

„Gyulladásos betegségek kezelésére alkalmazható vegyületek” feliratos az
 előállításukról és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények

Kivonat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány szerinti vegyületek (I) általános képletében

- R^1 jelentése alkilcsoport, alkenilcsoport, alkinilcsoport, aril- Y^1 -, heteroaril- Y^1 -, aril-(O)_t-aryl- Y^1 -, aril-(O)_t-heteroaril- Y^1 -, heteroaril-(O)_t-aryl- Y^1 -, heteroaril-(O)_t-heteroaril- Y^1 -, aril-SO₂- Y^1 -, alkil-G- Y^1 -, heteroaril-G-aryl- Y^1 -, J¹-SO₂- Y^1 -, R¹⁷O(CO-alkenil- Y^1 -, R¹⁷NHCO- Y^1 -, R¹⁷NHSO₂- Y^1 -, alkinil- Y^1 -, alkenil- Y^1 -, aril-O- Y^1 -, heteroaril-O- Y^1 -, alkil-SO₂- Y^1 -, M- Y^1 -, J¹- Y^1 -, J¹-CO- Y^1 -, aril-CO- Y^1 - vagy cikloalkil- Y^1 - vagy cikloalkenil- Y^1 - képletű csoport, ahol az alkinilcsoport és alkinil- Y^1 - képletű csoport adott esetben -OR¹⁷ képletű csoporttal szubsztituálva lehet, az alkenilcsoport adott esetben egy vagy több -COOR¹⁷ képletű csoporttal szubsztituálva lehet, és a cikloalkilcsoport és cikloalkenilcsoport adott esetben egy vagy több hidroxilcsoporttal vagy alkilcsoporttal szubsztituálva lehet,
- R^2 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport, amely adott esetben hidroxilcsoporttal szubsztituálva lehet,
- R^3 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport, vagy
- R^1 és R^2 jelentése a kapcsolódó nitrogénatommal együtt J² csoport, ahol a nitrogénatom jelentése X¹ vagy X² csoport,
- t értéke 0 vagy 1,
- X jelentése etiléncsoport vagy CR^eR^f képletű csoport, ahol R^e és R^f jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport vagy R^e és R^f jelentése a kapcsolódó szénatommal együtt cikloalkilcsoport,
- R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport,
- Z jelentése közvetlen kötés, CO, SO₂, CR¹⁰R⁷(CH₂)_n, (CH₂)_nCR¹⁰R⁷, CHR⁷(CH₂)_nO, CHR⁷(CH₂)_nS, CHR⁷(CH₂)_nOCO, CHR⁷(CH₂)_nCO, COCHR⁷(CH₂)_n vagy SO₂CHR⁷(CH₂)_n képletű csoport,
- R^6 jelentése alkilcsoport, alkenilcsoport, arilcsoport, heteroarilcsoport, arilalkenilcsoport, cianocsoport vagy -Y²-J³ képletű csoport,
- R^7 jelentése hidrogénatom, alkilcsoport, CONR⁸R⁹ vagy COO-(alkil) képletű csoport,
- a és b értéke 1 vagy 2, ahol a+b értéke 2 vagy 3,

- G jelentése $-\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{18}-$, $-\text{NR}^{18}\text{SO}_2-$, $-\text{NR}^{18}\text{CO}-$, $-\text{CO}-$ vagy $-\text{CONR}^{18}-$ képletű csoport,
- n értéke 0-4,
- M jelentése cikloalkilcsoport vagy cikloalkenilcsoport, amely monociklusos arilcsoporttal vagy monociklusos heteroarilcsoporttal fuzionálva van,
- J^1 , J^2 és J^3 jelentése egymástól függetlenül (K) képletű csoport, ahol
- X^1 jelentése oxigénatom, NR^{11} vagy kénatom,
- X^2 jelentése CH_2 , oxigénatom, NR^{12} vagy kénatom,
- m^1 értéke 1-3,
- m^2 értéke 1-3, azzal a megszorítással, hogy m^1+m^2 értéke 3-5,
- azzal a további megszorítással, hogy ha X^1 és X^2 jelentése egyidejűleg oxigénatom, NR^{11} , NR^{12} vagy kénatom, akkor m^1 és m^2 értéke legalább 2,
- Y^1 , Y^2 és Y^3 jelentése egymástól függetlenül közvetlen kötés vagy $-(\text{CH}_2)_p\text{CR}^c\text{R}^d(\text{CH}_2)_q-$ képletű csoport, ahol
- R^c és R^d jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport vagy
- R^c és R^d jelentése a kapcsolódó szénatommal együtt cikloalkilcsoport,
- p és q értéke egymástól függetlenül 0-5, ahol $p+q$ értéke 0-5.
- A találmány kiterjed a fenti vegyületek előállítására, ezeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre, valamint az intermedier vegyületekre.

felvezető ábra - (I) képlet

P03 3107

7/2

Gyulladásos betegségek kezelésére alkalmazható vegyületek *gyulladás az előállítására és ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények*

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány új vegyületekre, ezek előállítására és ezeket tartalmazó gyógy-szerkészítményekre vonatkozik.

A gyulladás a szövetsérülésre vagy mikrobiológiai fertőzésre adott primer vá-lasz, és jellemzője a leukociták megtapadása az endotéliumon, átvándorlása a haj-szálerek falán és szöveten belüli aktiválódása. A leukociták aktiválódása toxikus oxi-génfajták, így szuperoxid anion kialakulását és szemcsés termékek, így peroxidázok és proteázok felszabadulását válthatja ki. A keringő leukociták közé tartoznak a neutrofil, eozinofil, bazofil, monocita és limfocita sejtek. A gyulladások különböző formáinál különböző típusú leukociták szűrődnek át, ahol az adott profilt az adhéziós molekula profilja, a citokin és a kemotaktikus faktor szöveten belüli expressziója sza-bályozza.

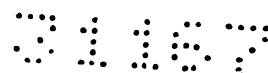
A leukociták elsődleges feladata a gazdaszervezet megvédeése a behatoló szervezetekkel, így baktériumokkal és parazitákkal szemben. Egy szövet sérülése vagy fertőzése esetén események sorozata indul be, amelyek kiváltják a leukociták helyi felszaporodását az érintett szövetben. A leukociták felszaporodásának szabá-lyozása lehetővé teszi az idegen vagy elhalt sejtek rendes lebontását és a falósejtek működését, és ezután a szövet helyreállítását és a gyulladás megszüntetését. Króni-kus gyulladásos esetekben azonban a felszaporodás nem mindig kielégítő, a helyre-állítás nincs pontosan szabályozva, és a gyulladásos reakció szövetroncsolást ered-ményez. Egyre több bizonyíték van arra, hogy a hörgőgyulladás, ami az asztma jel-lemzője, a sejtek által közvetített immunitás specializált formája, ahol a Th2 T-limfociták által felszabadított citokin termékek, így az IL-4 és IL-5 szabályozzák a granulociták felhalmozódását és aktiválódását, ami elsősorban az eozinofil sejteket

98675-3072/SL

érinti, és kevésbé terjed ki a bazofil sejtekre. A citotoxikus bázikus proteinek, előzetes gyulladás-közvetítők és oxigéngyökök felszabadítása által az eozinofil sejtek nyálkahártyasérülést okoznak, és olyan mechanizmusokat indítanak be, amelyek hörgő hiperaktivitást eredményeznek. Ezért feltételezhető, hogy a Th2 sejtek és az eozinofil sejtek felhalmozódásának és aktiválódásának blokkolásával gyulladás-gátló hatás váltható ki asztma esetében. Emellett a eozinofil sejtek részt vesznek más betegségekben is, így a nátha, ekcéma, irritálható bélszindróma és parazita fertőzés folyamatában.

A kemokinok nagyszámú, kisméretű proteinből álló vegyületcsalád, amelyek a leukociták transzportjában és felhalmozódásában vesznek részt (Luster: *New Eng. J. Med.*, 338, 436-445 (1998)). Ezeket a vegyületeket különböző sejtek szabadítják fel, és ezek a vegyületek különböző sejt-típusokat kötnék meg és aktiválnak, amikre példaként említhetők az eozinofil, bazofil, neutrofil, makrofág, T- és B-limfocita sejtek. A kemokinok két fő csoportját képezik a CXC-(α) és CC-(β) kemokinok, amiket a kemokin protein aminoterminalis végéhez közel eső két megtartott cisztein maradvány elhelyezkedése alapján osztályoznak. A kemokinok hét transzmembrán domain proteinnel kapcsolt G proteincsaládba tartozó specifikus sejt-felületi receptorokhoz kötődnek (lásd Luster idézett műve (1998)). A kemokin receptorok aktiválódásának hatására más válaszok mellett növekszik az intracelluláris kalciumszint, megváltozik a sejt alakja, növekszik a celluláris adhéziós molekulák expressziója, degranulálódás következik be, és gyorsul a sejtek migrációja (kemotaxis).

Jelenleg kilenc CC kemokin receptor ismert (CCR-1-9). A jelen tanulmány vonatkozásában elsősorban a hármass CC-kemokin receptor (CCR-3) fontos, amely főleg eozinofil sejteken, valamint bazofil sejteken, hízósejteken és Th2 sejteken expresszálódik (Luster idézett műve (1998)). A CCR-3 receptoron ható kemokinok, így a RANTES, MCP-3 és MCP-4, az eozinofil sejteket halmozzák fel és aktiválják. Különösen fontos az eotaxin és eotaxin-2, amelyek specifikusan kötődnek a CCR-3 receptorhoz. A CCR-3 kemokinok lokalizálódása és funkciója arra utal, hogy központi szerepet játszanak az allergiás betegségek, így az asztma kifejlődésében. Így például a CCR-3 specifikusan expresszálódik a gyulladásos allergiás válaszokban résztvevő valamennyi fő sejt-típuson. A CCR-3 receptorra ható kemokinok a gyulladásos stimulálásra adott válasz során generálódnak, és kiváltják az ilyen sejt-típusok felhalmozódását a gyulladás helyén, és ott ezeket aktiválják (például Griffiths és munkatársai: *J. Exp. Med.* 179, 881-887 (1994); Lloyd és munkatársai: *J. Exp. Med.* 191,



265-273 (2000)). Emellett az anti-CCR-3 monoklonális antitestek teljes egészében gátolják az eotaxin és az eozinofil sejtek közötti kölcsönhatást (Heath H. és munkatársai: J. Clin. Invest. 99(2), 178-184 (1997)), míg a CCR-3 receptorra specifikus eotaxin nevű kemokinra specifikus antitest mind a hörgő hiperaktivitást, mind a tüdő eozinofiliát csökkenti állati asztma modellben (Gonzalo és munkatársai: J. Exp. Med. 188, 157-167 (1998)). Ezért különböző irányú bizonyítékok igazolják, hogy a CCR-3 receptor antagonistái feltehetően terápiásan alkalmazhatók különböző gyulladásos állapotok kezelésére.

Számos szabadalmi irat foglalkozik CCR-3 antagonistákkal, amelyeket a jelen bejelentés előtt publikáltak. Példaként említhető az EP 0.903.349, FR 2.785.902, WO 00/29377, WO 00/31032 és WO 00/31033 számú irat (valamennyi F. Hoffmann-La Roche AG), ahol pirrolidin, piperidin és piperazin alapú vegyületeket ismertetnek, amelyek eltérnek a találmány szerinti vegyületektől. A WO 99/55324, WO 00/04003, WO 00/27800, WO 00/27835, WO 00/27843, WO 00/41685 és WO 00/53172 számú irat (valamennyi SmithKline Beecham Corporation) különböző típusú CCR-3 antagonistákat ismertet, melyek eltérnek a találmány szerinti vegyületektől. A WO 00/34278 számú irat (Toray Industries Inc.) fuzionált triazolo-vegyületeket ismertet kemokin inhibitor hatással.

A WO 00/35449, WO 00/35451, WO 00/35452, WO 00/35453, WO 00/35454, WO 00/35876 és WO 00/35877 számú irat (valamennyi DuPont Pharmaceuticals Company) CCR-3 antagonista hatású N-ureidoalkil- és heterociklusos piperidin-származékokat ismertet. A WO 00/51607 és WO 00/51608 számú irat (Merck & Co. Inc.) kemokin receptor hatással rendelkező pirrolidin modulátorokat ismertet. A WO 00/53600 számú irat (Banyu Pharmaceuticals Co. Ltd.) CCR-3 receptor inhibitor hatású piperidin-származékokat ismertet. A WO 01/14333 számú irat (AstraZeneca UK Ltd.) kemokin receptor hatást moduláló szubsztituált piperidin-származékokat ismertet. Az EP 0.760.362 számú irat (Nisshin Flour Milling Co. Ltd.) az emésztő traktus betegségei kezelésére alkalmazható morfolinoalkilkarbamid-származékokat ismertet. A JP 04-208267A számú irat (Mitsui Seiyaku Kogyo KK) morfolinoalkilkarbamid-származékokat ismertet, amelyek hányás elleni szerként, valamint a bélmozgás aktiválására és a gasztrointesztinális funkció enyhítésére alkalmas szerként alkalmazhatók. Az EP 243.959 számú irat (Dainippon Pharm KK) a gasztrointesztinális mozgékony-ságot fokozó O-szubsztituált N-morfolinil-alkil-benzamid-származékokat ismertet. A JO 1117-882 számú irat (Dainippon Pharm KK) hányás elleni szerként alkalmazható

heterociklusos morfolinilalkilénilkarboxamid-származékokat ismertet. A WO 00/71518 számú irat (Sepracor Inc.) fájdalom, hatóanyagfüggés és fülzúgás kezelésére alkalmas morfolinoalkilamid-származékokat ismertet. A WO 97/48695 és WO 97/48397 számú irat (Klinge Pharma GmbH) citosztatikus, immunomodulátor vagy immunosuppresszív hatással rendelkező piridilalkén-, -alkén- és/vagy -alkinsavamid-származékokat ismertet.

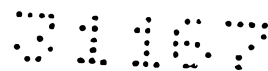
Kato és munkatársai: Chem. Pharm. Bull. 40(3), 652-660 (1992); Kato és munkatársai: J. Med. Chem. 34(2), 616-624 (1991); valamint Kato és munkatársai: J. Med. Chem. 33(5), 1406-1413 (1990) szelektív és potenciális gasztrokinetikus hatással rendelkező morfolinbenzamid-származékokat ismertet.

A CCR-3 antagonistá vegyületek új csoportját találtuk, amelyek blokkolják az eozinofil sejtek migrációját és kemotaxisát, és így hatékony gyulladásgátló tulajdonságokkal rendelkeznek. Ezek a vegyületek ezért potenciális terápiás hatással rendelkeznek elsősorban az eozinofil, bazofil és Th2 sejtek által indukált szövetkárosodások kivédésére az ilyen sejtípusokkal jellemzett betegségek, elsősorban allergiás betegségek, például hörgőasztma, allergiás nátha és atopiás bőrgyulladás esetében.

A gyulladásos állapotokban betöltött központi szerep mellett a kemokinok és ezek receptorai résztvesznek a fertőző betegségekben is. Az emlős citomegalo vírusok, herpesz vírusok és pox vírusok kemokin receptor homológokat expresszálnak, amiket aktiválnak a humán CC kemokinok, így RANTES és MCP-3 (Wells és Schwartz: Curr. Opin. Biotech., 8, 741-748 (1997)). Emellett a humán kemokin receptorok, így a CXCR-4, CCR-5 és CCR-3 receptorok társreceptorként működnek emlős sejtek mikrobák által történő fertőzése során, ahol a mikróbára példaként említhető a humán immunhiány vírus (HIV). A CCR-3 receptor társreceptorként működik különböző klinikai HIV-1 törzsek vonatkozásában, és elősegíti a vírus behatolását (Choe H. és munkatársai: Cell, 85, 1135-1148 (1996)). A CCR-3 receptor fő liganduma, az eotaxin blokkolja a HIV behatolásának folyamatát. Így a kemokin receptor antagonisták, így a CCR-3 antagonisták felhasználhatók a CCR-3 receptort expresszáló sejtek HIV fertőzésének blokkolására vagy a vírusok, így a citomegalo vírusok által az immunrendszer celluláris válaszaire gyakorolt hatás kivédésére.

