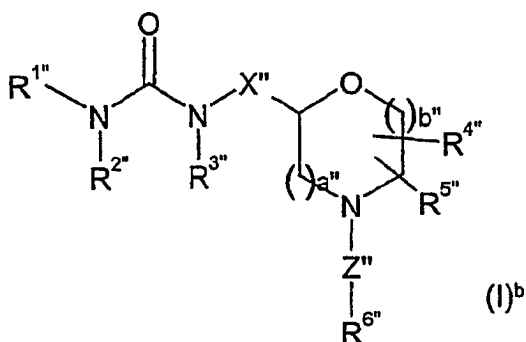


worin X¹ Sauerstoff, NR¹¹ oder Schwefel darstellt, X² CH₂, Sauerstoff, NR¹² oder Schwefel darstellt, m¹ eine ganze Zahl von 1 bis 3 darstellt und m² eine ganze Zahl von 1 bis 3 darstellt, mit der Maßgabe, daß m¹ + m² im Bereich von 3 bis 5 ist, ebenfalls mit der Maßgabe, daß, wenn beide X¹ und X² Sauerstoff, NR¹¹, NR¹² oder Schwefel darstellen, dann müssen beide m¹ und m² nicht weniger als 2 gleichen, worin K gegebenenfalls mit einer oder mehreren (z. B. 1 oder 2) -Y³-Aryl-, -Y³-Heteroaryl-, -Y³-CO-Aryl-, -COC₃₋₈-Cycloalkyl-, -Y³-CO-Heteroaryl-, -C₁₋₆-Alkyl-, -Y³-COOC₁₋₆-Alkyl-, -Y³-COC₁₋₆-Alkyl-, -Y³-W-, -Y³-CO-W-, -Y³-NR¹⁵R¹⁶-, -Y³-CONR¹⁵R¹⁶-, Hydroxy-, Oxo-, -Y³-SO₂NR¹⁵R¹⁶-, -Y³-SO₂C₁₋₆-Alkyl-, -Y³-SO₂-Aryl-, -Y³-SO₂-Heteroaryl-, -Y³-NR¹³C₁₋₆-Alkyl-,

-Y³-NR¹³SO₂C₁₋₆-Alkyl-, -Y³-NR¹³CONR¹⁵R¹⁶-, -Y³-NR¹³COOR¹⁴- oder -Y³-OCONR¹⁵R¹⁶-Gruppen substituiert ist, und gegebenenfalls an einen monocyclischen Aryl- oder Heteroaryl-Ring kondensiert ist;
 R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ und R¹⁴ unabhängig Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl darstellen;
 R¹⁵ und R¹⁶ unabhängig Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl darstellen, oder R¹⁵ und R¹⁶ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Morpholin-, Piperidin- oder Pyrrolidin-Ring bilden können;
 R¹⁷ und R¹⁸ unabhängig Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl darstellen;
 W einen gesättigten oder ungesättigten nicht-aromatischen Ring mit 5–7 Gliedern darstellt, der zwischen 1 und 3 Heteroatome enthält, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel, gegebenenfalls substituiert mit einer oder mehreren C₁₋₅-Alkyl-, Halogen- oder Hydroxy-Gruppen;
 Y¹, Y² und Y³ unabhängig eine Bindung oder eine Gruppe der Formel -(CH₂)_pCR^cR^d(CH₂)_q- darstellen, worin R^c und R^d unabhängig Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl darstellen, oder R^c und R^d zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine C₃₋₈-Cycloalkyl-Gruppe bilden können, und p und q unabhängig eine ganze Zahl von 0 bis 5 darstellen, worin p + q eine ganze Zahl von 0 bis 5 ist;
 und Salze und Solvate davon;
 mit der Maßgabe, daß,
 die Verbindung der Formel (I) nicht eine Verbindung der Formel (I)^a ist:

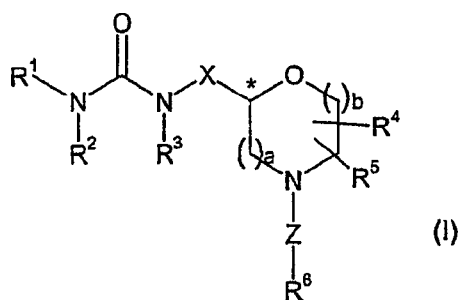


worin R² Wasserstoff oder Niederalkyl (im speziellen C₁₋₄-Alkyl) darstellt; R³ Wasserstoff darstellt; X' Methylen oder Ethylen darstellt; a' und b' beide 1 darstellen; R⁴ und R⁵ beide Wasserstoff darstellen; und worin die Einheit -Z'-R⁶ Halogenbenzyl darstellt, und;
 die Verbindung der Formel (I) nicht eine Verbindung der Formel (I)^b ist:

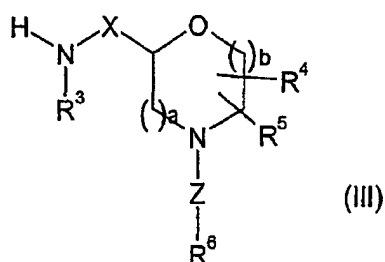


worin R^{1''} ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₅-Alkyl-Gruppe, eine C₃₋₆-Cycloalkyl-Gruppe, eine Aryl-Gruppe oder eine Aryl-C₁₋₄-alkyl-Gruppe darstellt (insbesondere worin Aryl Phenyl oder Naphthyl darstellt), worin die Aryl-Einheit der Aryl-Gruppe oder Aryl-C₁₋₄-alkyl-Gruppe gegebenenfalls mit einem Halogenatom, einer C₁₋₆-Alkyl-Gruppe, einer C₁₋₆-Alkoxy-Gruppe, einer C₁₋₆-Alkoxy-carbonyl-Gruppe oder einer Amino-Gruppe substituiert sein kann; R^{2''} Wasserstoff darstellt; R^{3''} Wasserstoff oder C₁₋₅-Alkyl darstellt; X'' Methylen darstellt; a'' und b'' beide 1 darstellen; R^{4''} und R^{5''} beide Wasserstoff darstellen; und worin die Einheit -Z''-R^{6''} eine C₁₋₅-Alkyl-Gruppe, eine Aryl-C₁₋₄-alkyl-Gruppe (insbesondere worin Aryl Phenyl oder Naphthyl darstellt), eine Heteroaryl-C₁₋₄-alkyl-Gruppe (insbesondere worin Heteroaryl 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl oder 1H-Indol-3-yl darstellt), eine Aryloxy-C₂₋₅-alkyl-Gruppe oder eine Pyrrolidiny-carbonyl-C₁₋₄-alkyl-Gruppe darstellt, worin die Aryl-Einheit der Gruppen gegebenenfalls mit einem Halogenatom, einer C₁₋₆-Alkyl-Gruppe, einer C₁₋₆-Alkoxy-Gruppe, einer C₁₋₆-Alkoxy-carbonyl-Gruppe oder einer Amino-Gruppe substituiert sein kann.

[0003] Verbindungen der Formel (I) besitzen ein chirales Kohlenstoffatom in der Position, die mit "*" markiert ist und kann daher als Enantiomere vorliegen.



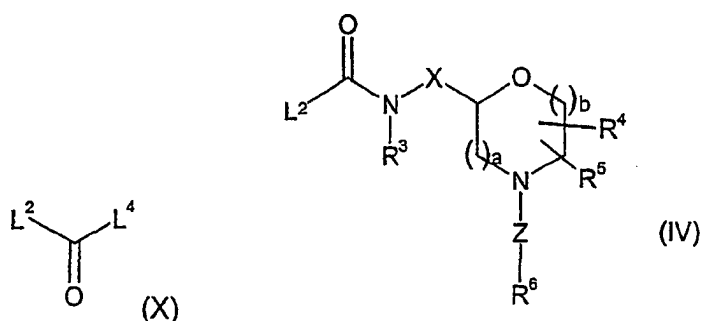
[0004] PCT/GB01/04350 (WO 02/026723) offenbart ebenfalls ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), worin Enantiomere davon durch eine Kombination einer achiralen Synthese mit einem Trennungsschritt hergestellt werden können. Beispiele solch eines Trennungsschritts sind präparative chirale Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (präparative chirale HPLC) und fraktionierte Kristallisation von diastereoisomeren Salzen. Insbesondere wird in PCT/GB01/04350 (WO 02/026723) offenbart, daß ein Enantiomer einer Verbindung der Formel (I) durch die Trennung einer racemischen Modifikation einer Verbindung der Formel (III) hergestellt werden kann



worin;

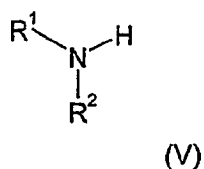
R^3 , a , b , R^4 , R^5 , Z und R^6 wie in Formel (I) vorstehend definiert sind;

durch fraktionierte Kristallisation eines diastereoisomeren Salzes davon, gefolgt von der Umsetzung des getrennten Enantiomers der Verbindung der Formel (III) mit einer Verbindung der Formel (X), um eine Verbindung der Formel (IV) zu ergeben:



worin;

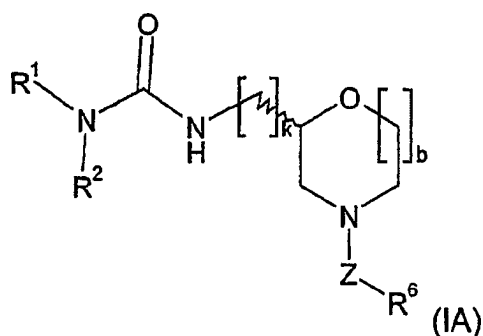
L^2 und L^4 Abgangsgruppen sind, und R^3 , a , b , R^4 , R^5 , Z und R^6 wie in Formel (I) vorstehend definiert sind; gefolgt von der Umsetzung einer Verbindung der Formel (IV) mit einer Verbindung der Formel (V):



worin;

R^1 und R^2 wie in Formel (I) vorstehend definiert sind; um eine Verbindung der Formel (I) zu ergeben.

[0005] Alternative Verfahren zum Herstellen eines Enantiomers bestimmter Verbindungen der Formel (I), welches von der Formel (IA) ist,

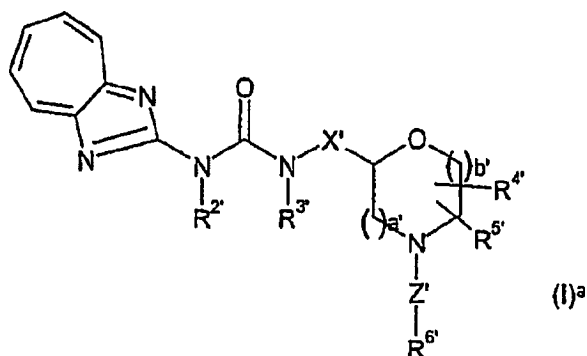


worin;

R^1 , R^2 , b , z und R^6 wie in Formel (I) definiert sind, und;

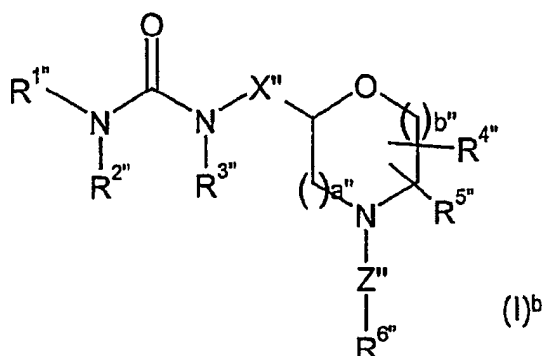
k 1 oder 2 ist;

und Salzen und Solvaten davon sind nun ermittelt worden, mit der Maßgabe, daß die Verbindung der Formel (IA) nicht eine Verbindung der Formel (I)^a ist:



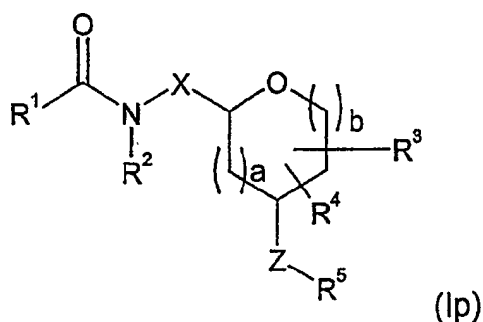
worin R^2 Wasserstoff oder Niederalkyl (im speziellen C_{1-4} -Alkyl) darstellt; R^3 Wasserstoff darstellt; X' Methylen oder Ethylen darstellt; a' und b' beide 1 darstellen; R^4 und R^5 beide Wasserstoff darstellen; und worin die Einheit $-Z'-R^6$ -Halogenbenzyl darstellt, und;

die Verbindung der Formel (IA) nicht eine Verbindung der Formel (I)^b ist:



worin R^1 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-6} -Alkyl-Gruppe, eine C_{3-6} -Cycloalkyl-Gruppe, eine C_{3-6} -Cycloalkyl- C_{1-4} -alkyl-Gruppe, eine Aryl-Gruppe oder eine Aryl- C_{1-4} -alkyl-Gruppe (insbesondere worin Aryl Phenyl oder Naphthyl darstellt) darstellt, worin die Aryl-Einheit der Aryl-Gruppe oder Aryl- C_{1-4} -alkyl-Gruppe gegebenenfalls mit einem Halogenatom, einer C_{1-6} -Alkyl-Gruppe, einer C_{1-6} -Alkoxy-Gruppe, einer C_{1-6} -Alkoxy-carbonyl-Gruppe oder einer Amino-Gruppe substituiert sein kann; R^2 Wasserstoff darstellt; R^3 Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl darstellt; X'' Methylen darstellt; a'' und b'' beide 1 darstellen; R^4 und R^5 beide Wasserstoff darstellen; und worin die Einheit $-Z''-R^6$ eine C_{1-6} -Alkyl-Gruppe, eine Aryl- C_{1-4} -alkyl-Gruppe (insbesondere worin Aryl Phenyl oder Naphthyl darstellt), eine Heteroaryl- C_{1-4} -alkyl-Gruppe (insbesondere worin Heteroaryl 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl oder 1H-Indol-3-yl darstellt), eine Aryloxy- C_{2-5} -alkyl-Gruppe oder eine Pyrrolidinyl-carbonyl- C_{1-4} -alkyl-Gruppe darstellt, worin die Aryl-Einheit der Gruppen gegebenenfalls mit einem Halogenatom, einer C_{1-6} -Alkyl-Gruppe, einer C_{1-6} -Alkoxy-Gruppe, einer C_{1-6} -Alkoxy-carbonyl-Gruppe oder einer Amino-Gruppe substituiert sein kann.

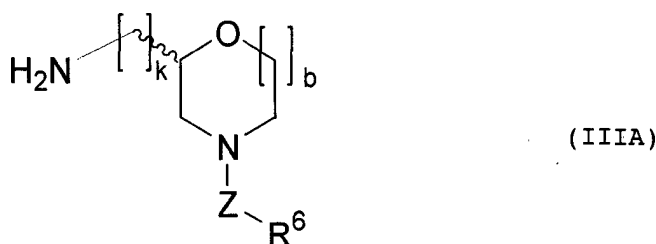
[0006] Die mitrechtshängige internationale Patentanmeldung, veröffentlicht als WO 02/26722 (Glaxo Group Limited), offenbart bestimmte Verbindungen der Formel (I_p):



und Verfahren zu ihrer Herstellung, einschließlich Verfahren zur Herstellung der Enantiomere der Verbindungen der Formel (Ip).

[0007] Diese Verfahren beinhalten die Chiralsynthese bestimmter Verbindungen der Formel (III).

[0008] Entsprechend wird hier in einem ersten Aspekt ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (IIIA):



oder eines Salzes davon bereitgestellt;
worin

Z eine Bindung, CO, SO₂, CR¹⁰R⁷(CH₂)_n, (CH₂)_nCR¹⁰R⁷, CHR⁷(CH₂)_nO, CHR⁷(CH₂)_nS, CHR⁷(CH₂)_nOCO, CHR⁷(CH₂)_nCO, COCHR⁷(CH₂)_n oder SO₂CHR⁷(CH₂)_n darstellt;

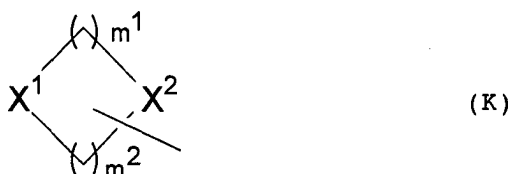
R⁶ C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, Aryl, Heteroaryl, Aryl-C₂₋₆-alkenyl-, -CN oder eine Gruppe der Formel -Y²-J³ darstellt;

R⁷ Wasserstoff, C₁₋₄-Alkyl, CONR⁸R⁹ oder COOC₁₋₆-alkyl darstellt;

a und b 1 oder 2 darstellen, so daß a + b 2 oder 3 darstellt;

n eine ganze Zahl von 0 bis 4 darstellt;

J³ einen Rest der Formel (K) darstellt:



worin X¹ Sauerstoff, NR¹¹ oder Schwefel darstellt, X² CH₂, Sauerstoff, NR¹² oder Schwefel darstellt, m¹ eine ganze Zahl von 1 bis 3 darstellt und m² eine ganze Zahl von 1 bis 3 darstellt, vorausgesetzt, daß m¹ + m² im Bereich von 3 bis 5 ist, ebenfalls vorausgesetzt, daß, wenn beide X¹ und X² Sauerstoff, NR¹¹, NR¹² oder Schwefel darstellen, dann müssen m¹ und m² beide nicht weniger als 2 gleichen, worin K gegebenenfalls mit einer oder mehreren (z. B. 1 oder 2) -Y³-Aryl-, -Y³-Heteroaryl-, -Y³-CO-Aryl-, -COC₃₋₈-Cycloalkyl-, -Y³-CO-Heteroaryl-, -C₁₋₆-Alkyl-, -Y³-COOC₁₋₆-Alkyl-, -Y³-COC₁₋₆-Alkyl-, -Y³-W-, -Y³-CO-W-, -Y³-NR¹⁵R¹⁶-, -Y³-CONR¹⁵R¹⁶-, Hydroxy-, Oxo-, -Y³-SO₂NR¹⁵R¹⁶-, -Y³-SO₂C₁₋₆-Alkyl-, -Y³-SO₂aryl-, -Y³-SO₂heteroaryl-, -Y³-NR¹³C₁₋₆-Alkyl-, -Y³-NR¹³SO₂C₁₋₆-Alkyl-, -Y³-NR¹³CONR¹⁵R¹⁶-, -Y³-NR¹³COOR¹⁴- oder -Y³-OCONR¹⁵R¹⁶-Gruppen substituiert ist, und gegebenenfalls an einen monocyclischen Aryl- oder Heteroaryl-Ring kondensiert ist;

R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ und R¹⁴ unabhängig Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl darstellen;

R¹⁵ und R¹⁶ unabhängig Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl darstellen, oder R¹⁵ und R¹⁶ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Morpholin-, Piperidin- oder Pyrrolidin-Ring bilden können;

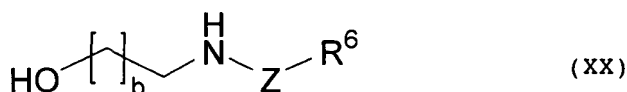
R¹⁷ und R¹⁸ unabhängig Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl darstellen;

W einen gesättigten oder ungesättigten nichtaromatischen Ring mit 5-7 Gliedern darstellt, der zwischen 1 und 3 Heteroatome enthält, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, gegebenenfalls mit einer oder mehreren C₁₋₆-Alkyl-, Halogen- oder Hydroxy-Gruppen substituiert;

Y¹, Y² und Y³ unabhängig eine Bindung oder Gruppe der Formel -(CH₂)_pCR^cR^d(CH₂)_q- darstellen, worin R^c und R^d unabhängig Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl darstellen, oder R^c und R^d zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an

das sie gebunden sind, eine C₃₋₈-Cycloalkyl-Gruppe bilden können, und p und q unabhängig eine ganze Zahl von 0 bis 5 darstellen, worin p + q eine ganze Zahl von 0 bis 5 ist; und k 1 oder 2 ist;

wobei das Verfahren das Umsetzen einer Verbindung der Formel (XX):



worin

b, Z und R⁶ wie für Formel (IIIA) definiert sind;

mit einem Enantiomer einer Verbindung der Formel (XXI) unter Mitsunobu-Bedingungen:



worin

A eine geschützte Amino-Gruppe ist und k 1 oder 2 ist;

gefolgt von Entschützen der Amino-Gruppe umfaßt, um eine Verbindung der Formel (IIIA) zu ergeben.

[0009] Geeignete Schutzgruppen für Amine schließen Phthalimido ein.

[0010] Die Verbindung der Formel (IIIA) wird typischerweise aus den Verbindungen der Formel (XX) und einem Enantiomer einer Verbindung (XXI) unter den folgenden Mitsunobu-Bedingungen hergestellt:

[0011] Typischerweise wird ein Gemisch aus der Verbindung der Formel (XX) und einem Enantiomer einer Verbindung der Formel (XXI) in einem geeigneten Lösungsmittel, wie zum Beispiel Tetrahydrofuran oder Toluol, gerührt, geeigneterweise für 2 bis 36 Stunden bei einer geeigneten Temperatur, geeigneterweise die Rückflußtemperatur des Gemischs, unter einer inerten Atmosphäre, geeigneterweise einer Stickstoffatmosphäre. Weiteres Lösungsmittel, geeigneterweise Toluol oder Tetrahydrofuran, wird dann hinzugegeben und das Gemisch abgekühlt, geeigneterweise auf 0 bis 40°C. Ein Phosphin, geeigneterweise Triphenylphosphin, wird hinzugegeben und das Gemisch solange gerührt, bis der gesamte Feststoff gelöst ist. Ein Azodicarboxylat, geeigneterweise Diisopropylazodicarboxylat, wird dann über einen Zeitraum, geeigneterweise 5 bis 120 Minuten, hinzugegeben, während die Temperatur bei < 40°C gehalten wird. Das Gemisch wird dann bei einer geeigneten Temperatur, geeigneterweise 20–40°C, gerührt. Falls notwendig, können weitere Phosphin- und Azodicarboxylat-Reagentien hinzugegeben werden. Nach einem weiteren Zeitraum wird das Reaktionsgemisch auf ein niedriges Volumen aufkonzentriert. Ein geeigneter Alkohol, geeigneterweise Methanol oder Isopropylalkohol, wird hinzugegeben und der Konzentrationsschritt wiederholt. Dies kann, falls notwendig, wiederholt werden. Weiteres Alkohol wird dann hinzugegeben, und das Gemisch kann auf eine Temperatur erhitzt werden, die geeigneterweise zwischen 55–75°C liegt. Nach einem geeigneten Zeitraum, geeigneterweise 20–45 Minuten, wird die resultierende Aufschlammung abgekühlt, geeigneterweise auf 15–25°C, und dann stengelassen, geeigneterweise für 1,5–3 Stunden, wobei nach dieser Zeit das Produkt durch Filtration isoliert wird. Das Filterbett wird mit mehr Alkohol gewaschen und dann unter Vakuum bei 35–45°C getrocknet, um die geschützte Verbindung der Formel (IIIA) hervorzubringen.

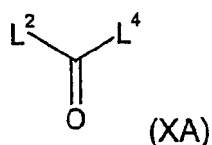
[0012] Die geschützte Verbindung der Formel (IIIA) kann entschützt werden, um die Verbindung der Formel (IIIA) hervorzubringen, unter Verwendung von Standardbedingungen, die für das Entfernen der entsprechenden Schutzgruppe geeignet sind, zum Beispiel solche Bedingungen, die in P. J. Kocienski, *Protecting Groups* (1994), Thieme, beschrieben sind.