A találmány tárgyát képezik tehát az (I) általános képletű vegyületek, a képletben

R¹ jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, 2-6 szénatomos alkenilcsoport, 2-6 szénatomos alkinilcsoport, aril-Y¹-, heteroaril-Y¹-, aril-(O)_t-aril-Y¹-, aril-(O)_t-



- heteroaril- Y^1 -, heteroaril-(O)_t-aril- Y^1 -, heteroaril-(O)_t-heteroaril- Y^1 -, aril-SO₂- Y^1 -, (1-6 szénatomos alkil)-G- Y^1 -, heteroaril-G-aril- Y^1 -, J¹-SO₂- Y^1 -, R¹⁷O(CO)-(2-6 szénatomos alkenil)- Y^1 -, R¹⁷NHCO- Y^1 -, R¹⁷NHSO₂- Y^1 -, (2-6 szénatomos alkinil)- Y^1 -, (2-6 szénatomos alkenil)- Y^1 -, aril-O- Y^1 -, heteroaril-O- Y^1 -, (1-6 szénatomos alkil)-SO₂- Y^1 -, M- Y^1 -, J¹- Y^1 -, J¹-CO- Y^1 -, aril-CO- Y^1 - vagy (3-8 szénatomos cikloalkil)- Y^1 - vagy (3-8 szénatomos cikloalkenil)- Y^1 - képletű csoport, ahol a 2-6 szénatomos alkinilcsoport és (2-6 szénatomos alkinil)- Y^1 - képletű csoport adott esetben –OR¹⁷ képletű csoporttal szubsztituálva lehet, a 2-6 szénatomos alkenilcsoport adott esetben egy vagy több –COOR¹⁷ képletű csoporttal szubsztituálva lehet, és a cikloalkilcsoport és cikloalkenilcsoport adott esetben egy vagy több hidroxilcsoporttal vagy 1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituálva lehet,
- R² jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben hidroxilcsoporttal szubsztituálva lehet,
- R³ jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy
- R¹ és R² jelentése a kapcsolódó nitrogénatommal együtt J² csoport, ahol a nitrogénatom jelentése X¹ vagy X² csoport,
- t értéke 0 vagy 1,
- X jelentése etiléncsoport vagy CR^eR^f képletű csoport, ahol R^e és R^f jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy R^e és R^f jelentése a kapcsolódó szénatommal együtt 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport,
- R⁴ és R⁵ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,
- Z jelentése közvetlen kötés, CO, SO₂, CR¹⁰R⁷(CH₂)_n, (CH₂)_nCR¹⁰R⁷, CHR⁷(CH₂)_nO, CHR⁷(CH₂)_nS, CHR⁷(CH₂)_nOCO, CHR⁷(CH₂)_nCO, COCHR⁷(CH₂)_n vagy SO₂CHR⁷(CH₂)_n képletű csoport,
- R⁶ jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, 2-6 szénatomos alkenilcsoport, arilcsoport, heteroarilcsoport, aril-(2-6 szénatomos alkenil)-csoport, cianocsoport vagy -Y²-J³ képletű csoport,
- R⁷ jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, CONR⁸R⁹ vagy COO-(1-6 szénatomos alkil) képletű csoport,
- a és b értéke 1 vagy 2, ahol a+b értéke 2 vagy 3,

- G jelentése $-\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{18}-$, $-\text{NR}^{18}\text{SO}_2-$, $-\text{NR}^{18}\text{CO}-$, $-\text{CO}-$ vagy $-\text{CONR}^{18}-$ képletű csoport,
- n értéke 0-4,
- M jelentése 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport vagy 3-8 szénatomos cikloalkenilcsoport, amely monociklusos arilcsoporttal vagy monociklusos heteroarilcsoporttal fúzionálva van,
- J^1 , J^2 és J^3 jelentése egymástól függetlenül (K) képletű csoport, ahol
- X^1 jelentése oxigénatom, NR^{11} vagy kénatom,
- X^2 jelentése CH_2 , oxigénatom, NR^{12} vagy kénatom,
- m^1 értéke 1-3,
- m^2 értéke 1-3, azzal a megszorítással, hogy m^1+m^2 értéke 3-5,
- azzal a további megszorítással, hogy ha X^1 és X^2 jelentése egyidejűleg oxigénatom, NR^{11} , NR^{12} vagy kénatom, akkor m^1 és m^2 értéke legalább 2,
- ahol a (K) csoport adott esetben egy vagy több, előnyösen 1 vagy 2 szubsztituenssel szubsztituálva lehet, ahol a szubsztituens $-\text{Y}^3$ -aril, $-\text{Y}^3$ -heteroaril, $-\text{Y}^3$ -CO-aril, $-\text{CO}$ -(3-8 szénatomos cikloalkil), $-\text{Y}^3$ -CO-heteroaril, 1-6 szénatomos alkilcsoport, $-\text{Y}^3$ -COO-(1-6 szénatomos alkil), $-\text{Y}^3$ -CO-(1-6 szénatomos alkil), $-\text{Y}^3$ -W, $-\text{Y}^3$ -CO-W, $-\text{Y}^3$ - $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{Y}^3$ - $\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$, hidroxilcsoport, oxocsoport, $-\text{Y}^3$ - $\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{Y}^3$ - SO_2 -(1-6 szénatomos alkil), $-\text{Y}^3$ - SO_2 -aril, $-\text{Y}^3$ - SO_2 -heteroaril, $-\text{Y}^3$ - NR^{13} -(1-6 szénatomos alkil), $-\text{Y}^3$ - $\text{NR}^{13}\text{SO}_2$ -(1-6 szénatomos alkil), $-\text{Y}^3$ - NR^{13} - $\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{Y}^3$ - $\text{NR}^{13}\text{COOR}^{14}$ vagy $-\text{Y}^3$ - $\text{OCONR}^{15}\text{R}^{16}$ képletű csoport, és amely adott esetben monociklusos arilcsoporttal vagy heteroarilcsoporttal fúzionálva van,
- R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} és R^{14} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport,
- R^{15} és R^{16} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy R^{15} és R^{16} jelentése a kapcsolódó nitrogénatommal együtt morfolinilcsoport, piperidinilcsoport vagy pirrolidinilcsoport,
- R^{17} és R^{18} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport,
- W jelentése telített vagy telítetlen, nem-aromás 5-7-tagú gyűrű, amely 1-3 heteroatomként nitrogénatomot, oxigénatomot és/vagy kénatomot tartalmaz, és amely adott esetben egy vagy több szubsztituenssel szubsztituálva lehet, ahol a szubsztituens 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom vagy hidroxilcsoport,

Y^1 , Y^2 és Y^3 jelentése egymástól függetlenül közvetlen kötés vagy $-(CH_2)_pCR^cR^d(CH_2)_q$ - képletű csoport, ahol

R^c és R^d jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy R^c és R^d jelentése a kapcsolódó szénatommal együtt 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport,

p és q értéke egymástól függetlenül 0-5, ahol $p+q$ értéke 0-5,

és ezek sói és szolvátjai.

Az (I) általános képletű vegyületek speciális csoportjait képezik a fenti értelmezésnek megfelelő vegyületek, azzal a megszorítással, hogy az (I) általános képletű vegyület eltér az (I)^a általános képletű vegyületektől, ahol

$R^{2'}$ jelentése hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport, előnyösen 1-4 szénatomos alkilcsoport,

$R^{3'}$ jelentése hidrogénatom,

X' jelentése metiléncsoport vagy etiléncsoport,

a' és b' értéke 1,

$R^{4'}$ és $R^{5'}$ jelentése hidrogénatom,

$-Z'-R^{6'}$ jelentése halogénbenzilcsoport,

(az (I)^a általános képletű vegyületek ismertek a JP 04-208.267 számú iratból); és/vagy

az (I) általános képletű vegyület eltér az (I)^b általános képletű vegyületektől, ahol

$R^{1''}$ jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, (3-6 szénatomos cikloalkil)-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, arilcsoport vagy aril-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, ahol az arilcsoport jelentése előnyösen fenilcsoport vagy naftilcsoport, és ahol az arilcsoport vagy az aril-(1-4 szénatomos alkil)-csoport arilrésze adott esetben szubsztituálva lehet, ahol a szubsztituens halogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 1-6 szénatomos alkoxicssoport, 1-6 szénatomos alkoxikarbonilcsoport vagy aminocsoport,

$R^{2''}$ jelentése hidrogénatom,

$R^{3''}$ jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport,

X'' jelentése metiléncsoport,

a'' és b'' értéke 1,

$R^{4''}$ és $R^{5''}$ jelentése hidrogénatom,

-Z"-R^{6"} jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, aril-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, ahol az arilcsoport jelentése előnyösen fenilcsoport vagy naftilcsoport, heteroaril-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, ahol a heteroarilcsoport jelentése előnyösen 2-piridilcsoport, 3-piridilcsoport, 4-piridilcsoport vagy 1H-indol-3-ilcsoport, ariloxi-(2-5 szénatomos alkil)-csoport, vagy pirrolidinilkarbonil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, ahol a fenti csoportok arilrésze adott esetben szubsztituálva lehet, ahol a szubsztituens halogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 1-6 szénatomos alkoxicsoport, 1-6 szénatomos alkoxikarbonilcsoport vagy aminocsoport,

(az (I)^b általános képletű vegyületek ismertek az EP 0.760.362 számú iratból).

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol

R¹ jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, 2-6 szénatomos alkenilcsoport, 2-6 szénatomos alkinilcsoport, aril-Y¹-, heteroaril-Y¹-, aril-(O)_t-aryl-Y¹-, aril-(O)_t-heteroaril-Y¹-, heteroaril-(O)_t-aryl-Y¹-, heteroaril-(O)_t-heteroaril-Y¹-, aril-SO₂-Y¹-, (1-6 szénatomos alkil)-G-Y¹-, J¹-SO₂-Y¹-, R¹⁷O(CO)-(2-6 szénatomos alkenil)-Y¹-, (2-6 szénatomos alkinil)-Y¹-, (2-6 szénatomos alkenil)-Y¹-, aril-O-Y¹-, heteroaril-O-Y¹-, (1-6 szénatomos alkil)-SO₂-Y¹-, M-Y¹-, J¹-Y¹-, J¹-CO-Y¹-, aril-CO-Y¹- vagy (3-8 szénatomos cikloalkil)-Y¹- vagy (3-8 szénatomos cikloalkenil)-Y¹- képletű csoport, ahol a 2-6 szénatomos alkinilcsoport és (2-6 szénatomos alkinil)-Y¹- képletű csoport adott esetben -OR¹⁷ képletű csoporttal szubsztituálva lehet, és a cikloalkilcsoport vagy cikloalkenilcsoport adott esetben egy vagy több hidroxilcsoporttal vagy 1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituálva lehet,

R² jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport,

J¹, J² és J³ jelentése egymástól függetlenül (K) képletű csoport, ahol

X¹ jelentése oxigénatom, NR¹¹ vagy kénatom,

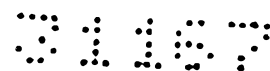
X² jelentése CH₂, oxigénatom, NR¹² vagy kénatom,

m¹ értéke 1-3,

m² értéke 1-3, azzal a megszorítással, hogy m¹+m² értéke 3-5,

azzal a további megszorítással, hogy ha X¹ és X² jelentése oxigénatom, NR¹¹, NR¹² vagy kénatom, akkor m¹ és m² értéke legalább 2,

ahol a (K) csoport adott esetben egy vagy több, előnyösen 1 vagy 2 szubsztituenssel szubsztituálva lehet, ahol a szubsztituens -Y³-aryl, -Y³-heteroaril, -Y³-CO-aryl, -Y³-CO-heteroaril, 1-6 szénatomos alkilcsoport, -Y³-



COO-(1-6 szénatomos alkil), $-Y^3-CO-(1-6 \text{ szénatomos alkil})$, $-Y^3-W$, $-Y^3-CO-W$, $-Y^3-NR^{15}R^{16}$, $-Y^3-CONR^{15}R^{16}$, hidroxilcsoport, oxocsoport, $-Y^3-SO_2NR^{15}R^{16}$, $-Y^3-SO_2-(1-6 \text{ szénatomos alkil})$, $-Y^3-SO_2\text{-aril}$, $-Y^3-SO_2\text{-heteroaril}$, $-Y^3-NR^{13}-(1-6 \text{ szénatomos alkil})$, $-Y^3-NR^{13}SO_2-(1-6 \text{ szénatomos alkil})$, $-Y^3-NR^{13}-CONR^{15}R^{16}$, $-Y^3-NR^{13}COOR^{14}$ vagy $-Y^3-ONR^{15}R^{16}$ képletű csoport, és amely adott esetben monociklusos arilcsoporttal vagy heteroarilcsoporttal fúzionálva van.

Különösen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol

R^1 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, 2-6 szénatomos alkenilcsoport, 2-6 szénatomos alkinilcsoport, aril- Y^1 -, heteroaril- Y^1 -, aril-(O)_t-aril- Y^1 -, aril-(O)_t-heteroaril- Y^1 -, heteroaril-(O)_t-aril- Y^1 -, heteroaril-(O)_t-heteroaril- Y^1 -, (2-6 szénatomos alkenil)- Y^1 -, aril-O- Y^1 -, heteroaril-O- Y^1 -, (1-6 szénatomos alkil)- SO_2-Y^1 -, M- Y^1 -, $-Y^1-J^1$, $-Y^1-CO-J^1$ vagy (3-8 szénatomos cikloalkil)- Y^1 - vagy (3-8 szénatomos cikloalkenil)- Y^1 - képletű csoport, ahol a cikloalkilcsoport és cikloalkenilcsoport adott esetben egy vagy több hidroxilcsoporttal vagy 1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituálva lehet,

R^2 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport,

Z jelentése közvetlen kötés, CO, $CR^{10}R^7(CH_2)_n$, $CHR^7(CH_2)_nO$, $CHR^7(CH_2)_nS$, $CHR^7(CH_2)_nOCO$ vagy $CHR^7(CH_2)_nCO$ képletű csoport,

J^1 , J^2 és J^3 jelentése egymástól függetlenül (K) képletű csoport, ahol

X^1 jelentése oxigénatom, nitrogénatom, NR^{11} vagy kénatom,

X^2 jelentése CH_2 , oxigénatom, nitrogénatom, NR^{12} vagy kénatom,

m^1 értéke 1-3,

m^2 értéke 1-3, azzal a megszorítással, hogy m^1+m^2 értéke 3-5,

azzal a további megszorítással, hogy ha X^1 és X^2 jelentése oxigénatom,

nitrogénatom, NR^{12} vagy kénatom, akkor m^1 és m^2 értéke legalább 2,

ahol a (K) csoport adott esetben egy vagy több, előnyösen 1 vagy 2 szubsztituenssel szubsztituálva lehet, ahol a szubsztituens $-Y^3\text{-aril}$, $-Y^3\text{-heteroaril}$, $-Y^3-CO\text{-aril}$, $-Y^3-CO\text{-heteroaril}$, 1-6 szénatomos alkilcsoport, $-Y^3-COO-(1-6 \text{ szénatomos alkil})$, $-Y^3-CO-(1-6 \text{ szénatomos alkil})$, $-Y^3-W$, $-Y^3-CO-W$, $-Y^3-NR^{15}R^{16}$, $-Y^3-CONR^{15}R^{16}$, hidroxilcsoport, oxocsoport, $-Y^3-SO_2NR^{15}R^{16}$, $-Y^3-SO_2-(1-6 \text{ szénatomos alkil})$, $-Y^3-SO_2\text{-aril}$, $-Y^3-SO_2\text{-heteroaril}$, $-Y^3-NR^{13}-(1-6 \text{ szénatomos alkil})$, $-Y^3-NR^{13}SO_2-(1-6 \text{ szénatomos alkil})$, $-Y^3-NR^{13}-CONR^{15}R^{16}$, $-Y^3-NR^{13}COOR^{14}$ vagy $-Y^3-ONR^{15}R^{16}$ képletű csoport, és amely adott esetben monociklusos arilcsoporttal vagy heteroarilcsoporttal fúzionálva van.

Az arilcsoport jelentése monociklusos karbociklusos aromás gyűrű, például fenilcsoport, valamint biciklusos karbociklusos aromás gyűrű, például naftilcsoport. A heteroarilcsoport jelentése mono- és biciklusos heterociklusos aromás gyűrű, amely 1-3 heteroatomként nitrogénatomot, oxigénatomot és/vagy kénatomot tartalmaz. A heteroarilcsoport jelentése kiterjedhet az olyan mono- és biciklusos heterociklusos aromás gyűrűre, amely 4 heteroatomként nitrogénatomot, oxigénatomot és/vagy kénatomot tartalmaz. A monociklusos heterociklusos aromás gyűrűre példaként említhető a piridinilcsoport, pirimidinilcsoport, tiofenilcsoport, furanilcsoport, pirrolilcsoport, oxazolilcsoport, izoxazolilcsoport, oxadiazolilcsoport, tiazolilcsoport és tiadiazolilcsoport. A monociklusos heterociklusos aromás gyűrűre további példaként említhető a pirazinilcsoport, tetrazolilcsoport és imidazolilcsoport. A biciklusos heterociklusos aromás gyűrűre példaként említhető a kinolinilcsoport vagy indolilcsoport. A biciklusos heterociklusos aromás gyűrűre további példaként említhető a benzimidazolilcsoport, valamint a dihidrobenzofuranilcsoport, és pirrolipiridinilcsoport. A karbociklusos és heterociklusos aromás gyűrű adott esetben egy vagy több szubsztituenssel szubsztituálva lehet, ahol a szubsztituensre példaként említhető az 1-6 szénatomos alkilcsoport, 2-6 szénatomos alkenilcsoport, halogénatom, 1-6 szénatomos alkoxicssoport, cianocsoport, hidroxilcsoport, nitrocsoport, aminocsoport, W, $-N(CH_3)_2$, $-NHCO-(1-6 \text{ szénatomos alkil})$, $-OCF_3$, $-CF_3$, $-COO-(1-6 \text{ szénatomos alkil})$, $-OCHF_2$, $-SCF_3$, $-CONR^{19}R^{20}$ vagy $-SO_2NR^{19}R^{20}$ képletű csoport, ahol R^{19} és R^{20} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, valamint $-NHSO_2CH_3$, $-SO_2CH_3$ vagy $-SCH_3$ képletű csoport. A karbociklusos és heterociklusos aromás gyűrű szubsztituenseire további példaként említhető a $-COOH$ képletű csoport. További szubsztituens lehet a $-CH_2N(CH_3)_2$ képletű csoport vagy egy vagy több $-SH$ csoport vagy ennek tautomer $=S$ formája.

M előnyös jelentése tetrahidronaftalenilcsoport.

W előnyös jelentése piperidinilcsoport, pirrolidinilcsoport, morfolinilcsoport és piperazinilcsoport, amelyek adott esetben egy vagy több szubsztituenssel szubsztituálva lehetnek, ahol a szubsztituens 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom vagy hidroxilcsoport.

J¹ előnyös jelentése $N-(COOCH_2CH_3)$ -piperidin-4-il-csoport, $N-(CH_3)$ -piperidin-4-il-csoport, $N-(COCH_3)$ -piperidin-4-il-csoport, pirrolidin-1-il-csoport, tetrahidropirán-4-il-csoport vagy N-morfolinilcsoport. J¹ további előnyös jelentése N-(ciklopropil-

karbonil)-piperidin-4-il-csoport, N-(metilszulfonil)-piperidin-4-il-csoport, tiopiranilcsoport vagy tetrahidrotienilcsoport.

J² előnyös jelentése (4-fenil)-piperidin-1-il-csoport, (4-COOCH₂CH₃)-piperazin-1-il-csoport, (2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-metil)-piperidin-1-il-csoport, N-morfolinilcsoport, (4-N(CH₃)₂)-piperidin-1-il-csoport, (4-(3-fluorfenil))-piperazin-1-il-csoport, (4-(4-fluorfenil))-piperazin-1-il-csoport, (4-pirimidinil)-piperazin-1-il-csoport, (4-CH₃)-piperazin-1-il-csoport, (4-CONH₂)-piperidin-1-il-csoport, (3,3-dimetil)-piperidin-1-il-csoport, (4-COCH₃)-piperazin-1-il-csoport, (4-(1-pirrolidinil)-karbonilmetil))-piperazin-1-il-csoport, (4-hidroxi)-piperidin-1-il-csoport, (4-metil)-piperidin-1-il-csoport, (4-(2-furanilkarbonil))-piperazin-1-il-csoport, (4-benzil)-piperazin-1-il-csoport vagy (3-CH₃SO₂CH₂)-morfolin-1-il-csoport. J² további előnyös jelentése tiomorfolinilcsoport, pirrolidinilcsoport vagy benzazepinilcsoport.

J³ előnyös jelentése indolinilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet.

Az alkilcsoport jelentése kiterjed a megfelelő alkilcsoport egyenes és elágazó szénláncú alifás izomerjeire. Ugyanez érvényes az alkiléncsoportra és alkoxicsoportha.

A 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport jelentése kiterjed a megfelelő alkilcsoport aliciklusos, adott esetben elágazó szénláncú izomerjeire.

R¹ előnyös jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport (elsősorban propilcsoport), 2-6 szénatomos alkenilcsoport (elsősorban egy vagy több –COOR¹⁷ képletű csoporttal, így –HC=CH-COOH képletű csoporttal szubsztituált 2-6 szénatomos alkenilcsoport), 2-6 szénatomos alkinilcsoport, aril-Y¹-, heteroaril-Y¹- (a heteroarilcsoport jelentése előnyösen tiazolilcsoport, indolilcsoport, furanilcsoport, dihidrobenzofuranilcsoport, oxoimidazolilcsoport, izoxazolilcsoport, tienilcsoport, tioxidihidroimidazolilcsoport, tetrazolilcsoport, pirazinilcsoport vagy pirrolipiridinilcsoport), aril-(O)_t-aril-Y¹-, aril-(O)_t-heteroaril-Y¹- (ahol az arilcsoport jelentése előnyösen fenilcsoport és a heteroarilcsoport jelentése előnyösen tiadiazolilcsoport, pirazolilcsoport vagy izoxazolilcsoport), heteroaril-(O)_t-aril-Y¹-, heteroaril-(O)_t-heteroaril-Y¹-, (2-6 szénatomos alkenil)-Y¹-, aril-O-Y¹- (ahol az arilcsoport jelentése előnyösen fenilcsoport), heteroaril-O-Y¹-, (1-6 szénatomos alkil)-SO₂-Y¹- (ahol az 1-6 szénatomos alkilcsoport jelentése előnyösen propilcsoport, -CH(CH₃)₂ vagy -C(CH₃)₃ képletű csoport), M-Y¹-, J¹-Y¹-, J¹-CO-Y¹-, aril-CO₂-Y¹-, (1-6 szénatomos alkil)-G-Y¹- (ahol az 1-6 szénatomos alkilcsoport jelentése előnyösen metilcsoport és G jelentése előnyösen –NR¹⁸CO-, -CONR¹⁸-, -NR¹⁸SO₂- vagy –SO₂NR¹⁸- képletű csoport), heteroaril-G-aril-Y¹- (ahol az

arilcsoport jelentése előnyösen fenilcsoport és a heteroarilcsoport jelentése előnyösen tiazolilcsoport és G jelentése előnyösen $\text{-NR}^{18}\text{SO}_2$ - képletű csoport), $\text{J}^1\text{-SO}_2\text{-Y}^1$ - (ahol J^1 előnyös jelentése 1-pirrolidinilcsoport), $\text{R}^{17}\text{O(CO)-(2-6 szénatomos alkenil)-Y}^1$ -, $\text{R}^{17}\text{NHCO-Y}^1$ - (ahol R^{17} jelentése előnyösen hidrogénatom), (2-6 szénatomos alkinil)- Y^1 - (előnyösen $\text{-C}\equiv\text{CH}$ képletű csoport, vagy ahol a 2-6 szénatomos alkinilcsoport előnyösen -OR^{17} csoporttal szubsztituálva van, így $\text{HOCH}_2\text{-C}\equiv\text{C-}$ képletű csoport), aril- CO-Y^1 - (ahol az arilcsoport jelentése előnyösen fenilcsoport), (3-8 szénatomos cikloalkil)- Y^1 - vagy (3-8 szénatomos cikloalkenil)- Y^1 - képletű csoport, ahol a cikloalkilcsoport és cikloalkenilcsoport adott esetben egy vagy több hidroxilcsoporttal vagy 1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituálva van, és ahol a (2-6 szénatomos alkinil)- Y^1 - képletű csoport adott esetben -OR^{17} képletű csoporttal szubsztituálva van.

R^1 különösen előnyös jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, 2-6 szénatomos alkenilcsoport, 2-6 szénatomos alkinilcsoport, aril- Y^1 -, heteroaril- Y^1 -, aril-(O) $_t$ -aril- Y^1 -, aril-(O) $_t$ -heteroaril- Y^1 -, heteroaril-(O) $_t$ -aril- Y^1 -, heteroaril-(O) $_t$ -heteroaril- Y^1 -, (2-6 szénatomos alkenil)- Y^1 -, aril- O-Y^1 -, heteroaril- O-Y^1 -, (1-6 szénatomos alkil)- $\text{SO}_2\text{-Y}^1$ -, M-Y^1 -, $\text{J}^1\text{-Y}^1$ -, $\text{J}^1\text{-CO-Y}^1$ - vagy (3-8 szénatomos cikloalkil)- Y^1 - vagy (3-8 szénatomos cikloalkenil)- Y^1 - képletű csoport, ahol a cikloalkilcsoport és cikloalkenilcsoport adott esetben egy vagy több hidroxilcsoporttal vagy 1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituálva lehet.

R^1 különösen előnyös jelentése ezen belül aril- Y^1 -, heteroaril- Y^1 -, aril-(O) $_t$ -aril- Y^1 -, (cikloalkil)- Y^1 -, (2-6 szénatomos alkenil)- Y^1 - vagy (1-6 szénatomos alkil)- $\text{SO}_2\text{-Y}^1$ - képletű csoport, ahol az arilcsoport jelentése előnyösen fenilcsoport vagy naftilcsoport, amelyek adott esetben egy vagy több szubsztituenssel szubsztituálva lehetnek, ahol a szubsztituens 1-6 szénatomos alkilcsoport, előnyösen metilcsoport, halogénatom, előnyösen klóratom, fluoratom vagy brómatom, $\text{CH}_3\text{O-}$, $\text{CH}_3\text{S-}$, $\text{F}_2\text{CHO-}$, $\text{CH}_3\text{OC(O)-}$, -CN , -CF_3 , $\text{CF}_3\text{-S-}$, $\text{CF}_3\text{-O-}$ vagy $(\text{CH}_3)_2\text{N-}$ képletű csoport, és ahol a heteroarilcsoport jelentése előnyösen piridinilcsoport, amely adott esetben egy vagy több halogénatommal, előnyösen klóratommal szubsztituálva lehet, és ahol a cikloalkilcsoport jelentése előnyösen ciklohexilcsoport. A fenilcsoport előnyös szubsztituenseire további példaként említhető a -NHCOCH_3 és -CONH_2 képletű csoport, valamint a $\text{-SO}_2\text{NH}_2$ -, -CONHCH_3 , $\text{-OCH(CH}_3)_2$, $\text{-OC(CH}_3)_3$, -COOH , $\text{-CON(CH}_3)_2$, $\text{-SO}_2\text{CH}_3$, $\text{-CONHCH}_2\text{CH}_3$, -CONH-ciklopropil vagy $\text{-SO}_2\text{NH-ciklopropil}$ képletű csoport. R^1 előnyös jelentése továbbá (2-6 szénatomos alkinil)- Y^1 - képletű

csoport. A különösen előnyös vegyületek csoportját képezik azok, ahol R^1 jelentése aril- Y^1 - képletű csoport, ahol az arilcsoport jelentése fenilcsoport, amely adott esetben egy vagy több szubsztituenssel szubsztituálva lehet, ahol a szubsztituens 1-6 szénatomos alkilcsoport, előnyösen metilcsoport, halogénatom, előnyösen klóratom, fluoratom vagy brómatom, CH_3O- , CH_3S- , F_2CHO- , $CH_3OC(O)-$, $-CN$ vagy $-CF_3$ képletű csoport. A fenilcsoport előnyös szubsztituenseire további példaként említhető a $-NHCOCH_3$ vagy $-CONH_2$ képletű csoport. A fenilcsoport előnyös szubsztituenseire további példaként említhető az $-SO_2NH_2$ képletű csoport. R^1 különösen előnyös jelentése továbbá (2-6 szénatomos alkenil)- Y^1 - (előnyösen $CH_2=CH-Y^1-$), (3-8 szénatomos cikloalkil)- Y^1 (előnyösen ciklohexil- Y^1-), és (1-6 szénatomos alkil)- SO_2-Y^1 - (előnyösen $CH_3SO_2-Y^1-$) képletű csoport. R^1 különösen előnyös jelentése továbbá (2-6 szénatomos alkinil)- Y^1 - (így $HC\equiv C-Y^1-$) képletű csoport.

R^1 különösen előnyös jelentése továbbá aril- Y^1 - vagy heteroaril- Y^1 - képletű csoport, ahol az arilcsoport jelentése előnyösen fenilcsoport és a heteroarilcsoport jelentése előnyösen 6-tagú monociklusos heterociklusos aromás csoport, előnyösen tetrazolilcsoport, amelyek adott esetben a fent megadott módon szubsztituálva lehetnek.

A heteroarilcsoport szubsztituenseire előnyös példaként említhető a $-CH_3$, $-CONH_2$, $-CH_2N(CH_3)_2$ képletű csoport, halogénatom (előnyösen klóratom), valamint $-OCH_3$, $-COOCH_3$ vagy $-NH_2$ képletű csoport.

Különösen előnyösek azok a vegyületek, ahol R^1 jelentése fenil- Y^1 - képletű csoport, ahol a fenilcsoport $-CONH_2$ vagy $-CONHCH_3$ képletű csoporttal szubsztituálva van, valamint tetrazolil- Y^1 - képletű csoport, ahol a tetrazolilcsoport metilcsoporttal szubsztituálva van.

Y^1 előnyös jelentése közvetlen kötés vagy 1-6 szénatomos alkiléncsoport, különösen előnyösen közvetlen kötés, metiléncsoport, etiléncsoport, propiléncsoport, $-C(CH_3)_2-$ vagy $-CH(CH_3)-$ képletű csoport, ezen belül elsősorban közvetlen kötés, metiléncsoport vagy etiléncsoport, így közvetlen kötés vagy metiléncsoport, előnyösen metiléncsoport.

Y^2 előnyös jelentése közvetlen kötés.

Y^3 előnyös jelentése közvetlen kötés.

R^2 előnyös jelentése hidrogénatom, metilcsoport vagy hidroxipropilcsoport, különösen előnyösen hidrogénatom vagy metilcsoport, elsősorban hidrogénatom.

R^3 előnyös jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, elsősorban hidrogénatom.

R^1 és R^2 előnyös jelentése továbbá a kapcsolódó nitrogénatommal együtt J^2 csoport, ahol a nitrogénatom jelentése X^1 vagy X^2 .

X előnyös jelentése metilénecsoprt.

R^4 és R^5 előnyös jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, elsősorban hidrogénatom.

Z előnyös jelentése közvetlen kötés, CO , $CR^{10}R^7(CH_2)_n$, $CHR^7(CH_2)_nO$, $CHR^7(CH_2)_nS$, $CHR^7(CH_2)_nOCO$ vagy $CHR^7(CH_2)_nCO$ képletű csoport.

Z különösen előnyös jelentése CO , $CHR^7(CH_2)_n$, $CHR^7(CH_2)_nO$, $CHR^7(CH_2)_nS$, $CHR^7(CH_2)_nOCO$ vagy $CHR^7(CH_2)_nCO$ képletű csoport, elsősorban CH_2CO , $(CH_2)_2$, $(CH_2)_2S$, $(CH_2)_2O$, $(CH_2)_2OCO$, $(CH_2)_3CO$, CO vagy CHR^7 képletű csoport, elsősorban CH_2 , $CHCH_3$ vagy CH_2CO képletű csoport, ezen belül elsősorban CH_2 vagy CH_2CO képletű csoport, így CH_2 képletű csoport.

R^6 előnyös jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, 2-6 szénatomos alkenilcsoport, cianocsoport, arilcsoport, heteroarilcsoport vagy $-Y^2-J^3$ képletű csoport. R^6 különösen előnyös jelentése fenilcsoport, amely adott esetben egy vagy több halogénatommal, fenilcsoporttal és/vagy 2-6 szénatomos alkenilcsoporttal szubsztituálva lehet, valamint naftilcsoport, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 2-6 szénatomos alkenilcsoport, cianocsoport vagy 5-tagú aromás heterociklusos csoport, amely 1-3 heteroatomként oxigénatomot, nitrogénatomot és/vagy kénatomot tartalmaz, és amely adott esetben halogénatommal és/vagy 1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituálva lehet. R^6 jelentése elsősorban fenilcsoport, amely adott esetben egy vagy több halogénatommal, így klóratommal, fluoratommal vagy jódatommal, fenilcsoporttal és/vagy 3- $CH=CH_2$ - képletű csoporttal szubsztituálva lehet, valamint naftilcsoport, indolinilcsoport, metilcsoport, $-CH=CH_2$ képletű csoport, cianocsoport vagy tiofenilcsoport, amely adott esetben halogénatommal, előnyösen klóratommal szubsztituálva lehet. R^6 különösen előnyös jelentése ezen belül indolinilcsoport, így indolin-1-il-csoport vagy fenilcsoport, amely egy vagy több halogénatommal, így klóratommal és/vagy fluoratommal szubsztituálva van, például diklórfenilcsoport, 3-klórfenilcsoport, 5-klórtiofenilcsoport, 4-fluorfenilcsoport vagy 3,4-difluorfenilcsoport, ezen belül elsősorban diklórfenilcsoport, így 3,4-diklórfenilcsoport.

R^7 előnyös jelentése hidrogénatom, metilcsoport, $-COO-(1-6$ szénatomos alkil) vagy $-CONR^8R^9$ képletű csoport, különösen előnyösen hidrogénatom, $-COO-(1-6$

szénatomos alkil) vagy $-\text{CONR}^8\text{R}^9$ képletű csoport, elsősorban hidrogénatom, $-\text{COOEt}$ vagy $-\text{CONR}^8\text{R}^9$ képletű csoport, így hidrogénatom.

R^8 és R^9 előnyös jelentése hidrogénatom.

R^{10} előnyös jelentése hidrogénatom.

R^{11} és R^{12} előnyös jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy metilcsoport.

R^{13} és R^{14} előnyös jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy metilcsoport.

R^{15} és R^{16} előnyös jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy metilcsoport, vagy R^{15} és R^{16} jelentése a kapcsolódó nitrogénatommal együtt morfolinilcsoport, piperidinilcsoport vagy pirrolidinilcsoport. R^{15} és R^{16} különösen előnyös jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy metilcsoport.

R^{17} előnyös jelentése hidrogénatom.

R^{18} előnyös jelentése hidrogénatom.

R^{19} és R^{20} előnyös jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport, különösen előnyösen hidrogénatom, ciklopropilcsoport vagy metilcsoport, elsősorban hidrogénatom.