[0013] Die Verbindungen der Formel (XX) und die Enantiomere einer Verbindung der Formel (XXI) und (XXII) sind bekannte, kommerziell erhältliche Verbindungen, oder können in Analogie zu bekannten Verfahren hergestellt werden, zum Beispiel zu solchen, die in Standardverweistexten der synthetischen Methodologie beschrieben sind, wie zum Beispiel J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 3. Auflage (1985), Wiley Interscience.

[0014] Die Verbindung der Formel (IIIA) ist bekannt und ist in *J. Med. Chem.*, 1991, 34(2), 616–624 offenbart.

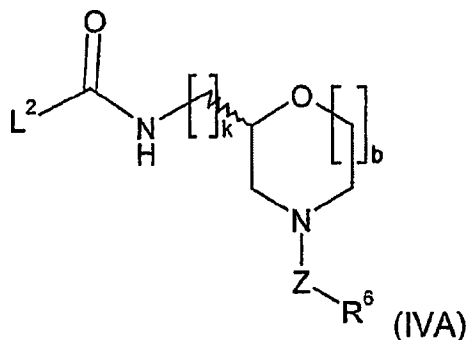
[0015] Verbindungen der Formel (IA) können dann aus Verbindungen der Formel (IIIA) wie folgt hergestellt werden:

Die Verbindung der Formel (IIIA) wird mit einer Verbindung der Formel (XA):



umgesetzt, worin;

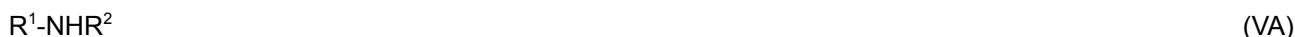
L^2 und L^4 Abgangsgruppen darstellen, worin L^2 und L^4 gleich sind oder L^4 eine Abgangsgruppe darstellt, die labiler ist als L^2 , um eine Verbindung der Formel (IVA) zu bilden:



worin;

L^2 , k, b, Z und R^6 wie vorstehend definiert sind.

[0016] Die Verbindung der Formel (IVA) wird wiederum mit einer Verbindung der Formel (VA):



umgesetzt, worin R^1 und R^2 wie in Formel (I) vorstehend definiert sind, um eine Verbindung der Formel (IA) zu ergeben.

[0017] Verbindungen der Formeln (RA) und (VA) sind ebenfalls bekannte, kommerziell erhältliche Verbindungen oder können in Analogie zu bekannten Verfahren hergestellt werden, zum Beispiel zu solchen, die in Standardverweistexten für synthetische Methodologie offenbart sind, wie zum Beispiel J. March, Advanced Organic Chemistry, 3. Auflage (1985), Wiley Interscience.

[0018] Geeignete Salze der Verbindungen der Formel (IIIA) sind solche, die nützlich in Hinsicht auf die Isolierung oder Handhabung der Verbindung der Formel (IIIA) sein können, oder solche, die nützlich in der Herstellung der Verbindungen der Formel (IA) und physiologisch annehmbarer Salze davon sein können. Wo angebracht, können Säureadditionssalze von anorganischen oder organischen Säuren abstammen, zum Beispiel Tartrate, Chlorhydrate, Bromhydrate, Sulfate, Phosphate, Acetate, Benzoate, Citrate, Succinate, Lactate, Tartrate, Fumarate, Maleate, 1-Hydroxy-2-naphthoate, Palmoate, Methansulfonate, Formiate oder Trifluoracetate. Salze der Verbindungen der Formel (IIIA) können durch fachbekannte Verfahren hergestellt werden.

[0019] Es wird erachtet, daß die Verbindung der Formel (IIIB) neu ist.

[0020] Entsprechend wird in einem zusätzlichen Aspekt eine Verbindung der Formel (IIIB) oder ein Salz davon bereitgestellt.

[0021] Geeignete Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind solche, die nützlich in Hinsicht auf die Isolierung oder Handhabung der erfindungsgemäßen Verbindungen sein können. Wo angebracht, können Säureadditionssalze von anorganischen oder organischen Säuren abstammen, zum Beispiel Tartrate, Chlorhydrate, Bromhydrate, Sulfate, Phosphate, Acetate, Benzoate, Citrate, Succinate, Lactate, Tartrate, Fumarate, Maleate, 1-Hydroxy-2-naphthoate, Palmoate, Methansulfonate, Formiate oder Trifluoracetate. Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können durch fachbekannte Verfahren hergestellt werden.

[0022] Eine Verbindung der Formel (IA) kann aus einer Verbindung der Formel (IIIA) wie folgt hergestellt werden.

[0023] Typischerweise wird eine Verbindung der Formel (IIIA) in einem geeigneten ersten Lösungsmittel mit N,N'-Carbonyldiimidazol im gleichen Lösungsmittel bei reduzierter Temperatur umgesetzt, geeigneterweise eine Temperatur im Bereich von -10 bis 20°C über einen geeigneten Zeitraum, zum Beispiel 5 bis 60 Minuten. Geeignete Lösungsmittel schließen Tetrahydrofuran, Dichlormethan, C_{3-4} -Alkohol, Isopropylacetat, N-Methylpyrrolidinon und N,N-Dimethylformamid ein. Das Gemisch wird auf eine geeignete Temperatur, geeigneterweise 5 bis 30°C , erwärmt und bei dieser Temperatur für einen geeigneten Zeitraum, zum Beispiel 10 bis 60 Minuten, gehalten. Die Verbindung der Formel (VA) wird dann hinzugegeben, das Gemisch auf eine geeignete erhöhte Temperatur erhitzt, zum Beispiel eine Temperatur im Bereich von 40 bis 65°C , und für einen geeigneten Zeitraum, zum Beispiel 60 bis 360 Minuten, gerührt. Die Reaktion wird dann auf eine geeignete Temperatur abgekühlt, und ein geeignetes zweites Lösungsmittel, zum Beispiel Isopropylacetat, wird hinzugegeben, gefolgt von einer wässrigen Lösung eines geeigneten Säuresalzes, wie zum Beispiel Kaliumdihydrogenphosphat oder Essigsäure. Die Lösung wird falls notwendig geklärt, die untere wässrige Schicht entfernt und die obere organische Schicht mit weiterer Säuresalzlösung gewaschen, gefolgt von Wasser. Die organische Phase wird bei atmosphärischem Druck destilliert, um das erste Lösungsmittel zu entfernen und eine Aufschlammung oder Lösung der Verbindung der Formel (IA) im zweiten Lösungsmittel zu belassen. Die Verbindung der Formel (IA) kann durch Filtration oder Verdampfen des Lösungsmittels, wo angebracht, isoliert werden.

[0024] Eine Verbindung der Formel (Ip) kann aus einer Verbindung der Formel (IIIA) und einer Verbindung der Formel $\text{R}^1\text{-COOH}$ wie folgt hergestellt werden, worin R^1 wie für die Formel (Ip) definiert ist.

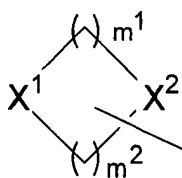
[0025] Typischerweise wird eine Lösung einer Verbindung der Formel $\text{R}^1\text{-COOH}$ in N,N-Dimethylformamid in einer inerten Atmosphäre, geeigneterweise in einer Stickstoffatmosphäre, mit O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethylammoniumhexafluorophosphat und N,N-Diisopropylethylamin behandelt, gefolgt von einer Lösung einer Verbindung der Formel (IIIA) in einem geeigneten Lösungsmittel, wie zum Beispiel N,N-Dimethylformamid, und das Gemisch wurde für 2 bis 8 Stunden bei 18 bis 30°C gerührt. Das Lösungsmittel wird unter Vakuum entfernt und der Rückstand in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst, zum Beispiel Ethylacetat. Die Lösung wird mit 10%iger wässriger Zitronensäure, Salzlösung, gesättigtem wässrigen Natriumhydrogencarbonat und Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter Vakuum eingedampft.

[0026] Geeignete Salze der Verbindungen der Formel (IA) und (Ip) schließen physiologisch annehmbare Salze und Salze ein, die nicht physiologisch annehmbar sein können, die jedoch nützlich in der Herstellung von Verbindungen der Formeln (IA) und (Ip) und physiologisch annehmbarer Salze davon sein können. Wo angebracht, können Säureadditionssalze von anorganischen oder organischen Salzen abstammen, zum Beispiel Chlorhydrate, Bromhydrate, Sulfate, Phosphate, Acetate, Benzoate, Citrate, Succinate, Lactate, Tartrate, Fumarate, Maleate, 1-Hydroxy-2-naphthoate, Palmoate, Methansulfonate, Formiate oder Trifluoracetate. Beispiele von Lösungsmitteln schließen Hydrate ein.

[0027] Salze und Solvate der Verbindungen der Formeln (IA) und (Ip) können durch fachbekannte Verfahren hergestellt werden.

[0028] Geeignete Schutzgruppen in jeder der vorstehend genannten Reaktionen können solche sein, die auf dem Gebiet herkömmlich verwendet werden. Die Verfahren der Bildung und Entfernung solcher Schutzgruppen sind solche herkömmlichen Verfahren, die für das geschützte Molekül entsprechend sind, zum Beispiel solche Verfahren, die in den Standardverweistexten der synthetischen Methodologie diskutiert werden, wie zum Beispiel in P. J. Kocienski, Protecting Groups (1994), Thieme.

[0029] Geeigneterweise stellt die Variable R^1 der Verbindungen der Formel (IA) und (VA) C_{1-6} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl, C_{2-6} -Alkinyl, Aryl- Y^1 -, Heteroaryl- Y^1 -, Aryl-(O)_t-aryl- Y^1 -, Aryl-(O)_t-heteroaryl- Y^1 -, Heteroaryl-(O)_t-aryl- Y^1 -, Heteroaryl-(O)_t-heteroaryl- Y^1 -, Aryl- SO_2 - Y^1 -, C_{1-6} -Alkyl-G- Y^1 -, J^1 - SO_2 - Y^1 -, $\text{R}^{17}\text{O}(\text{CO})\text{-C}_{2-6}$ -alkenyl- Y^1 -, C_{2-6} -Alkinyl- Y^1 -, C_{2-6} -Alkenyl- Y^1 -, Aryl-O- Y^1 -, Heteroaryl-O- Y^1 -, C_{1-6} -Alkyl- SO_2 - Y^1 -, M- Y^1 -, J^1 - Y^1 -, J^1 -CO- Y^1 -, Aryl-CO- Y^1 - oder C_{3-8} -Cycloalkyl- Y^1 - oder C_{3-8} -Cycloalkenyl- Y^1 - dar, wobei das C_{2-6} -Alkinyl und C_{2-6} -Alkinyl- Y^1 gegebenenfalls mit einer -OR¹⁷-Gruppe substituiert sein kann, und wobei das Cycloalkyl oder Cycloalkenyl gegebenenfalls mit einer oder mehreren Hydroxyl- oder C_{1-6} -Alkyl-Gruppen substituiert sein kann; J^1 und J^2 und J^3 unabhängig eine Einheit der Formel (K) darstellen:



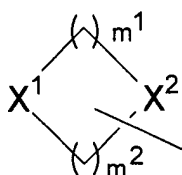
(K)

worin X^1 Sauerstoff, NR^{11} oder Schwefel darstellt, X^2 CH_2 , Sauerstoff, NR^{12} oder Schwefel darstellt, m^1 eine ganze Zahl von 1 bis 3 darstellt und m^2 eine ganze Zahl von 1 bis 3 darstellt, mit der Maßgabe, daß $m^1 + m^2$ im Bereich von 3 bis 5 ist, ebenfalls mit der Maßgabe, daß, wenn beide X^1 und X^2 Sauerstoff, NR^{11} , NR^{12} oder Schwefel darstellen, dann müssen beide m^1 und m^2 nicht weniger als 2 gleichen, worin K gegebenenfalls mit einer oder mehreren (z. B. 1 oder 2) $-Y^3$ -Aryl-, $-Y^3$ -Heteroaryl-, $-Y^3$ -CO-Aryl-, $-Y^3$ -CO-Heteroaryl-, $-C_{1-6}$ -Alkyl-, $-Y^3$ -COOC $_{1-6}$ -Alkyl-, $-Y^3$ -COC $_{1-6}$ -Alkyl-, $-Y^3$ -W-, $-Y^3$ -CO-W-, $-Y^3$ -NR $^{15}R^{16}$ -, $-Y^3$ -CONR $^{15}R^{16}$ -, Hydroxy-, Oxo-, $-Y^3$ -SO $_2$ NR $^{15}R^{16}$ -, $-Y^3$ -SO $_2$ C $_{1-6}$ -Alkyl-, $-Y^3$ -SO $_2$ -Aryl-, $-Y^3$ -SO $_2$ -Heteroaryl-, $-Y^3$ -NR $^{13}C_{1-6}$ -Alkyl-, $-Y^3$ -NR $^{13}SO_2C_{1-6}$ -Alkyl-, $-Y^3$ -NR $^{13}CONR^{15}R^{16}$ -, $-Y^3$ -NR $^{13}COOR^{14}$ - oder $-Y^3$ -OCONR $^{15}R^{16}$ -Gruppen substituiert sein kann, und gegebenenfalls an einen monocyclischen Aryl- oder Heteroaryl-Ring kondensiert ist.

[0030] Geeigneterweise stellt die Variable R^2 der Verbindungen der Formeln (IA) und (VA) Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl dar.

[0031] Besonders geeignet stellt die Variable R^1 der Verbindungen der Formeln (IA) und (VA) C_{1-6} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl, C_{2-6} -Alkynyl, Aryl- Y^1 -, Heteroaryl- Y^1 -, Aryl(O) $_f$ -Aryl- Y^1 -, Aryl(O) $_f$ -heteroaryl- Y^1 -, Heteroaryl(O) $_f$ -aryl- Y^1 -, Heteroaryl(O) $_f$ -heteroaryl- Y^1 -, C_{2-6} -Alkenyl- Y^1 -, Aryl-O- Y^1 -, Heteroaryl-O- Y^1 -, C_{1-6} -Alkyl-SO $_2$ - Y^1 -, M- Y^1 -, Y^1 -J 1 -, $-Y^1$ -CO-J 1 - oder C_{3-8} -Cycloalkyl- Y^1 - oder C_{3-8} -Cycloalkenyl- Y^1 - dar, wobei das Cycloalkyl oder Cycloalkenyl gegebenenfalls mit einer oder mehreren Hydroxyl- oder C_{1-6} -Alkyl-Gruppen substituiert sein kann;

J^1 , J^2 und J^3 stellen unabhängig eine Einheit der Formel (K) dar:



(K)

worin X^1 Sauerstoff, Stickstoff, NR^{11} oder Schwefel darstellt, X^2 CH_2 , Sauerstoff, Stickstoff, NR^{12} oder Schwefel darstellt, m^1 eine ganze Zahl von 1 bis 3 darstellt und m^2 eine ganze Zahl von 1 bis 3 darstellt, mit der Maßgabe, daß $m^1 + m^2$ im Bereich von 3 bis 5 ist, ebenfalls mit der Maßgabe, daß, wenn X^2 Sauerstoff, Stickstoff, NR^{12} oder Schwefel darstellt, dann müssen beide m^1 und m^2 nicht weniger als 2 gleichen, worin K gegebenenfalls mit einer oder mehreren (z. B. 1 oder 2) $-Y^3$ -Aryl-, $-Y^3$ -Heteroaryl-, $-Y^3$ -CO-Aryl-, $-Y^3$ -CO-Heteroaryl-, $-C_{1-6}$ -Alkyl-, $-Y^3$ -COOC $_{1-6}$ -Alkyl-, $-Y^3$ -COC $_{1-6}$ -Alkyl-, $-Y^3$ -W-, $-Y^3$ -CO-W-, $-Y^3$ -NR $^{15}R^{16}$ -, $-Y^3$ -CONR $^{15}R^{16}$ -, Hydroxy-, Oxo-, $-Y^3$ -SO $_2$ NR $^{15}R^{16}$ -, $-Y^3$ -SO $_2$ C $_{1-6}$ -Alkyl-, $-Y^3$ -SO $_2$ -Aryl-, $-Y^3$ -SO $_2$ -Heteroaryl-, $-Y^3$ -NR $^{13}C_{1-6}$ -Alkyl-, $-Y^3$ -NR $^{13}SO_2C_{1-6}$ -Alkyl-, $-Y^3$ -NR $^{13}CONR^{15}R^{16}$ -, $-Y^3$ -NR $^{13}COOR^{14}$ - oder $-Y^3$ -OCONR $^{15}R^{16}$ -Gruppen substituiert sein kann, und gegebenenfalls an einen monocyclischen Aryl- oder Heteroaryl-Ring kondensiert ist.

[0032] Besonders geeignet stellt die Variable R^2 der Verbindungen der Formeln (IA) und (VA) Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl dar.

[0033] Bevorzugte Größen für Z für Verbindungen der Formeln (IIIA), (XX) und (IA) sind solche, worin Z eine Bindung, CO, CO $_2$, CR $^{10}R^7(CH_2)_n$, CHR $^7(CH_2)_nO$, CHR $^7(CH_2)_nS$, CHR $^7(CH_2)_nOCO$ oder CHR $^7(CH_2)_nCO$ darstellt.

[0034] Verweise auf "Aryl" schließen Verweise auf monocyclische carbocyclische aromatische Ringe (z. B. Phenyl) und bicyclische carbocyclische aromatische Ringe (z. B. Naphthyl) ein, und Verweise auf "Heteroaryl" schließen Verweise auf mono- und bicyclische heterocyclische aromatische Ringe mit 1 bis 3 Heteroatomen ein, die aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel ausgewählt sind. Verweise auf "Heteroaryl" können ebenfalls erweitert werden, um Verweise auf mono- und bicyclische heterocyclische aromatische Ringe mit 4 Heteroatomen, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, einzuschließen. Beispiele von monocyclischen heterocyclischen aromatischen Ringen schließen zum Beispiel Pyridinyl, Pyrimidinyl, Thiophenyl, Furanyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Oxadiazolyl, Thiazolyl, Thiadiazolyl ein. Weitere Beispiele für monocyclische heterocyclische aromatische Ringe schließen Pyrazinyl, Tetrazolyl oder Imidazolyl ein. Beispiele für bicyclische heterocyclische aromatische Ringe schließen zum Beispiel Chinolinyl oder Indolyl ein. Weitere Beispiele für bi-

cyclische heterocyclische aromatische Ringe schließen Benzimidazolyl ein. Noch weitere Beispiele für bicyclische heterocyclische aromatische Ringe schließen Dihydrobenzofuranyl und Pyrrolopyridinyl ein. Carbocyclische und heterocyclische aromatische Ringe können gegebenenfalls substituiert sein, zum Beispiel mit einer oder mehreren C₁₋₆-Alkyl-, C₂₋₆-Alkenyl-, Halogen-, C₁₋₆-Alkoxy-, Cyano-, Hydroxy-, Nitro-, Amino-, W-, -N(CH₃)₂-, -NHCO-C₁₋₆-Alkyl-, -OCF₃-, -CF₃-, -COOC₁₋₆-Alkyl-, -OCHF₂-, -SCF₃-, -CONR¹⁹R²⁰-, -SO₂NR¹⁹R²⁰- (worin R¹⁹ und R²⁰ unabhängig Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl darstellen), -NHSO₂CH₃-, -SO₂CH₃- oder -SCH₃-Gruppen. Ein weiterer Substituent von carbocyclischen und heterocyclischen aromatischen Ringen kann -COOH sein. Noch weitere Substituenten von carbocyclischen und heterocyclischen aromatischen Ringen können -CH₂N(CH₃)₂ oder eine oder mehrere -SH-Gruppen sein, worin eingesehen wird, daß diese Gruppe tautomerisieren kann, um eine =S-Gruppe zu bilden.

[0035] Beispiele der Gruppe M schließen Tetrahydronaphthalenyl ein.

[0036] Beispiele der Gruppe W schließen Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl und Piperazinyl ein, die gegebenenfalls mit einer oder mehreren C₁₋₆-Alkyl-, Halogen- oder Hydroxy-Gruppen substituiert sein können.

[0037] Beispiele der Gruppe J¹ schließen N-(COOCH₂CH₃)-Piperidin-4-yl, N-(CH₃)-Piperidin-4-yl, N-(COOCH₃)-Piperidin-4-yl, Pyrrolidin-1-yl, Tetrahydropyran-4-yl oder N-Morpholinyl ein. Weitere Beispiele der Gruppe J¹ schließen N-(Cyclopropylcarbonyl)-piperidin-4-yl, N-(Methylsulfonyl)-piperidin-4-yl, Thiopyranyl und Tetrahydrothienyl ein.

[0038] Beispiele der Gruppe J² schließen (4-Phenyl)-piperidin-1-yl, (4-COOCH₂CH₃)-Piperazin-1-yl, (2-(3-Hydroxy-pyrrolidin-1-yl-methyl))-piperidin-1-yl, N-Morpholinyl, (4-N(CH₃)₂-Piperidin-1-yl), (4-(3-Fluorphenyl)-piperazin-1-yl), (4-(4-Fluorphenyl))-piperazin-1-yl, (4-Pyrimidinyl)-piperazin-1-yl, (4-CH₃)-Piperazin-1-yl, (4-CONH₂)-Piperidin-1-yl, (3,3-Dimethyl)-piperidin-1-yl, (4-COCH₃)-piperazin-1-yl, (4-(1-Pyrrolidinyl-carbonyl-methyl))-piperazin-1-yl, (4-Hydroxy)-piperidin-1-yl, (4-Methyl)-piperidin-1-yl, (4-(2-Furanlyl-carbonyl))-piperazin-1-yl, (4-Benzyl)-piperazin-1-yl oder (3-CH₃SO₂CH₂)-Morpholin-1-yl ein. Weitere Beispiele der Gruppe J² schließen Thiomorpholinyl, Pyrrolidinyl und Benzazepinyl ein.

[0039] Beispiele der Gruppe J³ schließen Indolinyl ein, das gegebenenfalls substituiert sein kann.

[0040] Verweise auf Alkyl schließen Verweise auf sowohl geradkettige als auch verzweigt-kettige aliphatische Isomere des entsprechenden Alkyls ein. Es wird einzusehen sein, daß Verweise auf Alkylen und Alkoxy auf gleiche Weise interpretiert werden sollen. Verweise auf C₃₋₈-Cycloalkyl schließen Verweise auf alle alicyclischen (einschließlich verzweigten) Isomere des entsprechenden Alkyls ein.