R^c előnyös jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, elsősorban hidrogénatom.

R^d előnyös jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, elsősorban hidrogénatom.

Az a és b indexek előnyös értéke 1.

Az n index értéke előnyösen 0, 1 vagy 2.

A p+q értéke előnyösen 0-2, különösen előnyösen p és q értéke egymástól függetlenül 0 vagy 1, ahol p+q értéke 0-1.

A t index értéke előnyösen 0.

W előnyös jelentése pirrolidinilcsoport vagy piperidinilcsoport, elsősorban pirrolidinilcsoport.

X^1 előnyös jelentése oxigénatom, nitrogénatom vagy NR^{11} .

X^2 előnyös jelentése CH_2 , oxigénatom, nitrogénatom vagy NR^{12} .

Az m^1 és m^2 indexek előnyös értéke egymástól függetlenül 1-2, ahol $\text{m}^1 + \text{m}^2$ értéke 3-4.

J^1 előnyös jelentése piperidinilcsoport, így piperidin-4-il-csoport vagy tetrahidropiránilcsoport, így tetrahidropirán-4-il-csoport, amelyek adott esetben egy

vagy kettő $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{COOtBu}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{COCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ vagy $-\text{CO}$ -fenil képletű csoporttal vagy 3,5-dimetilizoxazol-4-il-szulfonilcsoporttal szubsztituálva lehetnek. J^1 előnyös jelentése továbbá morfolinilcsoport, tiopiranilcsoport vagy tetrahidrotienilcsoport, amelyek adott esetben a fent leírt módon szubsztituálva lehetnek, előnyösen dioxidotetrahidrotienilcsoport.

A J^1 csoport előnyös szubsztituense $-\text{CH}_2$ -aril képletű csoport, ahol az arilcsoport jelentése előnyösen fenilcsoport, amely adott esetben egy vagy több halogénatommal szubsztituálva lehet, így diklórfenilcsoport, valamint $-\text{CO}$ -ciklopropil vagy $-\text{Y}^3$ - SO_2 -heteroaril képletű csoport, ahol a heteroarilcsoport jelentése előnyösen dimetilizoxazolilcsoport.

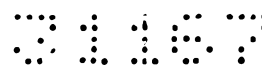
J^2 előnyös jelentése piperidinilcsoport, így piperidin-1-il-csoport, morfolinilcsoport, így N-morfolinilcsoport vagy piperazinilcsoport, így piperazin-1-il-csoport, amelyek adott esetben egy vagy kettő fenilcsoporttal, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ képletű csoporttal, fluorfenilcsoporttal, $-\text{CH}_3$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{COCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CO}$ -(N-pirrolidinil) képletű csoporttal, hidroxilcsoporttal, $-\text{CO}$ -(2-furán) képletű csoporttal, benzilcsoporttal vagy $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ képletű csoporttal szubsztituálva lehetnek. J^2 előnyös jelentése továbbá tiomorfolinilcsoport, pirrolidinilcsoport vagy benzazepinilcsoport, amelyek adott esetben a fent megadott módon szubsztituálva lehetnek.

J^2 előnyös szubsztituenseire további példaként említhető a halogénatom, így fluoratom, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}$ -furoil, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ vagy $-\text{piridinil-CH}_3$ képletű csoport vagy oxocsoport.

J^3 előnyös jelentése indolinilcsoport, így indolin-1-il-csoport.

Az (I) általános képletű vegyületek sóira példaként említhetők a fiziológiailag alkalmazható sók és az (I) általános képletű vegyületek és ezek fiziológiailag alkalmazható sói előállítására alkalmas, de fiziológiailag nem alkalmazható sók. A savaddíciós sók előállításához alkalmazhatók szervetlen vagy szerves savak, ahol az ilyen sókra példaként említhetők a hidroklorid, hidrobromid, szulfát, foszfát, acetát, benzoát, citrát, szukcinát, laktát, tartarát, fumarát, maleát, 1-hidroxi-2-naftoát, palmoát, metánszulfonát, formiát és trifluoracetát sók. A szolvátokra példaként említhetők a hidrátok.

Ha az (I) általános képletű vegyületek királis centrumokat tartalmaznak, akkor az optikai kör kiterjed az enantiomer elegyekre, így racém elegyekre, a diasztereoizomerekre, valamint az egyedi enantiomerekre. Az (I) általános képletű vegyületeket előnyösen egyedi enantiomer formájában alkalmazzuk.



Az (I) általános képletű vegyületek és ezek sói és szolvátjai előállíthatók a következő eljárásokkal, amelyek az oltalmi körhöz tartoznak.

Az (I) általános képletű vegyületek előállíthatók, ha

(a) egy (II) általános képletű vegyületet, a képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X, a és b jelentése a fent megadott, vagy ennek védett származékát L^1-Z-R^6 általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, ahol

Z és R^6 jelentése a fent megadott,

L^1 jelentése lehasadó csoport, vagy

(b) R^2 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállításához egy (III) általános képletű vegyületet, a képletben

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , Z, X, a és b jelentése a fent megadott,

vagy ennek védett származékát $R^1-N=C=O$ általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, ahol

R^1 jelentése a fent megadott, vagy

(c) egy (IV) általános képletű vegyületet, a képletben

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , Z, X, a és b jelentése a fent megadott,

L^2 jelentése lehasadó csoport,

vagy ennek védett származékát egy (V) általános képletű vegyülettel vagy ennek védett származékával reagáltatjuk, ahol

R^1 és R^2 jelentése a fent megadott, vagy

(d) egy (VI) általános képletű vegyületet, a képletben

R^1 és R^2 jelentése a fent megadott,

L^3 jelentése lehasadó csoport,

vagy ennek védett származékát (III) általános képletű vegyülettel vagy ennek védett származékával reagáltatjuk, vagy

(e) védett (I) általános képletű vegyületről a védőcsoportot eltávolítjuk, vagy

(f) az (I) általános képletű vegyületen belső konverziót végzünk.

Az (I) általános képletű vegyületek előállíthatók továbbá, ha

(g) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállításához, ahol R^1 és R^2 jelentése a kapcsolódó nitrogénatommal együtt J^2 csoport, ahol a nitrogénatom jelentése X^1 vagy X^2 , a (IV) általános képletű vegyületet vagy ennek védett származékát J^2H képletű vegyülettel reagáltatjuk, azzal a megszorítással, hogy a J^2H képletű vegyület szabad $-NH$ csoportot tartalmaz, vagy

(h) Z helyén $\text{CR}^{10}\text{R}^7(\text{CH}_2)_n$ képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol

R^{10} jelentése hidrogénatom,

a (II) általános képletű vegyületet vagy annak védett származékát $\text{R}^7\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{R}^6$ képletű vegyülettel reagáltatjuk, majd a kapott imin-származékot redukáljuk, vagy

(i) R^2 helyén (1-6 szénatomos alkil)-G- Y^1 - képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol

G jelentése $-\text{NR}^{18}\text{CO}-$ képletű csoport,

egy (VII) általános képletű vegyületet, ahol

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , Y^1 , X, Z, a és b jelentése a fent megadott,

vagy ennek védett származékát egy (1-6 szénatomos alkil)- NHR^{18} képletű vegyülettel reagáltatjuk.

Az (a) eljárás megvalósítása során inert oldószerben, például N,N-dimetilformamidban dolgozunk adott esetben bázis, így N,N-diizopropiletilamin jelenlétében megfelelő hőmérsékleten, például szobahőmérsékleten. Az L^1 helyén álló lehasadó csoportra példaként említhető a halogénatom, így klóratom.

A (b) eljárás megvalósítása során inert oldószerben, például diklórmétánban dolgozunk megfelelő hőmérsékleten, így szobahőmérsékleten.

A (c) és (d) eljárás megvalósítása során általában megfelelő bázis, így piridin jelenlétében dolgozunk megfelelő hőmérsékleten, például 110°C hőmérsékleten. Az L^2 és L^3 helyén álló lehasadó csoportra példaként említhető a 4-nitrofenoxicsoport. Alternatív módon ha L^2 és L^3 jelentése 4-nitrofenoxicsoport, akkor bázisként alkalmazható például N,N-diizopropiletilamin és oldószerként alkalmazható például diklórmétán vagy N,N-dimetilformamid. Alternatív módon, ha L^2 és L^3 jelentése Merrifield gyantához kötött 4-tiofenoxicsoport, akkor a (c) és (d) eljárás megvalósítható megfelelő adalékanyag, például N-metilpirrolidinon jelenlétében mikrohullámú sütőben, például 600 W teljesítményen 5 perc alatt. Lehasadó csoportként alkalmazható továbbá imidazolilcsoport. Ha L^2 vagy L^3 jelentése imidazolilcsoport, akkor bázisként alkalmazható például 1,1'-karbonildiimidazol és oldószerként alkalmazható például diklórmétán vagy N,N-dimetilformamid megfelelő hőmérsékleten, például $0-22^\circ\text{C}$ közötti hőmérsékleten.

Az (e) eljárásban alkalmazott védőcsoportok és ezek eltávolítására alkalmazott eljárások ismertek például T.W. Green és P.G.M. Wuts: Protective Groups in Organic Synthesis, J. Wiley and Sons, 3. kiadás (1999). A megfelelő amino védőcso-



portokra példaként említhetők a szulfonilcsoportok, így tozilcsoport, acilcsoportok, így benziloxikarbonilcsoport vagy terc-butoxikarbonilcsoport, és arilalkilcsoportok, így benzilcsoport, amelyek eltávolíthatók hidrolízissel vagy hidrogenolízissel. További amino védőcsoport a trifluoracetilcsoport ($-\text{COCF}_3$), amely eltávolítható báziskatalizált hidrolízissel vagy szilárd fázisú gyantához kötött benzilcsoport, így Merrifield gyantához kötött 2,6-dimetoxibenzilcsoport (Ellman linker) vagy 2,6-dimetoxi-4-[2-(poliszitirilmetoxi)-etoxi]-benzilcsoport, amely eltávolítható savkatalizált hidrolízissel, például trifluorecetsav alkalmazásával.

Az (f) eljárás megvalósítható a szokásos belső átalakítási eljárásokkal, például epimerizálással, oxidálással, redukálással, alkilezéssel, nukleofil aromás helyettesítéssel, észterhidrolízissel vagy amidkötés kialakításával. Az (f) eljárásra további példaként említhető a terc-butoxikarbonilcsoport bevitele vagy eltávolítása, és a szulfonilezés.

A (g) eljárás megvalósítható a (c) és (d) eljárás ismertetésénél megadott módon.

A (h) eljárás megvalósítható megfelelő sav, így ecetsav jelenlétében és megfelelő redukálószer, például nátriumtriacetoxi-bórhidrid alkalmazásával megfelelő oldószerben, például diklórmétánban megfelelő hőmérsékleten, például szobahőmérsékleten.

Az (i) eljárás megvalósítható megfelelő kapcsolóreagens, például 1,1'-karbonildiimidazol jelenlétében megfelelő oldószerben, például N,N-dimetilformamidban, megfelelő hőmérsékleten, például szobahőmérsékleten.

Az R-izomer (II) általános képletű vegyületek, ahol R^2 és R^3 jelentése hidrogénatom, X jelentése metilencsoport, a és b értéke 1, R^4 és R^5 jelentése hidrogénatom, előállíthatók az A reakcióvázlat szerint, ahol R^1 jelentése a fenti, P^1 jelentése védőcsoport, például benzilcsoport.

A (VIII) általános képletű vegyületek előállíthatók az EP 0.995.746. számú irat szerint.

Az (i) lépést megfelelő oldószerben, például diklórmétánban hajtjuk végre megfelelő hőmérsékleten, például szobahőmérsékleten. A (ii) lépés általában a védőcsoport eltávolítása, ami megvalósítható például 10 % palládium/szén katalizátoron ammóniumformiát jelenlétében megfelelő oldószerben, például etanolban.

Az S-izomer (II)^a általános képletű vegyületek, ahol R^1 jelentése a fenti, előállíthatók analóg eljárásokkal.

A (IV) általános képletű vegyületek előállíthatók a B reakcióvázlat szerint, ahol R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X, a, b és Z jelentése a fenti,

L^2 jelentése fent definiált lehasadó csoport, például 4-nitrofenoxicsoport vagy Merrifield gyantához kötött 4-tiofenoxicsoport,

L^4 jelentése az L^2 csoportnál labilisabb lehasadó csoport, például klóratom vagy 4-nitrofenoxicsoport.

Ha L^2 jelentése 4-nitrofenoxicsoport és L^4 jelentése klóratom, akkor az (i) lépés megvalósítható megfelelő oldószerben, például diklórmétánban bázis, például trietilamin jelenlétében megfelelő hőmérsékleten, például szobahőmérsékleten. Ha L^2 jelentése Merrifield gyantához kötött 4-tiofenoxicsoport és L^4 jelentése 4-nitrofenoxicsoport, akkor az (i) lépés megvalósítható megfelelő oldószerben, például N,N-dimetilformamidban megfelelő hőmérsékleten, például szobahőmérsékleten. Alternatív módon, ha L^2 és L^4 jelentése imidazolilcsoport, akkor az (i) lépés megvalósítható 1,1'-karbonildiimidazol jelenlétében megfelelő oldószerben, például diklórmétán/N,N'-dimetilformamid elegyben megfelelő hőmérsékleten, például 0-22 °C közötti hőmérsékleten.

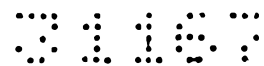
A (III) általános képletű vegyület felhasználható védett formában, például az R^3 helyén hidrogénatomot tartalmazó vegyületek esetében az aminocsoporton védett formában. Védőcsoportként előnyösen alkalmazhatók a fent ismertetett csoportok.

A (III) általános képletű vegyületek előállíthatók a C reakcióvázlat szerint, ahol R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X, a, b és Z jelentése a fenti,

L^2 jelentése lehasadó csoport, például klóratom,

P^2 jelentése védőcsoport, például fent említett védőcsoport, így $-\text{COCF}_3$ képletű csoport.

Az (i) lépés megvalósítható megfelelő oldószerben, például N,N-dimetilformamidban megfelelő reagens, például nátriumjodid és káliumkarbonát jelenlétében megfelelő hőmérsékleten, például szobahőmérsékleten. A (ii) lépés a védőcsoport eltávolítása, amit az alkalmazott védőcsoporttól függően a szokásos körülmények között végzünk. Ha P^2 jelentése $-\text{COCF}_3$ képletű csoport, akkor a védőcsoport eltávolításához alkalmazható víz és metanol kálium-karbonát jelenlétében és szobahőmérsékleten. A Z helyén $\text{CR}^{10}\text{R}^7(\text{CH}_2)_n$ képletű csoportot tartalmazó (III) általános képletű vegyületek, ahol R^{10} jelentése hidrogénatom, előállíthatók továbbá egy (XI) általános képletű vegyület redukatív aminálásával a (h) eljárás szerint.



Azok a (III) általános képletű vegyületek, ahol R^3 jelentése hidrogénatom, X jelentése metilencsoport, a és b értéke 1, és R^4 és R^5 a morfolingyűrű 5-helyzetében kapcsolódik, előállíthatók a D reakcióvázlat szerint, ahol R^6 és Z jelentése a fenti, L^1 jelentése lehasadó csoport, például klóratom. Az (i) lépés megvalósítását melegítés közben végezzük oldószer távollétében 50-60 °C közötti hőmérsékleten. A (ii) lépést melegítés közben végezzük 2-(oxirán-2-il-metil)-1H-izoidol-1,3(2H)-dion alkalmazásával 80 °C hőmérsékleten és nitrogén atmoszférában, majd koncentrált kénsavval kevertetjük 150 °C hőmérsékleten.

Az R^3 helyén hidrogénatomot tartalmazó (III) általános képletű vegyületek előállíthatók az E reakcióvázlat szerint, ahol R^4 , R^5 , R^6 , X, a, b és Z jelentése a fenti, L^1 jelentése lehasadó csoport, például klóratom.

Az (i) lépés megvalósítása során egy (XIV) képletű vegyületet (Merrifield gyantá) nátriumkarbonáttal melegítünk megfelelő oldószerben, például dimetilszulfoxidban megfelelő hőmérsékleten, például 150 °C hőmérsékleten. A (ii) lépés során a (XV) képletű vegyületet egy (XVI) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk megfelelő oldószerben, például tetrahidrofuránban megfelelő hőmérsékleten, például szobahőmérsékleten. A (iii) lépés során megfelelő oldószerben, például N,N-dimetilformamidban dolgozunk megfelelő bázis, például N,N-diizopropiletilamin jelenlétében megfelelő hőmérsékleten, például 70 °C hőmérsékleten, majd a védőcsoportot a Merrifield gyantás védőcsoportnak megfelelő módszerrel, például savkatalizált hidrolízissel eltávolítjuk.

A (VII) általános képletű vegyületek előállíthatók az F reakcióvázlat szerint, ahol R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , Y^1 , Z, X, a és b jelentése a fenti, L^2 jelentése lehasadó csoport, például 4-nitrofenoxicscsoport, P^3 jelentése védőcsoport, például 1-8 szénatomos alkilcsoport, előnyösen terc-butilcsoport.