[0041] Vorzugsweise stellt R¹ C₁₋₆-Alkyl (insbesondere Propyl), C₂₋₆-Alkenyl (insbesondere C₂₋₆-Alkenyl, das mit einer oder mehreren -COOR¹⁷-Gruppen substituiert sein kann, z. B. -HC=CH-COOH), C₂₋₆-Alkyl-, Aryl-Y¹-, Heteroaryl-Y¹- (insbesondere worin Heteroaryl Thiazolyl, Indolyl, Furanyl, Dihydrobenzofuran, Oxoimidazolyl, Isoxazolyl, Thienyl, Thioxodihydroimidazolyl, Tetrazolyl, Pyrazinyl, Pyrrolopyridinyl darstellt), Aryl-(O)_t-aryl-Y¹-, Aryl-(O)_t-heteroaryl-Y¹- (insbesondere worin Aryl Phenyl darstellt und Heteroaryl Thiadiazolyl, Pyrazolyl oder Isoxazolyl darstellt), Heteroaryl-(O)_t-aryl-Y¹-, Heteroaryl-(O)_t-Heteroaryl-Y¹-, C₂₋₆-Alkenyl-Y¹-, Aryl-O-Y¹- (insbesondere worin Aryl Phenyl darstellt), Heteroaryl-O-Y¹-, C₁₋₅-Alkyl-SO₂-Y¹- (insbesondere worin C₁₋₆-Alkyl Ethyl, Propyl, -CH(CH₃)₂ oder -C(CH₃)₃, M-Y¹-, J¹-Y¹-, J¹-CO-Y¹-, Aryl-SO₂-Y¹-, C₁₋₆-Alkyl-G-Y¹- (insbesondere worin C₁₋₆-Alkyl Methyl darstellt und G -NR¹⁸CO-, -CONR¹⁸-, -NR¹⁸SO₂- oder -SO₂NR¹⁸- darstellt), Heteroaryl-G-aryl-Y¹- (insbesondere worin Aryl Phenyl darstellt und Heteroaryl Thiazolyl darstellt und G -NR¹⁸SO₂- darstellt), J¹-SO₂-Y¹- (insbesondere worin J¹ 1-Pyrrolidinyl darstellt), R¹⁷O(CO)-C₂₋₆-Alkenyl-Y¹-, R¹⁷NHCO-Y¹- (insbesondere worin R¹⁷ Wasserstoff darstellt), C₂₋₆-Alkyl-Y¹- (insbesondere -C≡CH, oder worin das C₂₋₆-Alkyl mit einer -OR¹⁷-Gruppe, z. B. HOCH₂-CC-, substituiert ist), Aryl-CO-Y¹- (insbesondere worin Aryl Phenyl darstellt), C₃₋₈-Cycloalkyl-Y¹- oder C₃₋₈-Cycloalkenyl-Y¹-, wobei das Cycloalkyl oder Cycloalkenyl gegebenenfalls mit einer oder mehreren Hydroxyl- oder C₁₋₆-Alkyl-Gruppen substituiert sein kann, und wobei das C₂₋₆-Alkyl-Y¹- gegebenenfalls mit einer -OR¹⁷-Gruppe substituiert sein kann.

[0042] Besonders bevorzugt schließen R¹-Gruppen C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkyl-, Aryl-Y¹-, Heteroaryl-Y¹-, Aryl-(O)_t-aryl-Y¹-, Aryl(O)_t-heteroaryl-Y¹-, Heteroaryl-(O)_t-aryl-Y¹-, Heteroaryl-(O)_t-heteroaryl-Y¹-, C₂₋₆-Alkenyl-Y¹-, Aryl-O-Y¹-, Heteroaryl-O-Y¹-, C₁₋₆-Alkyl-SO₂-Y¹-, M-Y¹-, J¹-Y¹-, J¹-CO-Y¹- oder C₃₋₈-Cycloalkyl-Y¹- oder C₃₋₈-Cycloalkenyl-Y¹- ein, wobei das Cycloalkyl oder Cycloalkenyl gegebenenfalls mit einer oder mehreren Hydroxyl- oder C₁₋₆-Alkyl-Gruppen substituiert sein kann.

[0043] Noch weiter bevorzugt stellt R¹ Aryl-Y¹-, Heteroaryl-Y¹-Aryl-(O)_t-aryl-Y¹-, C₃₋₈-Cycloalkyl-Y¹-, C₂₋₆-Alke-

nyl-Y¹- oder C₁₋₆-Alkyl-SO₂-Y¹- ein, insbesondere worin Aryl Phenyl oder Naphthyl darstellt, gegebenenfalls substituiert mit einer oder mehreren C₁₋₆-Alkyl- (im speziellen Methyl, Halogen- (im speziellen Chlor, Fluor und Brom), CH₃O-, CH₃S-, F₂CHO-, CH₃OC(O)-, -CN-, -CF₃-, CF₃-S-, CF₃-O- oder (CH₃)₂N-Gruppen, und worin Heteroaryl Pyridinyl darstellt, gegebenenfalls substituiert mit einer oder mehreren Halogenatomen (insbesondere Chlor), und worin Cycloalkyl Cyclohexyl darstellt. Weitere bevorzugte Substituenten von Phenyl schließen -NHCOCH₃ und -CONH₂ ein. Noch weiter bevorzugte Substituenten von Phenyl schließen -SO₂NH₂, -CONHCH₃, -OCH(CH₃)₂, -OC(CH₃)₃, -COOH, -CON(CH₃)₂, SO₂CH₃, -CONHCH₂CH₃, -CONH-Cyclopropyl und -SO₂NH-Cyclopropyl ein. Ebenfalls bevorzugt stellt R¹ C₂₋₆-Alkyl-Y¹- dar. Eine Reihe von besonders bevorzugten Verbindungen sind solche, worin R¹ Aryl-Y¹- darstellt, worin Aryl Phenyl darstellt, gegebenenfalls substituiert mit einer oder mehreren C₁₋₆-Alkyl- (im speziellen Methyl), Halogen- (im speziellen Chlor, Fluor und Brom), CH₃O-, CH₃S-, F₂CHO-, CH₃OC(O)-, -CN- oder -CF₃-Gruppen. Weitere besonders bevorzugte Substituenten von Phenyl schließen SO₂NH₂ ein. Ein noch weiterer besonders bevorzugter Substituent von Phenyl schließt SO₂NH₂ ein. Am meisten bevorzugt wird R¹ ebenfalls C₂₋₆-Alkenyl-Y¹- (insbesondere CH₂=CH-Y¹-), C₃₋₈-Cycloalkyl-Y¹- (insbesondere Cyclohexyl-Y¹-) und C₁₋₆-Alkyl-SO₂Y¹- (insbesondere CH₃CO₂-Y¹-) darstellen. Ebenfalls am meisten bevorzugt stellt R¹ C₂₋₆-Alkyl-Y¹- (insbesondere HC≡C-Y¹) dar.

[0044] Speziell bevorzugte R¹-Gruppen sind Aryl-Y¹- und Heteroaryl-Y¹-, am speziellsten, worin Aryl Phenyl darstellt und Heteroaryl einen 5-gliedrigen monocyclischen heterocyclischen aromatischen Ring darstellt (besonders Tetrazolyl), wobei jedes dieser gegebenenfalls wie vorstehend angezeigt substituiert sein kann.

[0045] Bevorzugte Substituenten von Heteroaryl schließen -CH₃, -CONH₂, -CH₂N(CH₃)₂, Halogen (insbesondere Chlor), -OCH₃, -COOCH₃ und -NH₂ ein.

[0046] Speziell am meisten bevorzugte Verbindungen sind solche, worin R¹ Phenyl-Y¹-, wobei das Phenyl mit einer -CONH₂- oder -CONHCH₃-Gruppe substituiert ist, vorzugsweise -CONH₂, und Tetrazolyl-Y¹- darstellt, wobei das Tetrazolyl mit einer Methyl-Gruppe substituiert ist.

[0047] Vorzugsweise stellt Y¹ eine Bindung oder C₁₋₆-Alkylen dar, besonders bevorzugt eine Bindung, Methyl oder Ethylen, Propylen, -C(CH₃)₂- oder -CH(CH₃)-, insbesondere eine Bindung, Methylen oder Ethylen, am meisten bevorzugt eine Bindung oder Methylen, im speziellen Methylen.

[0048] Vorzugsweise stellt Y² eine Bindung dar.

[0049] Vorzugsweise stellt Y³ eine Bindung dar.

[0050] Vorzugsweise stellt R² Wasserstoff, Methyl oder Hydroxypropyl dar, besonders bevorzugt Wasserstoff oder Methyl, insbesondere Wasserstoff.

[0051] Ebenfalls bevorzugt bilden R¹ und R² zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Gruppe der Formel J², worin das Stickstoffatom für entweder X¹ oder X² substituiert.

[0052] Vorzugsweise stellen R⁴ und R⁵ unabhängig Wasserstoff oder Methyl dar. Am meisten bevorzugt stellt R⁴ und R⁵ Wasserstoff dar.

[0053] Vorzugsweise stellt Z eine Bindung, CO, SO₂, CR¹⁰R⁷(CH₂)_n, CHR⁷(CH₂)_nO, CHR⁷(CH₂)_nS, CHR⁷(CH₂)_nOCO oder CHR⁷(CH₂)_nCO dar.

[0054] Besonders bevorzugt stellt Z CO, CHR⁷(CH₂)_n, CHR⁷(CH₂)_nO, CHR⁷(CH₂)_nS, CHR⁷(CH₂)_nOCO oder CHR⁷(CH₂)_nCO, im speziellen CH₂CO, (CH₂)₂, (CH₂)₂S, (CH₂)₂O, (CH₂)₂OCO₃, (CH₂)₃CO₃, CO, CHR⁷, insbesondere CH₂, CHCH₃ oder CH₂CO dar, am meisten bevorzugt CH₂ oder CH₂CO, im speziellen CH₂.

[0055] Vorzugsweise stellt R⁶ C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, CN, Aryl, Heteroaryl oder eine Gruppe der Formel -Y²-J³ dar, besonders bevorzugt stellt R⁶ Phenyl (gegebenenfalls substituiert mit einer oder mehreren Halogen-, Phenyl- oder C₂₋₆-Alkenyl-Gruppen), Naphthyl, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, CN oder einen 5-gliedrigen aromatischen heterocyclischen Ring mit 1 bis 3 Heteroatomen, ausgewählt aus O, N oder S, gegebenenfalls substituiert mit Halogen oder C₁₋₆-Alkyl, dar. Im speziellen stellt R⁶ Phenyl (gegebenenfalls substituiert mit einer oder mehreren Halogen- (im speziellen Chlor, Fluor oder Iod), Phenyl- oder 3-CH=CH₂-Gruppen), Naphthyl, Indolinyll, Methyl, -CH=CH₂, -CN oder Thiophenyl, gegebenenfalls substituiert mit Halogen (im speziellen Chlor), dar. Am meisten bevorzugt stellt R⁶ Indolinyll (im speziellen Indolin-1-yl) dar oder stellt ansonsten Phenyl dar, das mit einer oder mehreren Halogen-Gruppen (z. B. Chlor oder Fluor) substituiert ist, insbesondere Dichlorphenyl, 3-Chlor-

phenyl, 5-Chlorthiophenyl, 4-Fluorphenyl und 3,4-Difluorphenyl, im speziellen Dichlorphenyl, insbesondere 3,4-Dichlorphenyl.

[0056] Vorzugsweise stellt R^7 Wasserstoff, Methyl, COOC_{1-6} -Alkyl oder CONR^8R^9 dar, besonders bevorzugt Wasserstoff, COOC_{1-6} -Alkyl oder CONR^6R^9 am meisten bevorzugt Wasserstoff, COOEt oder CONR^8R^9 , im speziellen Wasserstoff.

[0057] Vorzugsweise stellen R^8 und R^9 Wasserstoff dar.

[0058] Vorzugsweise stellt R^{10} Wasserstoff dar.

[0059] Vorzugsweise stellen R^{11} und R^{12} unabhängig Wasserstoff oder Methyl dar.

[0060] Vorzugsweise stellen R^{13} und R^{14} unabhängig Wasserstoff oder Methyl dar.

[0061] Vorzugsweise stellen R^{15} und R^{16} unabhängig Wasserstoff oder Methyl dar, oder R^{15} und R^{16} bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Morpholin-, Piperidin- oder Pyrrolidin-Ring, im speziellen Wasserstoff oder Methyl.

[0062] Vorzugsweise stellt R^{17} Wasserstoff dar.

[0063] Vorzugsweise stellt R^{18} Wasserstoff dar.

[0064] Vorzugsweise stellen R^{19} und R^{20} unabhängig Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl dar, im speziellen Wasserstoff, Cyclopropyl oder Methyl. Im besonderen stellen R^{19} und R^{20} Wasserstoff dar.

[0065] Vorzugsweise stellt R^c Wasserstoff oder Methyl dar, insbesondere Wasserstoff.

[0066] Vorzugsweise stellt R^d Wasserstoff oder Methyl dar, insbesondere Wasserstoff.

[0067] Vorzugsweise stellt b 1 dar.

[0068] Vorzugsweise stellt n 0, 1 oder 2 dar.

[0069] Vorzugsweise gleicht $p + q$ einer ganzen Zahl von 0 bis 2, besonders bevorzugt stellen p und q unabhängig 0 oder 1 dar, so daß $p + q$ einer ganzen Zahl von 0 bis 1 gleicht.

[0070] Vorzugsweise stellt t 0 dar.

[0071] Vorzugsweise stellt W Pyrrolidinyll oder Piperidinyll dar, im speziellen Pyrrolidinyll.

[0072] Vorzugsweise stelle X^1 Sauerstoff, Stickstoff oder NR^{11} dar.

[0073] Vorzugsweise stellt X^2 CH_2 , Sauerstoff, Stickstoff oder NR^{12} dar.

[0074] Vorzugsweise stellen m^1 und m^2 unabhängig eine ganze Zahl von 1 bis 2 dar, so daß $m^1 + m^2$ im Bereich von 3 bis 4 ist.

[0075] Vorzugsweise stellt J^1 Piperidinyll (insbesondere Piperidin-4-yl) oder Tetrahydropyranyl dar (insbesondere Tetrahydropyran-4-yl), gegebenenfalls substituiert mit einer oder zwei $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ -; $-\text{COOtBu}$ -, $-\text{CH}_3$ -, $-\text{COCH}_3$ -, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ -, SO_2CH_3 -, $-\text{CO}$ -Phenyl- oder 3,5-Dimethylisoxazol-4-ylsulfonyl-Gruppen. Ebenfalls bevorzugt stellt J^1 Morpholinyl, Thiopyranyl oder Tetrahydrothienyl dar, die gegebenenfalls wie vorstehend substituiert sein können (insbesondere Dioxidtetrahydrothienyl).

[0076] Bevorzugte Substituenten für J^1 schließen $-\text{CH}_2$ -Aryll (insbesondere worin Aryll Phenyl darstellt, gegebenenfalls substituiert mit einem oder zwei Halogenatomen, z. B. Dichlorphenyl), $-\text{CO}$ -Cyclopropyl oder $-\text{Y}^3$ - SO_2 -Heteroaryl (insbesondere worin Heteroaryl Dimethylisoxazolyl darstellt) ein.

[0077] Vorzugsweise stellt J^2 Piperidinyll (insbesondere Piperidin-1-yl), Morpholinyl (insbesondere N-Morpholinyl) oder Piperazinyl (insbesondere Piperazin-1-yl) dar, gegebenenfalls substituiert mit einem oder zwei Phe-

nyl, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, Fluorphenyl, $-\text{CH}_3$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{COCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CO}-(\text{N-Pyrrolidinyl})$, Hydroxy, $-\text{CO}-(2\text{-Furan})$, Benzyl oder $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$. Vorzugsweise stellt J^2 ebenfalls Thiomorpholinyl, Pyrrolidinyl oder Benzazepinyl dar, gegebenenfalls in gleicher Weise substituiert.

[0078] Andere bevorzugte Substituenten für J^2 schließen Halogen- (insbesondere Fluor), $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ -, $-\text{CO-Furoyl-}$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ -, $-\text{Pyridinyl-CH}_3$ - oder Oxo-Gruppen ein.

[0079] Vorzugsweise stellt J^3 Indolinyl dar, insbesondere Indolin-1-yl.

[0080] In einem am meisten bevorzugten Aspekt stellen die Variablen R^1 und R^2 der Verbindungen der Formeln (IA) und (VA) 4-Amidobenzyl oder 2-Methyltetrazol-5-ylmethyl bzw. Wasserstoff dar; die Variablen b, Z und R^6 für die Verbindungen der Formeln (IIIA), (XX), (IVA) und (IA) stellen 1, $-\text{CH}_2$ - bzw. 3,4-Dichlorphenyl dar; und die Variable k für die Verbindungen der Formeln (IIIA), (XXI) und (IA) stellt 1 dar.

[0081] Geeignete Salze der Verbindungen der Formel (IA) schließen physiologisch annehmbare Salze und Salze ein, die nicht physiologisch annehmbar sein können, die jedoch nützlich in der Herstellung der Verbindungen der Formel (I) und physiologisch annehmbarer Salze davon sein können. Wo angebracht, können Säureadditionssalze von anorganischen oder organischen Säuren abstammen, zum Beispiel Chlorhydrate, Bromhydrate, Sulfate, Phosphate, Acetate, Benzoate, Citrate, Succinate, Lactate, Tartrate, Fumarate, Maleate, 1-Hydroxy-2-naphthoate, Palmoate, Methansulfonate, Formiate oder Trifluoracetate. Beispiele für Solvate schließen Hydrate ein. Salze und Solvate der Verbindungen der Formel (IA) können durch fachbekannte Verfahren hergestellt werden.

[0082] Über die Beschreibung und die nachstehenden Ansprüche hinweg, wird, soweit der Zusammenhang dies nicht anderweitig verlangt, das Wort "umfassen" und Ableitungen wie "umfaßt" und "umfassend" zu verstehen sein, den Einschluß einer aufgeführten ganzen Zahl oder eines Schritts oder einer Gruppe von ganzen Zahlen einzubeziehen, jedoch nicht den Ausschluß jeder anderen ganzen Zahl oder jedes Schritts oder Gruppe von ganzen Zahlen oder Schritten.

[0083] Die folgenden Beispiele veranschaulichen die Erfindung, sind jedoch nicht in irgendeiner Weise dahingehend einschränkend.

Allgemeine experimentelle Ausführungen

NMR

[0084] Spektren der Kernspinresonanz (NMR) wurden unter Verwendung eines Bruker DPX250- oder DPX400-Instruments erhalten.

LC/MS-System A

[0085] Das folgende Flüssigchromatographie-Massenspektroskopie(LCMS)-System wurde verwendet: 3 mm ABZ + PLUS-Säule (3,3 cm × 4,6 mm innerer Durchmesser), eluiert mit folgenden Lösungsmitteln: A – 0,1% Ameisensäure + 0,077% G/V Ammoniumacetat in Wasser; und B – 95:5 Acetonitril:Wasser + 0,05% V/V Ameisensäure, bei einer Flußrate von 3 ml pro Minute. Das folgende Gradientenprofil wurde verwendet: 100% A für 0,7 min, A + B Gemische, Gradientenprofil 0–100% B über 3,5 min; gehalten bei 100% B für 1,1 min; zurück auf 100% A über 0,2 min.

LC/MS-System B

[0086] 3 µm Phenomenex Luna-Säule (50 × 2 mm i. d.), eluiert mit folgenden Lösungsmitteln: A – 0,05% Trifluoressigsäure in Wasser, B – 0,05% Trifluoressigsäure in Acetonitril, bei 40°C und einer Flußrate von 1 ml pro Minuten. Der folgende lineare Gradient wurde verwendet: 0 bis 95% B über 8 Minuten.

Analytische HPLC-Säule, Bedingungen und Eluent

[0087] Reverse-Phase-Hochleistungsflüssigkeitschromatographie wurde unter Verwendung einer 3 mm Luna C18(2)-Säule (50 × 2,0 mm i. d.) durchgeführt, eluiert mit folgenden Lösungsmitteln: A – 100% Wasser, 0,05% TFA; und B – 100% Acetonitril, 0,05% TFA, bei einer Flußrate von 2 ml pro Minute und bei 60°C. Das folgende Gradientenprofil wurde verwendet: 0–95% B über 2,00 min, zurück auf 0% B über 0,01 min.

(Chiralpak AD-Säule, 4,6 × 250 mm, Eluent 50:50:0,1 MeOH:EtOH:Butylamin, Flußrate 0,5 ml/min, UV-Detektion bei 220 nm), RT 8,9 min.

Beispiele

Referenzbeispiel 1: Herstellung von [(2S)-4-(3,4-dichlorbenzyl)morpholin-2-yl]methylamin – Enzym-Verfahren

[0088] Zu einer Lösung aus [4-(3,4-Dichlorbenzyl)morpholin-2-yl]methylamin (6 g) und Ethyloctanoat (17,2 ml) in tert-Butylmethylether (60 ml) wurde Enzym Lipase PS-C "Amano" II (6 g) unter einer Stickstoffatmosphäre hinzugegeben. Das Gemisch wurde bei 200 Upm gerührt und auf 30°C erhitzt. Das Gemisch wurde für weitere 6 h bei 30°C gerührt. Das Enzym wurde durch Vakuumfiltration entfernt und mit tert-Butylmethylether gewaschen. Entionisiertes Wasser (30 ml) wurde zum Filtrat hinzugegeben und die resultierende biphasische Lösung wurde auf pH 5,7 eingestellt, und die Schichten wurden getrennt. Zu der wäßrigen Schicht wurde Dichlormethan (30 ml) hinzugegeben und das resultierende biphasische Gemisch auf pH 6,6 eingestellt. Die wäßrige Phase wurde abgetrennt, mit Dichlormethan verdünnt und der pH auf > pH 9 eingestellt. Die Schichten wurden getrennt, und das Lösungsmittel wurde unter Vakuum verdampft, um die Titelverbindung als ein gelbes Öl (2,1 g, 99% a/a, 96 ee) zu ergeben.

LC/MS (System A) R_t 1,77 min, Massenspektrum m/z 275 [MH⁺].

Beispiel 2: Herstellung von 2-[[[(2R)-4-(3,4-Dichlorbenzyl)morpholin-2-yl]methyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion

[0089] Ein Gemisch aus 2-[(3,4-Dichlorbenzyl)amino]ethanol (2,038 g) und (S)-2-(Oxiran-2-ylmethyl)-1H-isoindol-1,3(2H)-dion(N-(2,3-epoxypropyl)phthalimid) (2,032 g) in Tetrahydrofuran (3,3 ml) wurde gerührt und unter Stickstoff refluxiert. Nach 21,5 h wurde mehr Tetrahydrofuran (12,5 ml) hinzugegeben, und das Gemisch wurde auf 3° abgekühlt. Triphenylphosphin (2,793 g) wurde hinzugegeben, und das Gemisch wurde gerührt, bis sich der Feststoff gelöst hatte. Diisopropylazodicarboxylat (2,1 ml) wurde dann über einen Zeitraum von 12 min hinzugegeben, wobei die Temperatur bei < 7° gehalten wurde. Nach 2,25 h wurde das Gemisch auf 22° erwärmt. Nach 5,3 h wurden mehr Triphenylphosphin (121 mg) und Diisopropylazodicarboxylat (0,09 ml) hinzugegeben. Nach 22,5 h wurde das Reaktionsgemisch bis Nahe der Trockenheit aufkonzentriert. Propan-2-ol (12 ml) wurde hinzugegeben und die Aufkonzentration wiederholt, wobei dies erneut wiederholt wurde. Mehr Propan-2-ol (12 ml) wurde hinzugegeben, und das Gemisch wurde auf 70° erhitzt. Nach 0,5 h wurde die Aufschlammung auf 22° abgekühlt und nach weiteren 2 h wurde das Produkt dann gesammelt. Das Bett wurde mit Propan-2-ol (2 × 4 ml) gewaschen und dann unter Vakuum bei 40° getrocknet, um die Titelverbindung (2,622 g) zu ergeben.

NMR (DMSO d-6): 1,93 δ (1H), d von d, J = 11,0 Hz, 8,8 Hz; 2,10 δ (1H) d von t, J = 3,5 Hz, 11,3 Hz; 2,52 δ (1H) breit d, J = 11,3 Hz; 2,77 δ (1H), breit d, J = 11,3 Hz; 3,3-3,8 δ (7H) m; 7,31 δ (1H), d von d, J = 8,2 Hz, 1,9 Hz; 7,55 δ (1H), d, J = 1,9 Hz; 7,68 δ (1H) d, J = 8,2 Hz; 7,88 δ (4H) m.