Az (i) lépés megvalósítása során általában megfelelő bázis, így N,N-diizopropiletilamin jelenlétében dolgozunk megfelelő oldószerben, például diklórmétánban, és megfelelő hőmérsékleten, például szobahőmérsékleten. A (ii) lépés megvalósítása során általában megfelelő savas reagens, például 4 mól/l dioxános sósav jelenlétében dolgozunk megfelelő hőmérsékleten, például szobahőmérsékleten.

Az (V), (VI), (VIII), (X), (XI), (XII), (XIV), (XVI) és (XVIII) általános képletű vegyületek ismertek vagy ismert eljárásokkal előállíthatók.

Az L^1-Z-R^6 , $R^1N=C=O$, $R^7CO(CH_2)_nR^6$, (1-6 szénatomos alkil)- NHR^{18} és J^2-H általános képletű vegyületek ismertek vagy ismert eljárásokkal előállíthatók.

A (II) általános képletű vegyületek előállíthatók az (I) általános képletű vegyületek előállítására ismertetett eljárásokkal analóg módon a morfolinilcsoportban előforduló NH megfelelő védőcsoporttal, például terc-butoxikarbonilcsoporttal történő blokkolása közben.

A (II), (III), (IV) és (VII) általános képletű vegyületek szabad és védett formában, valamint ezek sói és szolvátjai az oltalmi körhöz tartoznak.

A találmány szerinti vegyületek in vitro és in vivo biológiai hatékonysága a következő vizsgálatokkal ellenőrizhető:

(a) CCR-3 kötődési vizsgálat:

Az új vegyületek CCR-3 receptor vonatkozásában mutatott affinitásának vizsgálatához CCR-3 kompetitív kötődés SPA (szcintillációs proximity assay) tesztet alkalmazunk. A CCR-3 receptort stabilan expresszáló K562 sejtekből membránt preparálunk, és 2,5 µg/mérőhely mennyiségben 0,25 mg/mérőhely búzacsíra agglutinin SPA gyöngyökkel (Amersham) keverjük, majd kötőpufferben (50 mmól/l HEPES, 1 mmól/l $CaCl_2$, 5 mmól/l $MgCl_2$, 0,5 % BSA) 1,5 órán keresztül 4 °C hőmérsékleten inkubáljuk. Ezután 20 pmól/l [^{125}I] eotaxint (Amersham) és növekvő koncentrációban (1 pmól/l – 30 µmól/l) vizsgált vegyületet adagolunk, és 96 mérőhelyes lemezen 2 órán keresztül 22 °C hőmérsékleten inkubáljuk. A lemezeket ezután Microbeta lemezszámlálón számoljuk. A teljes vizsgálati térfogat 100 µl. A kompetitív kötődés adatainak analizálásához a mérési eredményeket négy paraméteres logisztikus egyenlethez illesztjük. Az adatokból pIC_{50} értéket (a [^{125}I] eotaxin kötődésének 50 %-os gátlásához szükséges koncentráció negatív logaritmus) határozzuk meg.

(b) Eozinofil kemotaxis vizsgálatok

A vegyületeken mérjük az eozinofil kemotaxisra gyakorolt gátló hatást. Humán perifériás vérből standard CD16 sejtdéplációs módszerrel Miltenyi sejtszeparáló oszlop és mágneses Super Macs alkalmazásával (Motegi és Kita: J. Immunology, 161, 4340-4346 (1998)) eozinofil sejteket izolálunk. A sejteket RPMI 1640/10 % FCS oldatban szuszpendáljuk, és kalcein-AM (Molecular Probes) jelenlétében 30 percen keresztül 37 °C hőmérsékleten inkubáljuk. Ezután az eozinofil sejteket 5 percen ke-

resztül 400 g értéken centrifugáljuk, és 2,2 millió/ml koncentrációban RPMI/FCS oldatban újból szuszpendáljuk. A sejteket növekvő koncentrációjú (1 pmól/l – 30 μmól/l) vizsgált vegyület jelenlétében 30 percen keresztül 37 °C hőmérsékleten inkubáljuk. A kontroll vizsgálatához a sejteket RPMI/FCS oldattal inkubáljuk. Az eotaxin agonistát (koncentráció/válasz görbe vagy funkcionális inhibíciós görbe számára EC₈₀ koncentráció) egy 96 mérőhelyes kemotaxis lemez (5 μm szűrő, Receptor Technologies) alsó kamrájához adagoljuk. Az eozinofil sejteket (50 μl, 2 millió/ml sejt) a szűrőlemez felső kamrájához adagoljuk, és 45 percen keresztül 37 °C hőmérsékleten inkubáljuk. A kemotaxis szűrő tetején maradó sejteket eltávolítjuk, és a migrált eozinofil sejtek számát meghatározzuk, amihez a lemezt fluoreszcens lemezleolvasón vizsgáljuk. A vizsgált vegyületeknek az eozinofil sejtek kemotaxisára gyakorolt hatására vonatkozó inhibíciós görbét az adatok négy paraméteres logisztikus egyenlethez történő illesztésével analizáljuk. Az alábbi egyenlettel (Lazareno és Birdsall: Br. J. Pharmacol., 109, 1110-1119 (1995)) funkcionális pK_i értéket (fpK_i) határozzuk meg:

$$fpK_i = IC_{50} / 1 + [agonista/EC_{50}]$$

(c) Tengerimalac ovalbumin modell (az eozinofil sejtek felhalmozódásának és a tengerimalac hiperreaktivitásának gátlása)

Danahay és munkatársai idézett műve (1997) szerint ovalbuminra érzékeny tengerimalacoknak 30 mg/kg i.p. mepiramint adagolunk az anafilaxiás hörgőgörcs elleni védelem érdekében. A vizsgált vegyületeket 10 % DMSO és 90 % PEG200 elegyben oldjuk, és orálisan adagoljuk 30 perccel az ovalbumin terhelés (10 percen keresztül 0,5 % ovalbumin oldat permetét lélegeztetjük be) előtt. A légutaknak a tromboxán mimetikus U46619-re mutatott hiperreaktivitását 24 órán keresztül mérjük az ovalbumin terhelés után teljes test pletizmográf (Buxco Ltd., USA) alkalmazásával. A tengerimalacokat ezután megöljük, és a tüdőt átöblítjük. A teljes és differenciális leukocita számot a bronchoalveoláris öblítőfolyadékból határozzuk meg, és mérjük az eozinofil sejtek felhalmozódásának százalékos csökkenését (Sanjar és munkatársai idézett műve (1992)). A hordozóval kezelt kontrollnál kapott válaszhoz viszonyítva százalékos gátló hatást számolunk.

A potenciálisan előnyös gyulladásgátló hatással rendelkező találmány szerinti vegyületekkel kezelhető betegségekre példaként említhetők a légúti betegségek, így bronchitisz, például krónikus bronchitisz, asztma, például allergiás asztmás reakciók,

krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) és nátha. A találmány szerinti vegyületekkel kezelhető légúti betegségekre további példaként említhető a melléküreggyulladás. A releváns betegségekre további példaként említhetők a gasztrointesztinális traktus betegségei, így gyulladásos bélbetegségek, például Crohn-betegség vagy fekélyes bélgyulladás, valamint a sugárzás vagy allergének hatására kialakuló gyulladásos bélbetegségek. A találmány szerinti vegyületek felhasználhatók továbbá vesegyulladás, bőrbetegségek, így pszoriázis, ekcéma, allergiás bőrgyulladás és hiperérzékeny reakció, valamint a központi idegrendszer gyulladásos betegségei, így Alzheimer-kór, agyhártyagyulladás, szklerózis multiplex és AIDS elmebaj kezelésére. A találmány szerinti vegyületek felhasználhatók továbbá orron kívüli polipózis, kötőhártyagyulladás és viszketés kezelésére. Emellett a találmány szerinti vegyületek felhasználhatók vírusbetegségek, így HIV kezelésére.

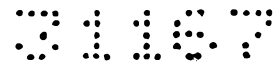
A találmány szerinti vegyületekkel előnyösen kezelhető betegségekre további példaként említhetők a kardiovaszkuláris állapotok, így ateroszklerózis, perifériás érbetegség és idiopátiás hipereozinofil szindróma. A találmány szerinti vegyületekkel előnyösen kezelhető betegségekre további példaként említhetők a hipereozinofil betegségek, így Churg-Strauss szindróma. Emellett az eozinofília gyakran előfordul parazita betegségekben, így férgek által okozott fertőzések esetén, ezért a találmány szerinti vegyületek felhasználhatók az olyan betegségek által okozott hipereozinofil állapotok következtében kialakuló gyulladás kezelésére, mint ciszta (*Echinococcus* sp.), laposféreg fertőzés (*Taenia* sp.) schisztoszóma fertőzés, férgek által okozott fertőzés, így *Ancylostoma*, *Ascaris*, *Strongyloides*, *Trichinella*, és elsősorban a nyirokmirigyek férges fertőzések, így *Onchocerca*, *Brugia* és *Wucheria*.

A találmány szerinti vegyületek felhasználhatók továbbá immunosuppresszív hatóanyagként, és így autoimmun betegségek, például átültetés utáni szövetkilökődés, reumás ízületi gyulladás és diabetesz kezelésére.

A találmány szerinti vegyületek felhasználhatók továbbá áttétel kialakulásának gátlására.

A fenti felsorolásból külön kiemelt betegségek az asztma, COPD és a felső légutak gyulladásos betegségei, így szezonális vagy állandósult nátha. Kiemeljük továbbá a gasztrointesztinális traktus gyulladásos betegségeit, így a gyulladásos bélbetegségeket.

Szakember számára nyilvánvaló, hogy a kezelés kiterjed a megelőzésre és a kialakult állapotok kezelésére.



Mint fent említettük, az (I) általános képletű vegyületek gyógyszer hatóanyagként, elsősorban gyulladásgátló hatóanyagként alkalmazhatók.

A találmány további tárgya ezért (I) általános képletű vegyületek vagy ezek fiziológiailag alkalmazható sói vagy szolvátjai gyógyszerként, elsősorban gyulladásos betegségek, így asztma vagy nátha kezelésére alkalmas gyógyszerként történő alkalmazásra.

A találmány tárgya továbbá az (I) általános képletű vegyületek vagy ezek fiziológiailag alkalmazható sói vagy szolvátjai alkalmazása gyulladásos betegségek, így asztma vagy nátha kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.

A találmány kiterjed humán vagy állat betegek gyulladásos állapotai, így asztma vagy nátha kezelésére, melynek során a betegnek hatékony mennyiségben (I) általános képletű vegyületet vagy ennek fiziológiailag alkalmazható sóját vagy szolvátját adagoljuk.

A találmány szerinti vegyületek tetszőleges formában kisserelve adagolhatók, ezért a találmány tárgya továbbá gyógyszerkészítmény, előnyösen gyulladásos betegségek kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény, amely (I) általános képletű vegyületet vagy ennek fiziológiailag alkalmazható sóját vagy szolvátját tartalmazza kívánt esetben egy vagy több gyógyszerészeti hordozóanyag mellett.

A találmány tárgya továbbá eljárás az ilyen gyógyszerkészítmények előállítására a komponensek összekeverésével.

A találmány szerinti vegyületek kisserelhetők például orálisan, inhalálással, intranazálisan, bukkálisan, parenterálisan vagy rektálisan adagolható formában, előnyösen orálisan adagolható formában.

Az orális adagolásra alkalmas tabletta és kapszula készítmény a szokásos segédanyagokat tartalmazza, amikre példaként említhetők a kötőanyagok, így szirup, akácia, zselatin, szorbitol, tragakant, keményítőtégel, cellulóz vagy polivinilpirrolidon, töltőanyagok, például laktóz, mikrokristályos cellulóz, cukor, kukoricakeményítő, kalciumfoszfát és szorbitol; csúsztatószerke, például magnéziumsztearát, sztearinsav, talkum, polietilén-glikol vagy szilícium-dioxid; szétesést elősegítő szerke, például burgonyakeményítő, kroszkarmellóz-nátrium vagy nátrium-keményítő-glikolát; valamint nedvesítőszerke, így nátriumlaurilszulfát. A tabletta kívánt esetben az ismert módszerekkel bevonható. Az orálisan adagolható folyékony készítmények kisserelhetők például vizes vagy olajos szuszpenzió, oldat, emulzió, szirup vagy elixír formájában, vagy az alkalmazás előtt vízzel vagy más megfelelő hordozóanyaggal helyreállítható



száraz termék formájában. Az ilyen folyékony készítmények a szokásos adalékanyagokat tartalmazzák, melyekre példaként említhetők a szuszpendálószeres, például szorbitol szirup, metilcellulóz, glükóz/cukor szirup, zselatin, hidroximetilcellulóz, karboximetilcellulóz, alumíniumsztearát gél vagy hidrogénezett ehető zsír; emulgeálószeres, például lecitin, szorbitán-monooleát vagy akácia; nem-vizes hordozók, amelyek adott esetben ehető olajat tartalmaznak, például mandulaolaj, frakcionált kókuszdióolaj, olajészter, propilénglikol vagy etilalkohol; valamint tartósítószeres, például metil- vagy propil-p-hidroxibenzoát vagy szorbinsav. A készítmény további komponensként tartalmazhat puffert, ízesítőanyagot, színezéket és/vagy édesítőszeret, például mannitolt.

A bukkális adagoláshoz a készítmény kisserelhető tableta vagy szopogató tableta formájában, amit a szokásos módon állítunk elő.

A vegyületek kisserelhetők továbbá szuppozitórium formájában, amely a szokásos szuppozitórium alapot, például kakaóvaját vagy más gliceridet tartalmaz.

A találmány szerinti vegyületek kisserelhetők továbbá parenterálisan adagolható bolus injekció vagy folyamatos infúzió, valamint dózisegység, így ampulla, fiola, kistérfogató infúzió vagy előre töltött fecskendő, továbbá több dózist tartalmazó tartály formájában, amelyhez adott esetben tartósítószeret alkalmazunk. Az ilyen készítmény lehet oldat, szuszpenzió, valamint emulzió vizes vagy nem-vizes hordozóban, és adott esetben további segédanyagot tartalmaz, amire példaként említhetők az antioxidánsok, pufferanyagok, mikroba elleni szerek és/vagy a tónikus jelleget beállító anyagok. Alternatív módon, a hatóanyag kisserelhető felhasználás előtt megfelelő hordozóval, így steril, pirogénmentes vízzel helyreállítható porkészítmény formájában. A száraz szilárd készítmény előállításához egy steril port aszeptikus körülmények között egyedi steril tartóedényekbe töltünk, vagy egy steril oldatot aszeptikus körülmények között tartóedényekbe töltünk, és ezt fagyasztva szárítjuk.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények felhasználhatók más terápiás hatóanyagokkal kombinálva, amikre példaként említhetők a gyulladásgátló hatóanyagok, így kortikoszteroidok, például flutikazon-propionát, beklometazon-dipropionát, mometazon-furoát, triamcinolon-acetonid vagy budeszonid, valamint NSAID hatóanyagok, például nátrium-kromoglikát, nedokromil-nátrium, PDE-4 inhibitorok, leukotrién-antagonisták, iNOS inhibitorok, triptáz és elasztáz inhibitorok, béta-2 integrin antagonisták és adenosin 2a agonisták, valamint béta adrenérg szerek, így szalmeterol, szalbutamol, formoterol, fenoterol vagy terbutalin és ezek sói,

antihisztaminok, például metapirilén és loratadin, valamint fertőzés elleni szerek, így antibiotikumok és vírus elleni hatóanyagok.

Ha a találmány szerinti vegyületeket általában inhalálással vagy intranazális úton adagolt terápiás hatóanyaggal kombináljuk, akkor a kapott gyógyszerkészítmény adagolható inhalálással vagy intranazális úton.

A találmány szerinti vegyületeket általában 0,001-500 mg/kg, előnyösen 0,01-500 mg/kg, különösen előnyösen 0,01-100 mg/kg testtömeg dózisban naponta 1-4 részletben adagoljuk. A pontos dózis természetesen függ a kezelt beteg korától és állapotától, valamint az adagolás módjától.

A találmány szerinti vegyületek előnye, hogy nagyobb hatékonysággal, nagyobb szelektivitással, kevesebb mellékhatással, hosszabb hatással, orális adagolás esetén jobb biológiai hozzáférhetőséggel rendelkeznek, könnyebben és gazdaságosabban előállíthatók, és ezenkívül több előnyös tulajdonságot mutatnak, mint az ismert hasonló vegyületek.

A találmányt közelebbről az alábbi példákkal mutatjuk be anélkül, hogy az oldalmi kör a példákra korlátozódna.

A példákban alkalmazott módszereket az alábbiakban ismertetjük:

Standard automatizált preparatív HPLC eljárás

Az automatizált preparatív HPLC eljárást (autoprep HPLC) Supelco+ 5 µm (100 x 22 mm belső átmérő) oszlopon végezzük, ahol az eluáló elegy összetétele (i) 0,1 % trifluorecetsav vízben és ii) 0,1 % trifluorecetsav acetonitrilben, ahol az összetételt a ii) komponens százalékos mennyiségében adjuk meg az oldószerelegyre vonatkoztatva; áramlási sebesség 4 ml/perc.

Tömegirányítású automata preparatív HPLC eljárás

A tömegirányítású automata preparatív HPLC eljárást LCABZ+ 5 µm (5 cm x 10 mm belső átmérő) oszlopon végezzük két oldószer rendszer gradiensével eluálva, A) 0,1 % hangyasav vízben, B) 95 % acetonitril és 0,5 % hangyasav vízben, áramlási sebesség 8 ml/perc. A tömegspektrometriás vizsgálatot VG Platform tömegspektrométeren végezzük HP1100 dióda detektor és áramlásmérő alkalmazásával.

LC/MS rendszer

A folyadékkromatográfiás tömegspektroszkópiás vizsgálatot három alternatív rendszerben végezzük:

A rendszer

3 μ m ABZ+PLUS (3,3 cm x 4,6 mm belső átmérő) oszlop, eluáló oldószer rendszer A) – 0,1 térfogat% hangyasav és 0,077 tömeg% ammóniumacetát vízben és B) – acetonitril/víz 95:5 + 0,05 térfogat% hangyasav, áramlási sebesség 3 ml/perc. Gradiens: 100 % A 0,7 perc, A+B elegy, gradiensprofil 0-100 % B 3,5 perc, 100 % B 1,1 perc, 0-100 % A 0,2 perc.

B rendszer

3 μ m ABZ+PLUS (3,3 cm x 4,6 mm belső átmérő) oszlop, eluáló elegy A) – 0,1 térfogat% hangyasav és 0,077 vegyes% ammóniumacetát vízben és B) – acetonitril/víz 95:5 + 0,05 térfogat% hangyasav, áramlási sebesség 1 ml/perc, gradiens 100 % A 1,0 perc, A+B elegy, gradiensprofil 0-100 % B 9,0 perc, 100 % B 3,0 perc, 0-100 % A 2,0 perc.

C rendszer

3 μ m ABZ+PLUS (3,3 cm x 4,6 mm belső átmérő) oszlop, eluáló elegy A) – 0,1 térfogat% hangyasav + 0,077 vegyes% ammóniumacetát vízben és B) – acetonitril/víz 95:5 + 0,05 térfogat% hangyasav, áramlási sebesség 1 ml/perc, gradiens: 100 % A 2,0 perc, A+B elegy, gradiensprofil 0-100 % B 20 perc, 100 % B 5,0 perc, 0-100 % A 2,0 perc, 100 % A 1,0 perc.

Valamennyi LC/MS rendszerénél mikrotömegspektrométert alkalmazunk elektrospray ionizációs módon pozitív és negatív ioneltolással, tömegtartomány 80-1000.

Termospray tömegspektrum

A termospray tömegspektrumot HP 5989A készüléken vesszük fel +ve termospray alkalmazásával, kiindulási hőmérséklet 250 °C, mintahőmérséklet 120 °C (gőz), 190 °C (csúcs), detektálási tömegtartomány 100-850. A vegyületeket 10 μ l térfogatban fecskendezzük be 65 % metanol és 35 % 0,05 mól/l vizes ammóniumacetát elegyben felvéve, áramlási sebesség 0,7 ml/perc.

Normál fázisú automata preparatív HPLC eljárás

A normál fázisú automata preparatív HPLC eljárást nukleozil szilíciumdioxidon, 5 μ m (100 x 20 mm belső átmérő) végezzük etilacetát/heptán kétlépéses gradiensével eluálva, ahol i) 0-25 % etilacetát 7 percen keresztül, majd ii) 25-100 % etilacetát 5,5 percen keresztül; áramlási sebesség 30 ml/perc.

Normál fázisú analitikai HPLC eljárás

A normál fázisú automata analitikai HPLC eljárást nukleozil szilíciumdioxidon végezzük, 3 μ m (150 x 4,6 mm belső átmérő), az oszlopot etilacetát/heptán kétlépéses gradienssel eluáljuk, ahol i) 0-40 % etilacetát 7 perc, majd ii) 40-100 % etilacetát 2,5 perc, áramlási sebesség 2 ml/perc.

Standard királis analitikai HPLC eljárás

A rendszert 250 x 4,6 mm Chiralpak AD 10 μ m oszlopon végezzük abszolút etanol/heptán eleggyel eluálva, áramlási sebesség 1 ml/perc, UV detektálás 215 nm hullámhosszon.

Standard királis preparatív HPLC eljárás

A rendszert Chiralpak AD oszlopon (2 x 25 cm) végezzük abszolút etanol/heptán eleggyel eluálva, 15 ml/perc 25 percen keresztül, UV detektálás 215 nm hullámhosszon.

Szilárd fázisú extrahálás (ioncsere)

A hordozó Isolute Flash SCX-2 (SCX) szulfonsav szilárd fázisú töltet.

Szerves és vizes fázis elválasztás hidrofób töltettel

A hidrofób töltet Whatman polipropilén szűrőtubus, amely 5,0 μ m szemcseméretű PTFE töltettel van töltve.

Intermedierek előállítása

1. intermedier: 2,2,2-Trifluor-N-(morfolin-2-ilmetil)-acetamid

3,1 g morfolin-2-il-metilamin 70 ml metanolban felvett oldatához kevertetés közben és nitrogén atmoszférában 5 ml etil- α,α,α -trifluoracetát 20 ml éterben felvett, és előzetesen telített vizes nátriumhidrogénkarbonát oldattal, vízzel, majd sóoldattal mosott és szárított oldatát adagoljuk. A reakcióelegyet 30 percen keresztül 22 °C hőmérsékleten kevertetjük, majd az illékony részeket vákuumban eltávolítjuk. A maradékot 10 ml metanolban oldjuk, és az illékony részeket ismét vákuumban eltávolítjuk. Így 4,9 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér hab formájában. Termospray MS m/z 213 (MH⁺).

2. intermedier: N-{[4-(3,4-Diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-2,2,2-trifluor-acetamid

3,3 g 1. intermedier 50 ml N,N-dimetilformamidban felvett oldatához kevertetés közben és nitrogén atmoszférában 2,46 g káliumkarbonátot és 2,12 g nátriumjodidot adagolunk. Ezután 2 ml 3,4-diklórbenzilklorid 10 ml N,N-dimetilformamidban felvett oldatát csepegtetjük hozzá, 18 órán keresztül 22 °C hőmérsékleten.

ten kevertetjük, és az illékony részeket vákuumban eltávolítjuk. A maradékot 100 ml diklórmétán és 50 ml telített vizes nátriumkarbonát oldat között megosztjuk. A szerves fázist egymás után 2 x 50 ml telített vizes nátriumkarbonát oldattal, majd 50 ml vízzel mossuk, magnéziumszulfáton szárítjuk, szűrjük, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A kapott halványsárga olajat 50 g szilikagélen 25 % etilacetát/ciklohexán eleggyel eluálva Biotage flash-kromatográfiásan tisztítjuk. Így 2,97 g cím szerinti vegyületet kapunk színtelen olaj formájában. LC/MS (A rendszer) $R_t = 2,63$ perc, MS m/z 371 (MH^+).

3. intermedier: [4-(3,4-Diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metilamin

2,97 g 2. intermedier 15 ml metanol és 5 ml víz elegyében felvett oldatához kevertetés közben 5,53 g káliumkarbonátot adagolunk, és 18 órán keresztül 22 °C hőmérsékleten kevertetjük. Ezután a metanolt vákuumban eltávolítjuk, a maradékot 25 ml vízzel hígítjuk, és 3 x 30 ml etilacetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 5 ml vízzel, majd 10 ml telített vizes nátriumklorid oldattal mossuk, nátriumszulfáton szárítjuk, szűrjük, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A kapott halványsárga olajat 50 g szilikagélen diklórmétán/etanol/0,880 ammónia 75:8:1 eleggyel eluálva Biotage flash-kromatográfiásan tisztítjuk. A megfelelő frakciókat egyesítjük, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. Így 1,85 g cím szerinti vegyületet kapunk színtelen olaj formájában. LC/MS (A rendszer): $R_t = 1,77$ perc. MS m/z 275 (MH^+).

3. intermedier: [4-(3,4-Diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metilamin (alternatív eljárás)

0,980 g 2-[(3,4-diklórbenzil)-amino]-etanol (Chem. Abs. 40172-06-3) és 1,10 g 2-(oxirán-2-ilmetil)-1H-izoidol-1,3(2H)-dion elegyét 3 órán keresztül 80 °C hőmérsékleten és nitrogén atmoszférában melegítjük. A kapott szilárd anyagot 1,5 ml koncentrált kénsavval kezeljük, majd 24 órán keresztül 150 °C hőmérsékleten kevertetjük. Ezután 100 ml vízzel hígítjuk, és 2 x 100 ml etilacetáttal mossuk. A sötét színű vizes fázist 5 mól/l vizes nátriumhidroxid oldattal mintegy pH = 12 értékre állítjuk, és 2 x 100 ml etilacetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel, majd sóoldattal mossuk, nátriumszulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. Így 1,02 g cím szerinti vegyületet kapunk barna olaj formájában. LC/MS (A rendszer): $R_t = 1,6$ perc.

3A. intermedier: [4-(3,4-Diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metilaminsó/p-toluolszulfonsav 1:1

2,25 g 2-[(3,4-diklórbenzil)-amino]-etanol és 1,0 ml 2-klórákrilonitril 3 ml tetrahidrofuránban felvett oldatát 66 órán keresztül 40 °C hőmérsékleten melegítjük. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a kapott gumit 20 ml tetrahidrofuránban oldjuk. Az oldatot 0-5 °C közötti hőmérsékletre hűtjük, részletekben 1,2 g kálium-terc-butoxidot adagolunk hozzá 10 perc alatt, majd további 45 percen keresztül 0-5 °C közötti hőmérsékleten kevertetjük. Ezután 20 ml vízzel és 20 ml etilacetáttal hígítjuk. A fázisokat szétválasztjuk, és a szerves fázist 20 tömeg% vizes nátriumklorid oldattal mossuk, nátriumszulfáton szárítjuk, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. Így 2,75 g gumit kapunk.

0,22 g fenti gumi 1 ml tetrahidrofuránban felvett elegyéhez 2,44 ml 1 mól/l tetrahidrofurános borán/tetrahidrofurán komplexet csepegtetünk 15-25 °C közötti hőmérsékleten. Az elegyet 16 órán keresztül 15-25 °C közötti hőmérsékleten kevertetjük, majd 3 ml metanolt csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet további 5 órán keresztül kevertetjük, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot 4 ml etilacetátban oldjuk, 0,123 g p-toluolszulfonsav-monohidrátot adagolunk hozzá, és 20 percen keresztül 50 °C hőmérsékleten melegítjük. A kapott szuszpenziót 15-25 °C közötti hőmérsékletre hűtjük, és 15 percen keresztül kevertetjük. Ezután szűrjük, etil-acetáttal mossuk, és szárítjuk. Így 0,123 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában. LC/MS (A rendszer): $R_t = 1,75$ perc. MS m/z 275/277 (MH^+).

4. intermedier: Benzil-2-[[trifluoracetyl]-amino]-metil}-morfolin-4-karboxilát

6,37 g 1. intermedier 250 ml metanolban felvett oldatához kevertetés közben és nitrogén atmoszférában 4,7 ml benzilklórformiátot és 6,3 ml trietilamint adagolunk, és 1 órán keresztül 22 °C hőmérsékleten kevertetjük. Az illékony részeket vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot 90 g szilikagélen 33 % etilacetát/ciklohexán eleggyel eluálva Biotage flash-kromatográfiásan tisztítjuk. Így 4,4 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában. LC/MS (A rendszer): $R_t = 3,22$ perc. MS m/z 347 (MH^+).

5. intermedier: Benzil-2-(aminometil)-morfolin-4-karboxilát

4,4 g 4. intermedier 300 ml metanol/víz 1:1 elegyben felvett oldatához kevertetés közben 17,5 g káliumkarbonátot adagolunk, és 36 órán keresztül 22 °C hőmérsékleten kevertetjük. Az illékony részeket vákuumban eltávolítjuk, a maradékot vízben oldjuk, és háromszor diklórmetánnal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat telített vizes nátriumklorid oldattal mossuk, magnéziumszul-

fáton szárítjuk, szűrjük, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot metanolban oldjuk, és szilárd fázisú extrahálással (Isolute SCX szulfonsav oszlop) metanol - 10 % 0,880 ammónia/metanol eleggyel eluálva tisztítjuk. Így 2,27 g cím szerinti vegyületet kapunk színtelen olaj formájában. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,07$ perc. MS m/z 251 (MH^+).

6. intermedier: Benzil-2-[[[(4-klórfenil)-amino]-karbonil]-amino)-metil]-morfolin-4-karboxilát

2,0 g 5. intermedier 100 ml diklórmétánban felvett oldatához kevertetés közben 1,35 g 4-klórfenil-izocianátot adagolunk, és 18 órán keresztül 22 °C hőmérsékleten kevertetjük. Ezután 10 ml 10 % 0,880 ammónia/metanol oldattal hígítjuk, és további 30 percen keresztül kevertetjük. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot szilikagélen 33 % etilacetát/ciklohexán eleggyel eluálva Biotage flash-kromatográfián, majd ismét szilikagélen diklórmétán/etanol/0,880 ammónia 500:8:1 eleggyel eluálva Biotage flash-kromatográfián tisztítjuk. Így 3,6 g cím szerinti vegyületet kapunk szilárd anyag formájában. LC/MS (A rendszer): $R_t = 3,41$ perc. MS m/z 404 (MH^+).

7. intermedier: N-(Morfolin-2-ilmetil)-N'-fenilkarbamid

1,5 g 10 % palládium/szén és 3,2 g 6. intermedier 250 ml etilacetátban felvett szuszpenzióját 20 órán keresztül 22 °C hőmérsékleten és mintegy 1×10^5 Pa (1 atm) hidrogénnyomáson intenzíven kevertetjük. A katalizátort ezután kiszűrjük, és az illékony részeket vákuumban eltávolítjuk. A folyamatot további 1 g katalizátorral további 24 órán keresztül megismételjük, majd szűrjük, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot 90 g szilikagélen diklórmétán/etanol/0,880 ammónia 100:8:1 eleggyel eluálva Biotage flash-kromatográfián tisztítjuk. Így 1,6 g cím szerinti vegyületet kapunk színtelen olaj formájában. LC/MS (A rendszer): $R_t = 1,39$ perc. MS m/z 236 (MH^+).

8. intermedier: terc-Butil-2-[[[(4-klórfenil)-amino]-karbonil]-amino)-metil]-morfolin-4-karboxilát

2,4 g terc-butil-2-(aminometil)-morfolin-4-karboxilát (előállítható az EP 0.468.231 számú irat szerint) 100 ml diklórmétánban felvett oldatához kevertetés közben 1,87 g 4-klórfenil-izocianátot adagolunk, és 16 órán keresztül 22 °C hőmérsékleten kevertetjük. Ezután 10 % 0,880 ammónia/metanol elegyet adagolunk hozzá, és további 30 percen keresztül kevertetjük. Az oldószert vákuumban eltávolítva 3,98



g cím szerinti vegyületet kapunk fehér hab formájában. LC/MS (A rendszer): $R_t = 3,19$ perc. MS m/z 370 (MH^+).

9. intermedier: N-(4-Klórfeni)-N'-(morfolin-2-ilmetil)-karbamid

1,9 g 8. intermedier 40 ml 4,0 mól/l 1,4-dioxános sósavban felvett elegyét 30 percen keresztül 22 °C hőmérsékleten kevertetjük. Az oldószert ezután vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot szilárd fázisú extrahálással (Isolute SCX szulfonsav oszlop) metanol, majd 10 % 0,880 ammónia/metanol eleggyel eluálva tisztítjuk. Így 1,15 g cím szerinti vegyületet kapunk krémes hab formájában. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,03$ perc. MS m/z 270 (MH^+).

10. intermedier: 4-Nitrofenil-[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil-karbamát

0,09 ml trietilamint adagolunk 0,150 g (0,545 mmól) 3. intermedier 3 ml diklórmétánban felvett oldatához 20 °C hőmérsékleten, nitrogén atmoszférában és kevertetés közben. A reakcióelegyet 0 °C hőmérsékletre hűtjük, majd 0,121 g 4-nitrofenil-klórformiát 1 ml diklórmétánban felvett oldatát csepegtetjük hozzá. A reakcióelegyet 4 órán keresztül 0 °C hőmérsékleten kevertetjük, majd hagyjuk 20 °C hőmérsékletre melegedni. Ezután 4 ml sóoldattal mossuk, magnéziumszulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen 35 % etilacetát/ciklohexán eleggyel eluálva Biotage flash-kromatográfiásan tisztítjuk. Így 0,119 g cím szerinti vegyületet kapunk halványsárga szilárd anyag formájában. LC/MS (A rendszer): $R_t = 3,01$ perc. MS m/z 441 (MH^+).

11. intermedier: 1-[(2S)-4-(3,4-Diklórbenzil)morfolin-2-il]-metánamin

8 g 3. intermediert (racém elegy) egyedi enantiomerekre választunk szét preparatív királis HPLC eljárással. A szétválasztást 3 x 22 cm Chiralpak AD (20 μm) oszlopon végezzük Merck self pack DAC rendszeren heptán/abszolút etanol/dietilamin 95:5:0,1 térfogatarányú eleggyel eluálva, áramlási sebesség 55 ml/perc, 40 perc, UV detektálás 225 nm. Az oszlopra 400 mg mintát viszünk fel, 20 ml abszolút etanol/eluáló rendszer 3:2 térfogatarányú elegyben felvéve. Így 2,49 g cím szerinti vegyületet kapunk. Preparatív HPLC $R_t = 23,0$ perc.

11A. intermedier: 1-[(2S)-4-(3,4-Diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metánamin-só/D-borkósav 1:1

1,8 ml 35 % vizes hidrazint adagolunk 5 g 42. intermedier 75 ml ipari metilezett szeszbzen felvett szuszpenziójához, és az elegyet felforraljuk. Ezután 75 ml kloroformot adagolunk hozzá, és 65 órán keresztül refluxáljuk. A reakcióelegyet 0-

4 °C hőmérsékletre hűtjük, és 15 percen keresztül állni hagyjuk. A melléktermékként képződött ftálhidrazidot vákuumszűréssel eltávolítjuk, és 50 ml kloroformmal mossuk. A szűrletet 50 ml, majd 25 ml vízzel mossuk, magnéziumszulfáton szárítjuk, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A kapott olajat 20 ml metanolban oldjuk, és vákuumban bepároljuk. A kapott olajat 100 ml metanolban oldjuk, és 1,05 g D-borkősavat adagolunk hozzá. Az elegyet 30 percen keresztül refluxáljuk, majd 45-50 °C hőmérsékletre hűtjük, és 30 percen keresztül üleptítjük. A szuszpenziót 0-4 °C hőmérsékletre hűtjük, és további 30 percen keresztül üleptítjük. A terméket szűrve 2,59 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában.

500 mg nyers D-tartarát sót 1,4 ml vízben oldunk, 23 ml metanolt adunk hozzá, és a kapott szuszpenziót 30 percen keresztül refluxáljuk. Ezután lassan lehűtjük, és 55 °C hőmérsékleten üleptítjük. A szuszpenziót 0-4 °C hőmérsékletre hűtjük, és további 30 percen keresztül állni hagyjuk. A terméket szűrve 0,355 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában, ee: 91,6 %ee. LC/MS (A rendszer): $R_t = 1,75$ perc. MS m/z 275/277 (MH^+). Királis analitikai HPLC (Chiralpak AD oszlop 4,6 x 250 mm, eluens 50:50:0,1 Me/EtOH/butilamin, sebesség: 0,5 ml/perc, UV detektálás 220 nm hullámhosszon), $R_t = 8,9$ perc.

11A. intermedier: 1-[(2S)-4-(3,4-Diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metánaminsó/D-borkősav 1:1 (alternatív eljárás)

0,613 g 3. intermedier 12,3 ml metanolban felvett oldatához 0,335 g D-borkősavat adagolunk, és a szuszpenziót 50 percen keresztül refluxáljuk. Ezután hagyjuk 0-5 °C hőmérsékletre hűlni, és a csapadékot szűrjük. Így 0,4 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában. ee: 76%ee. Királis analitikai HPLC (Chiralpak AD oszlop, 4,6 x 250 mm, eluens 50:50:0,1 MeOH/EtOH/butilamin, sebesség: 0,5 ml/perc, UV detektálás 220 nm hullámhosszon): $R_t = 8,9$ perc.

12. intermedier: 1-[(2R)-4-(3,4-Diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metánamin

A cím szerinti vegyületet a 11. intermedier előállításával analóg módon állítjuk elő. Így 2,24 g cím szerinti vegyületet kapunk. Preparatív HPLC retenciós idő: 27,8 perc.

12A. intermedier: 1-[(2R)-4-(3,4-Diklórbenzil)-morfolin-2-ill-metánaminsó/L-borkősav 1:1

0,500 g 3. intermedier 5 ml metanolban felvett oldatához 0,273 g L-borkősavat adagolunk, mintegy 65 °C hőmérsékletre melegítjük, és a kapott teljes



szuszpenziót 1 órán keresztül ezen a hőmérsékleten tartjuk. Ezután 5 ml metanollal hígítjuk, és hagyjuk lassan 15-25 °C közötti hőmérsékletre hűlni, majd 0-4 °C közötti hőmérsékletre tovább hűtjük. Az elegyet 30 percen keresztül ezen a hőmérsékleten kevertetjük, majd a terméket szűrjük. Így 0,38 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában. ee: 78 %ee. LC/MS (A rendszer): $R_t = 1,75$ perc. MS m/z 275/277 (MH^+). Királis analitikai HPLC (Chiralpak AD oszlop, 4,6 x 250 mm, eluens 50:50:0,1 MeOH/EtOH/butilamin, sebesség 0,5 ml/perc, UV detektálás 220 nm hullámhosszon): $R_t = 10,5$ perc.

13. intermedier: 4-Nitrofenil-[(2S)-4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil-karbamát

A cím szerinti vegyületet 0,225 g 11. intermedierből és 0,182 g 4-nitrofenil-klórformiátból állítjuk elő a 10. intermedier előállításával analóg módon. Így 0,2 g cím szerinti vegyületet kapunk. LC/MS (A rendszer): $R_t = 3,1$ perc. MS m/z 441 (MH^+).

14. intermedier: 4-Nitrofenil-[(2R)-4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil-karbamát

A cím szerinti vegyületet 0,21 g 12. intermedierből és 0,17 g 4-nitrofenil-klórformiátból állítjuk elő a 10. intermedier előállításával analóg módon. Így 0,23 g cím szerinti vegyületet kapunk. LC/MS (A rendszer): $R_t = 3,09$ perc. MS m/z 441 (MH^+).

15. intermedier: terc-Butil-4-[[[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil]-amino)-karbonil]-amino}-piperidin-1-karboxilát

A cím szerinti vegyületet a 43. példában leírt módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy oldószerként tetrahidrofuránt alkalmazunk, és bázis távollétében dolgozunk. Így 0,157 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,92$ perc. MS m/z 501 (MH^+).

16. intermedier: N-[4-(3,4-Diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil]-N'-piperidin-4-il-karbamid-hidroklorid

0,157 g 15. intermedier 4 ml dioxánban felvett oldatához 0,78 m 4,0 mól/l dioxános hidrogénkloridot adagolunk, és 16 órán keresztül 23 °C hőmérsékleten és nitrogén atmoszférában kevertetjük. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, 20 ml diklórmétánnal azeotrop desztilláljuk, éterrel elkeverjük, és vákuumban szárítjuk. Így 0,12 g cím szerinti vegyületet kapunk halványsárga szilárd anyag formájában. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,02$ perc. MS m/z 401 (MH^+).

17. intermedier: terc-Butil-4-[[[4-(2S)-4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil]-amino)-karbonil]-amino}-metil]-piperidin-1-karboxilát

A cím szerinti vegyületet az 57. példában leírt módon állítjuk elő. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,72$ perc. MS m/z 515 (MH^+).

18. intermedier: N-[[(2S)-4-(3,4-Diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil]-N'-(pi-peridin-4-ilmetil)-karbamid-dihidroklorid

0,390 g 17. intermedier 4 ml 4,0 mól/l dioxános hidrogénkloridban felvett elegyét 2 órán keresztül 23 °C hőmérsékleten és nitrogén atmoszférában kevertetjük. Az oldószert ezután vákuumban eltávolítjuk, 20 ml diklórmetánnal azeotrop desztilláljuk, és vákuumban szárítjuk. Így 0,33 g cím szerinti vegyületet kapunk halvány-sárga szilárd anyag formájában. LC/MS (A rendszer): $R_t = 1,84$ perc. MS m/z 415 (MH^+).

19. intermedier: [(2S)-4-(3-Klórbenzil)-morfolin-2-il]-metilamin

A cím szerinti vegyületet a 11. intermedier előállításával analóg módon állítjuk elő. Preparatív HPLC retenciós idő: 26,1 perc.

20. intermedier: [(2S)-4-(2,3-Diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metilamin

A cím szerinti vegyületet a 11. intermedier előállításával analóg módon állítjuk elő. Preparatív HPLC retenciós idő: 25,3 perc.

21. intermedier: [(2S)-4-(3,4-Difluorbenzil)-morfolin-2-il]-metilamin

A cím szerinti vegyületet a 11. intermedier előállításával analóg módon állítjuk elő. Preparatív HPLC retenciós idő: 28,3 perc.

22. intermedier: 4-Nitrofenil-prop-2-inil-karbamát

0,017 ml propargilamin és 0,38 ml trietilamin 2 ml diklórmetánban felvett elegyét csepegtetjük 0,55 g p-nitrofenil-klórformiát 3 ml diklórmetánban felvett oldatához 0 °C hőmérsékleten. A reakcióelegyet 1 órán keresztül ezen a hőmérsékleten, majd 5 órán keresztül 23 °C hőmérsékleten kevertetjük. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot 10 g szilikagélen (Varian Bond Elut) 20-60 % etilacetát/ciklohexán eleggyel eluálva szilárd fázisú extrahálással tisztítjuk. Így 0,419 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,67$ perc. MS m/z 220 (MH^+).

23. intermedier: {(2S)-4-[(5-Klórtién-2-il)-metil]-morfolin-2-il}-metilamin

A cím szerinti vegyületet a 11. intermedier előállításával analóg módon állítjuk elő. Királis preparatív HPLC retenciós idő: 25,2 perc.

24. intermedier: [(2R,5R)-4-(3,4-Diklórbenzil)-5-metilmorfolin-2-il]-metilamin (transz-izomerrel keverve: cisz/transz 60:40)

A cím szerinti vegyületet a 31. intermedier előállításával analóg módon állítjuk elő (2R)-2-aminopropán-1-ol alkalmazásával. LC/MS (A rendszer): $R_t = 1,9$ perc. MS m/z 289 (MH^+).

25. intermedier: terc-Butil-4-[[[[(2S)-4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil]-amino]-karbonil]-amino}-butanoát

0,235 g 4-aminovajsav-terc-butilészter-hidrokloridot adagolunk 0,440 g 13. intermedier és 0,42 ml N,N-diizopropiletilamin 20 ml száraz diklórmétánban felvett oldatához kevertetés közben és nitrogén atmoszférában, majd 18 órán keresztül 22 °C hőmérsékleten tovább kevertetjük. A reakcióelegyhez 20 ml telített vizes nátriumkarbonát oldatot adagolunk, és 5 percen keresztül kevertetjük. A fázisokat szétválasztjuk, és a szerves fázist 10 g szilikagélen (Varian Bond Elut) diklórmétán, éter, etilacetát és acetone oldószerekkel eluálva tisztítjuk. Így 0,357 g nyersterméket kapunk, amit 10 g szilikagélen (Varian Bond Elut) 1 oszloptérfogat diklórmétán, 4 oszloptérfogat éter és 8 oszloptérfogat etilacetát oldószerekkel eluálva tovább tisztítunk. Így 0,345 g cím szerinti vegyületet kapunk gumi formájában. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,66$ perc. MS m/z 460 (MH^+).

26. intermedier: 4-[[[[(2S)-4-(3,4-Diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil]-amino]-karbonil]-amino}-butánsav-hidroklorid

0,345 g 25. intermedier 5 ml 4 mól/l dioxános hidrogénkloridban felvett oldatát 19,5 órán keresztül 22 °C hőmérsékleten állni hagyjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítva 0,330 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,16$ perc. MS m/z 404 (MH^+).

27. intermedier: 2-[3-(Pirrolidin-1-il-szulfonil)-propil]-1H-izoindol-1,3(2H)-dion

0,288 g 3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il)-propán-1-szulfonilklorid 5 ml száraz tetrahidrofuránban felvett oldatához 0,350 ml N,N-diizopropiletilamint és 0,10 ml pirrolidint adagolunk 22 °C hőmérsékleten és nitrogén atmoszférában, és 1 órán keresztül 22 °C hőmérsékleten kevertetjük. Ezután egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten állni hagyjuk, majd 10 ml telített vizes nátriumhidrogénkarbonát és 2 x 10 ml etilacetát között megosztjuk. A szerves fázisokat sóoldattal mossuk, magnéziumsulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. Így 0,145 g fehér szilárd anyagot kapunk. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,81$ perc. MS m/z 323 (MH^+).

28. intermedier: 3-(Pirrolidin-1-il-szulfonil)-propilamin

0,139 g 27. intermedier 7,6 ml izopropanol és 1,3 ml víz elegyében felvett oldatához 0,081 g nátriumbórhidridet adagolunk, és 19 órán keresztül szobahőmérsékleten és nitrogén atmoszférában kevertetjük. Ezután óvatosan 0,45 ml jégecettel hígítjuk, és 2 órán keresztül 80 °C hőmérsékleten melegítjük. Az oldószereket vákuumban eltávolítjuk, a kapott fehér szilárd anyagot metanolban oldjuk, és 10 g szulfonsav ioncserélő tölteten (Isolute SCX) metanol és 10 % 0,880 ammónia/metanol eleggyel eluálva tisztítjuk. Az ammónia/metanolos frakciót bepárolva 0,027 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában. VRK SiO_2 (diklórmétán/etanol/0,880 ammónia 89:10:1): $R_f = 0,2$.

29. intermedier: 4-Nitrofenil-[(2S)-4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil-karbamát-hidroklorid

0,101 ml trietilamin és 2,0 g 11. intermedier 20 ml diklórmétánban felvett elegyét csepegtetjük 1,62 g 4-nitrofenil-klórformiát 10 ml diklórmétánban felvett oldatához 0 °C hőmérsékleten, nitrogén atmoszférában és kevertetés közben. A reakcióelegyet 3 órán keresztül 0 °C hőmérsékleten kevertetjük, majd hagyjuk 20 °C hőmérsékletre melegedni, és 18 órán keresztül állni hagyjuk. Az illékony részeket vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot 90 g szilikagélén 10 % metanol/diklórmétán - 20 % metanol/diklórmétán gradienssel eluálva Biotage flash-kromatográfiásan tisztítjuk. Így 2,5 g cím szerinti vegyületet kapunk halványbarna szilárd anyag formájában. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,89$ perc. MS m/z 441 (MH^+).

30. intermedier: 1-(2-Metil-2H-tetraazol-5-il)-metánamin-hidroklorid

0,47 g 37. intermedierhez 5 ml 4,0 mól/l 1,4-dioxános hidrogénkloridot adagolunk, és 3 órán keresztül 22 °C hőmérsékleten kevertetjük. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot ismét 5 ml 4,0 mól/l 1,4-dioxános hidrogénkloridban oldjuk. Az elegyet 18 órán keresztül 22 °C hőmérsékleten állni hagyjuk, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk. Így 0,319 g cím szerinti vegyületet kapunk krémes szilárd anyag formájában. Termospray MS m/z 114 (MH^+).

31. intermedier: 1-[4-(3,4-Diklórbenzil)-5-metilmorfolin-2-il]-metánamin (cisz/transz arány 2:1)

0,470 g 43. intermedier és 0,410 g 2-(oxirán-2-il-metil)-1H-izoidol-1,3(2H)-dion elegyét 5 órán keresztül 80 °C hőmérsékleten és nitrogén atmoszférában melegítjük. A reakcióelegyhez 0,6 ml koncentrált kénsavat adunk, és 42 órán keresztül 150 °C hőmérsékleten kevertetjük. Ezután 50 ml vízzel hígítjuk, és 2 x 50 ml etilacetáttal mossuk. A sötét színű vizes fázist 5 mól/l vizes nátriumhidroxid oldattal

mintegy pH = 11 értékre állítjuk, és 2 x 50 ml etilacetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumot vízzel, majd sóoldattal mossuk, nátriumszulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. Így 0,42 g cím szerinti vegyületet kapunk barna olaj formájában. LC/MS (A rendszer): $R_t = 1,74$ perc.

32. intermedier: terc-Butil-{(2S)-4-[1-(3,4-diklórfenil)-etil]-morfolin-2-il}-metilkarbamát

2,00 g terc-butil-(2R)-morfolin-2-il-metilkarbamát 16 ml N,N-dimetilformamidban felvett elegyéhez 1,6 ml N,N-diizopropiletilamint, majd 2,58 g 4-(1-brómetil)-1,2-diklórbenzolt adagolunk, és 5 napon keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Ezután további 2,58 g 4-(1-brómetil)-1,2-diklórbenzolt és 1,6 ml N,N-diizopropil-etilamint adagolunk hozzá, és további 24 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet 70 ml diklórmetánnal és 30 ml telített vizes nátriumhidrogénkarbonát oldattal hígítjuk, és intenzíven összekeverjük. A szerves fázist elválasztjuk, és egyenletesen elosztva 5 x 10 g szulfonsav ioncserélő töltetre (Isolute SCX, metanollal kezelve) visszük. A tölteteket 1 oszloptérfogat metanollal, majd 1 oszloptérfogat 10 % 0,880 ammónia/metanol eleggyel eluáljuk. Az egyesített bázikus frakciókat vákuumban bepárolva 3,22 g cím szerinti vegyületet kapunk tiszta szintelen gumi formájában. LC/MS {A rendszer): $R_t = 2,74$ perc. MS m/z 389 (MH^+).

33. intermedier: 1-{(2)-4-[1-(2,3-Diklórfenil)-etil]-morfolin-2-il}-metánamin-dihidroklorid

A 32. intermedierhez 15 ml 4 mól/l dioxános hidrogénkloridot adagolunk, és 2 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Ezután 20 ml metanollal hígítjuk, és vákuumban bepároljuk. Így 1,53 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában. LC/MS (A rendszer): $R_t = 1,86$ és 1,91 perc. MS m/z 289 (MH^+).

34. és 35. intermedier: 4-Nitrofenil-{(2S)-4-[1-(2,3-diklórfenil)-etil]-morfolin-2-il}-metil-karbamát (I és II izomer)

0,724 g 33. intermedier 5 ml diklórmetánban felvett elegyéhez 1,14 ml trietilamint adunk, és a kapott szuszpenziót részletekben és 5 perc alatt 0,444 g 4-nitrofenil-klórformiát 5 ml vízmentes diklórmetánban felvett oldatához adagoljuk 0 °C hőmérsékleten és nitrogén atmoszférában. Az oldatot kevertetés közben 2 óra alatt hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, majd szűrjük, és a szűrletet 90 g szilikagélen 35-40 % etilacetát/ciklohexán gradienssel eluálva Biotage kromatográfiásan tisztítjuk. A megfelelő frakciókat vákuumban bepárolva 0,202 g cím



szerinti vegyületet (I izomer) kapunk áttetsző sárga film formájában. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,90$ perc. MS m/z 454 (MH^+). Analitikai királis HPLC $R_t = 18,03$ perc (eluens 25 % EtOH/heptán).

A megfelelő frakciókat egyesítve és vákuumban bepárolva 0,196 g további cím szerinti vegyületet (II izomer) kapunk áttetsző sárga film formájában. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,88$ perc. MS m/z 454 (MH^+). Analitikai királis HPLC $R_t = 15,38$ perc (eluens 25 % EtOH/heptán).

36. intermediér: terc-Butil-1H-tetraazol-5-il-metilkarbamát

6,0 g 1-(1H-tetraazol-5-il)-metánamin 120 ml vízben felvett oldatához kevertetés közben és 22 °C hőmérsékleten 4,8 g nátriumhidroxidot adagolunk, majd 13,48 g di-terc-butil-dikarbonát 20 ml metanolban felvett oldatát csepegtetjük hozzá. Ezután 40 ml metanollal hígítjuk, és további 4 órán keresztül kevertetjük. A reakcióelegyet 60 órán keresztül 4 °C hőmérsékleten állni hagyjuk, majd a metanolt vákuumban eltávolítjuk, és a vizes maradékot 2 mól/l sósavval mintegy pH = 6 értékre állítjuk. A vizes fázist háromszor etilacetáttal extraháljuk, és az egyesített szerves extraktumokat telített vizes nátriumklorid oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. Így 1,50 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában. Termospray MS m/z 200 (MH^+), 217 (MNH_4^+).

37. intermediér: terc-Butil-(2-metil-2H-tetraazol-5-il)-metilkarbamát

10 g 36. intermediér 35 ml diklórmétán és 10 ml metanol elegyében felvett oldatához kevertetés közben, 22 °C hőmérsékleten és nitrogén atmoszférában 12,0 ml 10 % trimetilszilil-diazometán hexános elegyét csepegtetjük. A reakcióelegyet 2 órán keresztül 22 °C hőmérsékleten kevertetjük, majd 2 ml ecetsavat csepegtetünk hozzá, és az oldószereket vákuumban eltávolítjuk. A maradékot 90 g szilikagélen 10 % ciklohexán/éter eleggyel eluálva Biotage flash-kromatográfián tisztítjuk. Az először eluálódó izomer frakcióit egyesítjük, és az oldószereket vákuumban eltávolítjuk. Így 0,487 g cím szerinti vegyületet kapunk halvány-sárga kristályok formájában. Termospray MS m/z 214 (MH^+). VRK (SiO_2 , 10 % ciklohexán/éter): $R_f = 0,35$, vizualizálva $KMnO_4$ -gyel.

38. intermediér: terc-Butil-3-(etiltio)-propilkarbamát

0,30 g terc-butil-3-brómpropilkarbamát 5 ml N,N-dimetilformamidban felvett oldatához 0,104 ml etántiolt és 0,29 g káliumkarbonátot adagolunk, és egy éjszakan keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet ezután 20 ml



víz és 30 ml diklórmetán között megosztjuk. A szerves fázist vákuumban bepárolva 0,236 g cím szerinti vegyületet kapunk. VRK (SiO₂, ciklohexán/etilacetát 4:1): $R_f = 0,5$.

39. intermedier: terc-Butil-3-(etilszulfonil)-propilkarbamát

0,373 g 3-klórperoxibenzoesavat adagolunk 0,236 g 38. intermedier 6 ml száraz diklórmetánban felvett oldatához kevertetés közben, 22 °C hőmérsékleten és nitrogén atmoszférában. A reakcióelegyet 18 órán keresztül 22 °C hőmérsékleten kevertetjük, majd 10 ml telített vizes nátriumkarbonát oldattal hígítjuk, 3 perccen keresztül kevertetjük, majd a szerves fázist elválasztjuk, és vákuumban bepároljuk. Így 0,275 g cím szerinti vegyületet kapunk. ¹H-NMR (CDCl₃): 5 = 5,15 (1H, széles t, NH), 3,25 (2H, q, CH₂), 3,00 (4H, t+q, 2xCH₂), 2,03 (2H, m, CH₂), 1,50-1,30 (12H, s+t, 3xCH₃).

40. intermedier: 3-(Etilszulfonil)-propán-1-amin-hidroklorid

0,275 g 39. intermedier 3 ml 4 mól/l dioxános hidrogénkloridban felvett oldatát 2 órán keresztül 22 °C hőmérsékleten állni hagyjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítva 186 mg cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában. NMR (D₄ MeOH): 5 - 3,25 {2H: t, CH₂}, 3,15 (4H, t+q, 2xCH₂), 2,18 (2H, m, CH₂), 1,38 (3H, t, CH₃).

41. intermedier: [4-(3,4-Diklórbenzil)-1,4-oxazepán-2-il]-metilamin

1,6 g formilpolisztirol gyantát (töltés 2,95 m mól/g) ötször tetrahydrofuránnal mosunk egy szinterezett üveg peptidedényben. Ezután 0,619 g 1-(1,4-oxazepán-2-il)-metilamin 20 ml tetrahydrofuránban felvett oldatát adagoljuk hozzá, és 18 órán keresztül 22 °C hőmérsékleten rázzuk. A reakcióelegyet ezután szűrjük, és a gyantát 4 x 20 ml tetrahydrofuránnal, majd 3 x 10 ml metanollal mossuk, és szárítjuk. A kapott gyanta 1,2 g részletét 20 ml N,N-dimetilformamidban szuszpendáljuk, majd 2,04 ml N,N-diizopropiletilamint és 3,4-diklórbenzilkloridot adagolunk hozzá. Az elegyet óvatosan 22 órán keresztül 70 °C hőmérsékleten kevertetjük. Lehűlés után szűrjük, és a gyantát 5 x 10 ml THF oldószerezrel, majd 5 x 10 ml diklórmetánnal mossuk, és a szinterezett edényen levegőn szárítjuk. A gyantát szinterezett üveg peptidedénybe helyezzük, 9 ml tetrahydrofuránban szuszpendáljuk, 3 ml koncentrált sósavat adunk hozzá, és 2 órán keresztül rázzuk. A gyantát kiszűrjük, és 2 x 10 ml tetrahydrofuránnal mossuk. Az egyesített szűrleteket vákuumban bepároljuk, a kapott tiszta olajat 10 g ioncserélő töltetre (Isolute SCX, metanollal kezelve) visszük, 3 oszloptérfogot metanollal, majd 2 oszloptérfo-



gat 10 % 0,880 ammónia/metanol eleggyel eluáljuk, és a lúgos frakciókat vákuumban bepároljuk. Az ioncserés tisztítást a fent ismertetett módon megismételve 0,256 g cím szerinti vegyületet kapunk színtelen gumi formájában. ¹H-NMR (CDCl₃): 5 = 7,46 (1H, d, aromás CH), 7,38 (1H, d, aromás CH), 7,19 (1H, dd, aromás CH), 3,94 (1H, m, CH), 3,80 (1H, m, CH), 3,59 (2H, s, CH₂), 3,57 (1H, m, CH), 2,82-2,53 (5H, m, 5xCH), 2,38 (1H, dd, CH), 1,98-1,78 (2H, m, 2xCH), 1,49 (2H+H₂O, széles s, NH₂).

42. intermedier: 2-[[4-(3,4-Diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil]-1H-izoin-dol-1,3(2H)-dion

2 g 2-(oxirán-2-il-metil)-1H-izoin-dol-1,3-(2H)-dion (N-(2,3-epoxipropil)-ftálimid) 4 ml tetrahidrofuránban felvett oldatához 2,16 g 2-[(3,4-diklórbenzil)-amino]-etanolt adagolunk kevertetés közben és nitrogén atmoszférában. A reakcióelegyet 22 órán keresztül 66 °C hőmérsékleten melegítjük, majd 0 °C hőmérsékletre hűtjük. További 10 ml tetrahidrofuránt adunk hozzá, majd 2,88 g trifenilfoszfinaí elegyítjük. Ezután 2,2 g diizopropil-azodikarboxilátot adagolunk hozzá 10 perc alatt, és a reakcióelegyet 30 percen keresztül 0 °C hőmérsékleten, majd 14 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Ezután 100 ml etilacetáttal, majd 250 ml 2 mól/l vizes sósavval hígítjuk. A kapott fehér csapadékot szűrjük, és vákuumban szárítjuk. Így 2,01 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér kristályos hidroklorid só formájában. Ezt 200 ml 8 % vizes nátriumhidrogénkarbonát oldat és 50 ml etilacetát között megosztjuk. A szerves fázist elválasztjuk, magnéziumszulfáton szárítjuk, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot 20 ml diklórmetánban felvesszük, és az oldószert ismét vákuumban eltávolítjuk. Így 1,1 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában. LC/MS R_t = 2,91 perc. MS m/z 405 (MH⁺).

43. intermedier: 2-[(3,4-Diklórbenzil)-amino]-propán-1-ol

0,988 g 3,4-diklórbenzil-kloridot adagolunk 4,10 g 2-amino-1-propanolhoz, és az elegyet 2 órán keresztül 50 °C hőmérsékleten és nitrogén atmoszférában kevertetjük. Ezután 100 ml telített vizes nátriumhidrogénkarbonát oldat és 100 ml etilacetát között megosztjuk, és a fázisokat szétválasztjuk. A szerves fázist 4 x 100 ml vízzel, majd sóoldattal mossuk, nátriumszulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. Így 0,935 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában. LC/MS (A rendszer): R_t = 2,13 perc.

Példák**1. példa: N-Benzil-N'-{[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-karbamid**

0,025 g 3. intermedier 1 ml diklórmétánban felvett oldatához kevertetés közben 16,8 µl benzilizocianátot adagolunk, és 18 órán keresztül 22 °C hőmérsékleten kevertetjük. Ezután 0,04 g (3,85 mmól/g) trisz(2-aminoetil)-amin-polisztirolt (Argonaut Technologies) adunk hozzá, és további 72 órán keresztül kevertetjük. Ezután 1 g szilárd fázisú extraháló töltetre (Isolute SCX szulfonsav) öntjük, metanollal mossuk, és 10 % 0,880 ammónia/metanol eleggyel eluáljuk. A bázikus frakciót vákuumban bepárolva halványsárga szilárd anyagot kapunk. A szilárd anyagot 1 g szilikagélen (Varian Bond Elut) egymás után diklórmétán, éter, etilacetát, aceton, acetonitril és metanol oldószerekkel eluálva tisztítjuk. Így 0,031 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,22$ perc. MS m/z 408 (MH^+).

2. példa: N-{[4-(3,4-Diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-N'-(4-metoxibenzil)-karbamid

Az 1. példával analóg módon 0,025 g 3. intermedier és 19,5 µl 1-(izocianátometil)-4-metoxibenzol alkalmazásával 0,0257 g cím szerinti vegyületet kapunk. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,23$ perc. MS m/z 438 (MH^+).

3. példa: N-{[4-(3,4-Diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-N'-(4-metilbenzil)-karbamid

Az 1. példával analóg módon 0,025 g 3. intermedier és 19,1 µl 1-(izocianátometil)-4-metilbenzol alkalmazásával 0,0318 g cím szerinti vegyületet kapunk. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,33$ perc. MS m/z 422 (MH^+).

4. példa: N-{[4-(3,4-Diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-N'-(3-metilbenzil)-karbamid

Az 1. példával analóg módon 0,025 g 3. intermedier és 19,1 µl 1-(izocianátometil)-3-metilbenzol alkalmazásával 0,0382 g cím szerinti vegyületet kapunk. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,32$ perc. MS m/z 422 (MH^+).

5. példa: N-(3-Cianofenil)-N'-{[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-karbamid

Az 1. példával analóg módon 0,025 g 3. intermedier és 0,0193 g 3-izocianátobenzonitril alkalmazásával 0,0257 g cím szerinti vegyületet kapunk. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,29$ perc. MS m/z 419 (MH^+).

6. példa: N-{{4-(3,4-Diklórbenzil)-morfolin-2-il}-metil}-N'-(2-metil-benzil)-karbamid

Az 1. példával analóg módon 0,025 g 3. intermedier és 0,0201 g 1-(izocianátometil)-2-metilbenzol alkalmazásával 0,0269 g cím szerinti vegyületet kapunk. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,31$ perc. MS m/z 422 (MH^+).

7. példa: N-Ciklohexil-N'-{{4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il}-metil}-karbamid

Az 1. példával analóg módon 0,025 g 3. intermedier és 17,4 μ l izocianátociklohexán alkalmazásával 0,0298 g cím szerinti vegyületet kapunk. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,26$ perc. MS m/z 400 (MH^+).

8. példa: N-{{4-(3,4-Diklórbenzil)-morfolin-2-il}-metil}-N'-(2-feniletil)-karbamid

Az 1. példával analóg módon 0,025 g 3. intermedier és 18,9 μ l (2-izocianátometil)-benzol alkalmazásával 0,0312 g cím szerinti vegyületet kapunk. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,29$ perc. MS m/z 422 (MH^+).

9. példa: N-{{4-[2-(2,3-Dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-morfolin-2-il}-metil}-N'-fenilkarbamid

0,01 g 7. intermedier 0,5 ml N,N-dimetilformamidban felvett oldatához kevertetés közben 0,0092 g 1-(2-klóracetil)-indolint adagolunk, és 17 órán keresztül 22 °C hőmérsékleten tovább kevertetjük. Ezután 0,01 g (4,46 mmól/g) trisz(2-aminoetil)-amin-polisztirolt (Argonaut Technologies) és 0,033 g (1,39 mmól/g) polisztirol-metil-izocianátot (Argonaut Technologies) adagolunk hozzá, és további 30 percen keresztül kevertetjük. Ezután 1 g szilárd fázisú extraháló tölteten (Isolute SCX szulfonsav oszlop) metanollal, majd 10 % 0,880 ammónia/metanol eleggyel eluálva tisztítjuk. A bázikus frakciót vákuumban bepárolva 0,012 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,69$ perc. MS m/z 394 (MH^+).

10. példa: N-Alil-N'-{{4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il}-metil}-karbamid

Az 1. példával analóg módon 0,025 g 3. intermedier és 12,0 μ l 3-izocianátoprop-1-én alkalmazásával 0,027 g cím szerinti vegyületet kapunk. LC/MS (A rendszer): $R_t = 1,93$ perc. MS m/z 358 (MH^+).

11. példa: N-{{4-(3,4-Diklórbenzil)-morfolin-2-il}-metil}-N'-(3-fluorfenil)-karbamid



Az 1. példával analóg módon 0,025 g 3. intermedier és 15,6 µl 1-fluor-3-izocianátobenzol alkalmazásával 0,019 g cím szerinti vegyületet kapunk. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,35$ perc. MS m/z 412 (MH^+).

12. példa: N-(3-Brómfenil)-N'-{[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-karbamid

Az 1. példával analóg módon 0,025 g 3. intermedier és 17,0 µl 1-bróm-3-izocianátobenzol alkalmazásával 0,03 g cím szerinti vegyületet kapunk. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,50$ perc. MS m/z 472 (MH^+).

13. példa: N-(3-Klórfenil)-N'-{[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-karbamid

Az 1. példával analóg módon 0,025 g 3. intermedier és 16,6 µl 1-klór-3-izocianátobenzol alkalmazásával 0,0247 g cím szerinti vegyületet kapunk. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,46$ perc. MS m/z 428 (MH^+).

14. példa: N-(4-Klórfenil)-N'-{[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-karbamid

Az 1. példával analóg módon 0,025 g 3. intermedier és 17,4 µl 1-klór-4-izocianátobenzol alkalmazásával 0,0275 g cím szerinti vegyületet kapunk. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,45$ perc. MS m/z 428 (MH^+).

15. példa: Metil-3-{[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-amino)-karbonil}-amino}-benzoát

Az 1. példával analóg módon 0,025 g 3. intermedier és 0,0241 g metil-3-izocianátobenzoát alkalmazásával 0,037 g cím szerinti vegyületet kapunk. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,32