Herstellung von [(2S)-4-(3,4-Dichlorbenzyl)morpholin-2-yl]methylamin

[0090] Eine Aufschlammung von {[(2R)-4-(3,4-Dichlorbenzyl)morpholin-2-yl]methyl}-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (1,00 g) in Wasser (8,5 ml) wurde auf 75° erhitzt und dann tröpfchenweise mit konzentrierter Schwefelsäure (2,5 ml) behandelt. Das Gemisch wurde dann refluxiert. Nach 23 h wurde das Reaktionsgemisch auf 22° abgekühlt und dann mit Dichlormethan (6 ml) behandelt. 880 Ammoniak-Lösung (7 ml) wurde dann unter Kühlung zugegeben. Mehr Dichlormethan (10 ml) wurde hinzugegeben. Die wäßrige Phase wurde abgetrennt und mit mehr Dichlormethan (10 ml) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit Wasser (5 ml) gewaschen und dann bis auf Trockenheit eingedampft. Der Rückstand wurde aus DCM rückverdampft, um die Titelverbindung als ein Öl (662 mg) zu ergeben.

LC/MS (System A) R_t 1,77 min, Massenspektrum m/z 275 [MH⁺].

Referenzbeispiel 3: Herstellung von [(2S)-4-(3,4-Dichlorbenzyl)morpholin-2-yl]methylamin – Enzym-Verfahren

[0091] Zu einer Lösung aus [4-(3,4-Dichlorbenzyl)morpholin-2-yl]methylamin (3 g) und Ethyloctanoat (5,8 ml) in tert-Butylmethylether (30 ml) wurde Enzym Lipase PS-C "Amano" II (3 g) unter einer Stickstoffatmosphäre zugegeben. Das Gemisch wurde bei 200 Upm gerührt und auf 30°C erhitzt. Das Gemisch wurde bei 30°C für weitere 6,5 h gerührt. Das Enzym wurde durch Vakuumfiltration entfernt. Zum Filtrat wurde entionisiertes Wasser (15 ml) gegeben. Die resultierende biphasische Lösung wurde auf pH 5,5 eingestellt, und die Schichten wurden getrennt. Zu der wäßrigen Phase wurde DCM (15 ml) hinzugegeben, und das resultierende biphasi-

sche Gemisch wurde auf pH 6,5 eingestellt. Die Schichten wurden getrennt, und das Lösungsmittel wurde unter Vakuum verdampft, um die Titelverbindung als ein gelbes Öl (1,0 g, 98,9% a/a, 94,8% ee) zu ergeben. LC/MS (System A) R_t 1,77 min, Massenspektrum m/z 275 $[MH^+]$.

Beispiel 4: Herstellung von 2-[[{(2R)-4-(3,4-Dichlorbenzyl)morpholin-2-yl]methyl}-1H-(isoindol-1,3(2H)-dion

[0092] Ein Gemisch aus 2-[(3,4-Dichlorbenzyl)amino]ethanol (400 g) und (S)-2-(Oxiran-2-ylmethyl)-1H-isoindol-1,3(2H)-dion(N-(2,3-epoxypropyl)phthalimid) (399,6 g) in Toluol (1150 ml) wurde gerührt und bei 103–107°C unter Stickstoff erhitzt. Nach 22,5 h wurde das Gemisch auf < 60°C abgekühlt und Tetrahydrofuran (2800 ml) portionsweise zugegeben. Triphenylphosphin (548 g) wurde hinzugegeben, und das Gemisch wurde gerührt bis der gesamte Feststoff sich gelöst hatte, dann auf 5–9°C gekühlt. Diisopropylcarboxylat (412 ml) wurde dann über einen Zeitraum von 70 min hinzugegeben, wobei die Temperatur bei < 12° gehalten wurde. Das Gemisch wurde auf 21–25° erwärmt und für 1,5 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde durch Destillation auf ein Endvolumen von 2800 ml aufkonzentriert. Methanol (2800 ml) wurde hinzugegeben und die Aufkonzentration bis auf ein Volumen von 2800 ml wiederholt. Mehr Methanol (2000 ml) wurde hinzugegeben, und das Gemisch wurde auf 55° erhitzt. Nach 0,75 h wurde die Aufschlammung auf 18° abgekühlt, und nach einer weiteren Stunde wurde das Produkt dann gesammelt. Das Bett wurde mit Methanol (2 × 1200 ml) gewaschen und dann unter Vakuum bei 40° getrocknet, um die Titelverbindung (526,9 g) zu ergeben.

Referenzbeispiel 5: Herstellung von 2-[(2R)-3-[(3,4-Dichlorbenzyl)(2-hydroxyethyl)amino]-2-hydroxypropyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion

[0093] Zu einer Lösung aus 2-[(3,4-Dichlorbenzyl)amino]ethanol (2,8 g) in Tetrahydrofuran (6,2 ml) wurde (S)-2-(Oxiran-2-ylmethyl)-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (3,1 g) unter Rühren und unter einer Stickstoffatmosphäre hinzugegeben. Das Gemisch wurde auf 90°C über eine Stunde erhitzt, dann bei dieser Temperatur für 18 h gehalten. Weiteres 2-[(3,4-Dichlorbenzyl)amino]ethanol (0,14 g) wurde hinzugegeben und das Reaktionsgemisch für weitere 5 h auf 90°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 22°C abgekühlt und Diisopropylether (21 ml) hinzugegeben und das Produkt durch Vakuumfiltration isoliert. Der Filterkuchen wurde mit Diisopropylether (3 ml) gewaschen und unter Vakuum bei 40°C getrocknet, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (4,79 g) zu ergeben.

LC/MS (System B) R_t 3,85 min, Massenspektrum m/z 423 $[MH^+]$.

Referenzbeispiel 6: 2-[(2R)-3-[(3,4-Dichlorbenzyl)(2-hydroxyethyl)amino]-2-hydroxypropyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (alternatives Verfahren)

[0094] Eine Suspension aus 2-[3,4-Dichlorbenzyl)amino]ethanol (10,0 g) und (R)-(-)-Epichlorhydrin (3,6 ml) in 1-Propanol (2,5 ml) wurde für 20 Stunden bei 15–25°C gerührt. Das Gemisch wurde mit Methyl-tert-butylether (50 ml) verdünnt und mit 2 N Salzsäure (50 ml) behandelt. Die Schichten wurden getrennt, und die organische Phase mit weiterer 2 N Salzsäure (20 ml) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit 10 N Natriumhydroxid (17 ml) behandelt und mit Methyl-tert-butylether (50 ml) extrahiert. Weiteres 10 N Natriumhydroxid (3 ml) wurde zu der wässrigen Phase hinzugegeben, und diese wurde mit Methyl-tert-butylether (20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (40 ml) gewaschen und dann zu einem Öl aufkonzentriert. Dieses wurde mit N,N-Dimethylformamid (30 ml) verdünnt und mit Kaliumphthalimid (8,3 g) behandelt. Das Gemisch wurde für 3 h bei 110°C erhitzt, auf 80°C abgekühlt und mit 1-Propanol (30 ml) und Wasser (50 ml) verdünnt. Nach Abkühlung auf 60°C wurde weiteres Wasser (20 ml) hinzugegeben und das Gemisch wurde mit authentischem 2-[(2R)-3-[(3,4-Dichlorbenzyl)(2-hydroxyethyl)amino]-2-hydroxypropyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion gekeimt. Die Suspension wurde auf 0–5°C abgekühlt, durch Filtration isoliert und mit wässrigem 1-Propanol (2 × 30 ml) gewaschen. Der Kuchen wurde unter Vakuum bei 40° getrocknet, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (7,5 g) zu ergeben.

Beispiel 7: Herstellung von 2-[[{(2R)-4-(3,4-Dichlorbenzyl)morpholin-2-yl]methyl}-1H-isoindol-1,3(2H)-dion

[0095] Eine Suspension aus 2-[(2R)-3-[(3,4-Dichlorbenzyl)(2-hydroxyethyl)amino]-2-hydroxypropyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (5,0 g) und Triphenylphosphin (3,57 g) in Tetrahydrofuran (25 ml) wurde mit einer Lösung aus Diisopropylazodicarboxylat (2,67 ml) in Tetrahydrofuran (3 ml) bei 8–13°C über 18 min behandelt. Das Reagens wurde mit Tetrahydrofuran (2 ml) gespült, und das Gemisch wurde auf 15–25°C erwärmt und für 1 Stunde gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Vakuum zu einer Paste aufkonzentriert und in Methanol (30 ml) bei 55–65°C resuspendiert. Die Suspension wurde für 30 min bei dieser Temperatur gerührt, auf 5–10°C über 90 min abgekühlt und für 40 min bei dieser Temperatur gehalten. Das Produkt wurde durch Filtration gesammelt, mit gekühltem Methanol (15 ml) gewaschen und unter Vakuum bei 40°C getrocknet, um die Titelver-

bindung als einen weißen Feststoff (4,08 g) zu ergeben.

Beschreibung 1: Herstellung von 4-(((2S)-4-(3,4-Dichlorbenzyl)morpholin-2-yl)methyl)amino)carbonylamino)methyl)benzamidbenzolsulfonathydrat

[0096] Eine Lösung aus [(2S)-4-(3,4-Dichlorbenzyl)morpholin-2-yl]methylamin (5 g) in THF (10 ml) wurde zu einer Aufschlämmung von N,N'-Carbonyldiimidazol (3,2 g) in THF (30 ml) bei 5–10°C über ca. 10 min hinzugegeben. Das Gemisch wird auf 15 ± 3° erwärmt und bei dieser Temperatur für ca. 15 min gehalten. 4-Aminomethylbenzamid (3,0 g) wird dann hinzugegeben, das Gemisch auf 60 ± 3° erhitzt und bei dieser Temperatur für 75 min gerührt.

[0097] Die Reaktion wird auf 22 ± 3° abgekühlt und Isopropylacetat (40 ml) hinzugegeben, gefolgt von einer Lösung aus Kaliumdihydrogenphosphat (5% G/V, 40 ml). Die Lösung wird durch Celite (2 g) filtriert, die untere wässrige Schicht wird entfernt und die obere organische Schicht mit Kaliumdihydrogenphosphat (5% G/V, 2 × 40 ml) und dann mit Wasser (40 ml) gewaschen. Die organische Phase wird bei atmosphärischen Druck destilliert, um THF zu entfernen und eine Aufschlämmung von 4-(((2S)-4-(3,4-Dichlorbenzyl)morpholin-2-yl)methyl)amino)carbonylamino)methyl)benzamid in Isopropylacetat (ca. 60 ml) zurückzulassen. Diese wird auf 50 ± 3° abgekühlt, und Isopropanol (30 ml) wird hinzugegeben, gefolgt von einer wässrigen Lösung aus Benzolsulfonsäure (32% G/V, 10 ml). Das Gemisch wird auf 22 ± 3° über ca. 1 h abgekühlt, mit authentischem 4-(((2S)-4-(3,4-Dichlorbenzyl)morpholin-2-yl)methyl)amino)carbonylamino)methyl)benzamidhydrat gekeimt und bei 22 ± 3° für 72 h gereift. Die Inhalte werden auf 0 ± 3° über 1 h abgekühlt und filtriert. Der Filterkuchen wird mit einem Gemisch aus Isopropylacetat/Isopropylalkohol/Wasser (4:1:0,1) (2,5 ml) gewaschen und unter Vakuum bei 25 ± 5° getrocknet, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (6,9 g) zu ergeben. NMR (DMSO d-6): 2,81 δ (1H) breit t; 3,0-3,4 δ (5H) m; 3,67 δ (2H) m; 4,02 δ (1H) d von d, J = 12,7 Hz, 2,5 Hz; 4,25 δ (1H) d, 5,9 Hz; 4,37 δ (2H) m; 6,24 δ (1H) t, J = 5,6 Hz; 6,58 δ (1H), t, J = 5,9 Hz; 7,3 δ (6H) m; 7,48 δ (1H) d von d; J = 8,3 Hz, 2,0 Hz; 7,61 δ (2H) m [Benzolsulfonat]; 7,75 δ (1H), d, J = 8,3 Hz; 7,81 δ (1H) d, 2,0 Hz; 7,82 δ (2H) m; 7,91 δ (1H) breit s; 9,85 (1H) breit s [NH⁺].

Beschreibung 2: Herstellung von N-((2S)-4-(3,4-Dichlorbenzyl)-2-morpholinyl)methyl)-N'-((2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)methyl)

[0098] Eine Suspension aus 1-((2S)-4-(3,4-Dichlorbenzyl)morpholin-2-yl)methylamin, 1:1 Salz mit D-Weinsäure (70 g) in Wasser (350 ml) und Dichlormethan (420 ml) wurde mit 35%igem wässrigem Ammoniak (35 ml) bei < 10°C behandelt. Die wässrige Phase wurde mit weiterem Dichlormethan (70 ml) gewaschen, und die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (70 ml) gewaschen. Die organische Lösung wurde auf ein niedriges Volumen aufkonzentriert, mit Tetrahydrofuran (420 ml) verdünnt und auf ein niedriges Volumen erneut aufkonzentriert. Diese Lösung in Tetrahydrofuran wurde zu einer Suspension aus Carbonyldiimidazol (29,8 g) in Tetrahydrofuran (455 ml) über ca. 20 min bei 0–5°C hinzugegeben. Das Gemisch wurde auf 10–15°C erwärmt und für 30 min gehalten. Isopropanol (21 ml) wurde über 5 min hinzugegeben, und das Gemisch wurde für weitere 20 min bei 10–15°C gerührt. 1-(2-Methyl-2H-tetrazol-5-yl)methanamin-hydrochlorid (25,2 g) wurde hinzugegeben, und das Gemisch wurde auf 55–60°C erhitzt und für 5 h gehalten. Tetrahydrofuran (200 ml) wurde durch Destillation entfernt, und das Gemisch wurde auf 40–45°C abgekühlt. Das Gemisch wurde mit 12%igem wässrigem Kaliumdihydrogenphosphat (350 ml) behandelt, und die wässrige Phase wurde entfernt. Die organische Phase wurde mit Ethylacetat (175 ml) verdünnt und mit 3% G/G wässrigem Natriumchlorid (175 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde auf 40–45°C erwärmt, filtriert und mit Tetrahydrofuran (70 ml) gewaschen. Die Lösung wurde auf ein niedriges Volumen durch Destillation aufkonzentriert, mit Isopropanol (595 ml) verdünnt und auf ein niedriges Volumen durch Destillation aufkonzentriert. Weiteres Isopropanol (770 ml) wurde hinzugegeben, und das Gemisch wurde auf 75°C erhitzt und auf 60–65°C abgekühlt. Die Lösung wurde gekeimt, bei 30–60°C für 18 h erhitzt und dann auf 10–15°C abgekühlt. Das Produkt wurde durch Filtration isoliert, mit Isopropanol gewaschen und unter Vakuum getrocknet, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (54,4 g) zu ergeben.

LC/MS (System A) R_t 2,21 min, Massenspektrum 414/416 MH⁺.

Beschreibung 3: N-((2S)-4-(3,4-Dichlorbenzyl)morpholin-2-yl)methyl)-2-(5-phenyl-2H-tetrazol-2-yl)acetamid

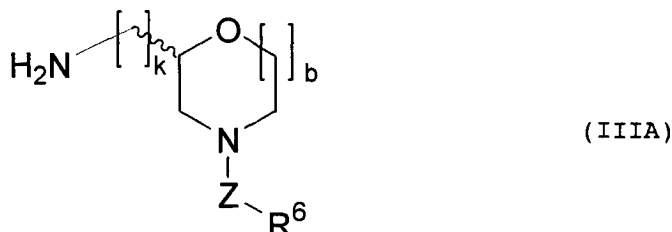
[0099] Eine Lösung aus (5-Phenyl-2H-tetrazol-2-yl)essigsäure (0,082 g) in N,N-Dimethylformamid (2 ml) wurde unter Stickstoff mit O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethylammoniumhexafluorphosphat (0,152 g) und N,N-Diisopropylethylamin (0,139 ml), gefolgt von einer Lösung aus 1-((2S)-4-(3,4-Dichlorbenzyl)morpholin-2-yl)methanamin (0,110 g) in N,N-Dimethylformamid (3 ml) behandelt, und das Gemisch wurde für 4 h bei 22°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und der Rückstand in Ethylacetat (20

ml) gelöst. Die Lösung wurde mit 10%iger wäßriger Zitronensäure (20 ml), Salzlösung (20 ml), gesättigtem wäßrigen Natriumhydrogencarbonat (20 ml) und Salzlösung (20 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und unter Vakuum eingedampft. Aufreinigung durch "Flash"-Chromatographie auf Kieselsäuregel (Merck 9385), eluiert mit Ethylacetat, gefolgt von Zerreiben des resultierenden Produkts mit Diethylether, ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (0,184 g).

LC/MS (System A) R_t 2,85 min, Massenspektrum m/z 461 [MH^+].

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (IIIA):



oder eines Salzes davon,

worin

Z eine Bindung, CO , SO_2 , $\text{CR}^{10}\text{R}^7(\text{CH}_2)_n$, $(\text{CH}_2)_n\text{CR}^{10}\text{R}^7$, $\text{CHR}^7(\text{CH}_2)_n\text{O}$, $\text{CHR}^7(\text{CH}_2)_n\text{S}$, $\text{CHR}^7(\text{CH}_2)_n\text{OCO}$, $\text{CHR}^7(\text{CH}_2)_n\text{CO}$, $\text{COCHR}^7(\text{CH}_2)_n$ oder $\text{SO}_2\text{CHR}^7(\text{CH}_2)_n$ darstellt;

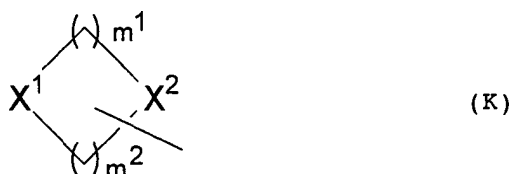
R^6 C_{1-6} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl, Aryl, Heteroaryl, Aryl- C_{2-6} -alkenyl-, -CN oder eine Gruppe der Formel $-\text{Y}^2-\text{J}^3$ darstellt;

R^7 Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl, CONR^8R^9 oder COOC_{1-6} -alkyl darstellt;

a und b 1 oder 2 darstellen, so daß $a + b$ 2 oder 3 darstellt;

n eine ganze Zahl von 0 bis 4 darstellt;

J^3 einen Rest der Formel (K) darstellt:



worin X^1 Sauerstoff, NR^{11} oder Schwefel darstellt, X^2 CH_2 , Sauerstoff, NR^{12} oder Schwefel darstellt, m^1 eine ganze Zahl von 1 bis 3 darstellt und m^2 eine ganze Zahl von 1 bis 3 darstellt, vorausgesetzt, daß $m^1 + m^2$ im Bereich von 3 bis 5 ist, ebenfalls vorausgesetzt, daß, wenn beide X^1 und X^2 Sauerstoff, NR^{11} , NR^{12} oder Schwefel darstellen, dann müssen m^1 und m^2 beide nicht weniger als 2 gleichen, worin K gegebenenfalls mit einer oder mehreren (z. B. 1 oder 2) $-\text{Y}^3$ -Aryl-, $-\text{Y}^3$ -Heteroaryl-, $-\text{Y}^3$ -CO-Aryl-, $-\text{COC}_{3-8}$ -Cycloalkyl-, $-\text{Y}^3$ -CO-Heteroaryl-, $-\text{C}_{1-6}$ -Alkyl-, $-\text{Y}^3$ - COOC_{1-6} -Alkyl-, $-\text{Y}^3$ - COC_{1-6} -Alkyl-, $-\text{Y}^3$ -W-, $-\text{Y}^3$ -CO-W-, $-\text{Y}^3$ - $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ -, $-\text{Y}^3$ - $\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ -, Hydroxy-, Oxo-, $-\text{Y}^3$ - $\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ -, $-\text{Y}^3$ - $\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ -Alkyl-, $-\text{Y}^3$ - SO_2 aryl-, $-\text{Y}^3$ - SO_2 heteroaryl-, $-\text{Y}^3$ - $\text{NR}^{13}\text{C}_{1-6}$ -Alkyl-, $-\text{Y}^3$ - $\text{NR}^{13}\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ -Alkyl-, $-\text{Y}^3$ - $\text{NR}^{13}\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ -, $-\text{Y}^3$ - $\text{NR}^{13}\text{COOR}^{14}$ - oder $-\text{Y}^3$ - $\text{OCONR}^{15}\text{R}^{16}$ -Gruppen substituiert ist, und gegebenenfalls an einen monocyclischen Aryl- oder Heteroarylring kondensiert ist;

R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} und R^{14} unabhängig Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl darstellen;

R^{15} und R^{16} unabhängig Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl darstellen, oder R^{15} und R^{16} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Morpholin-, Piperidin- oder Pyrrolidinring bilden können;

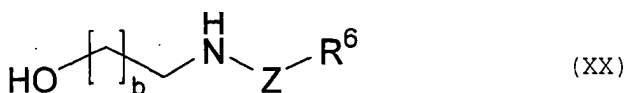
R^{17} und R^{18} unabhängig Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl darstellen;

W einen gesättigten oder ungesättigten nichtaromatischen Ring mit 5–7 Gliedern darstellt, der zwischen 1 und 3 Heteroatome enthält, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, gegebenenfalls mit einem oder mehreren C_{1-6} -Alkyl-, Halogen- oder Hydroxygruppen substituiert;

Y^1 , Y^2 und Y^3 unabhängig eine Bindung oder Gruppe der Formel $-(\text{CH}_2)_p\text{CR}^c\text{R}^d(\text{CH}_2)_q-$ darstellen, worin R^c und R^d unabhängig Wasserstoff oder C_{1-4} -Alkyl darstellen, oder R^c und R^d zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine C_{3-8} -Cycloalkylgruppe bilden können, und p und q unabhängig eine ganze Zahl von 0 bis 5 darstellen, worin $p + q$ eine ganze Zahl von 0 bis 5 ist; und

k 1 oder 2 ist;

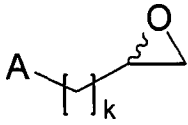
wobei das Verfahren das Umsetzen einer Verbindung der Formel (XX):



worin

b, Z und R⁶ wie für Formel (III A) definiert sind;

mit einem Enantiomer einer Verbindung der Formel (XXI) unter Mitsunobu-Bedingungen:



(XXI)

worin

A eine geschützte Aminogruppe ist und k 1 oder 2 ist;

gefolgt von Entschützen der Aminogruppe umfaßt, um eine Verbindung der Formel (III A) zu ergeben.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, worin b 1 darstellt.
3. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder Anspruch 2, worin Z CH₂ darstellt.
4. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, worin R⁶ Phenyl darstellt, das mit einer oder mehreren Chlor- oder Fluorgruppen substituiert ist.
5. Verfahren gemäß Anspruch 4, worin R⁶ Dichlorphenyl, 3-Chlorphenyl, 5-Chlorthiophenyl, 4-Fluorphenyl oder 3,4-Difluorphenyl darstellt.
6. Verfahren gemäß Anspruch 5, worin R⁶ 3,4-Dichlorphenyl darstellt.
7. Verfahren gemäß Anspruch 1, worin b 1 darstellt, Z -CH₂- darstellt, R⁶ 3,4-Dichlorphenyl darstellt und k 1 darstellt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen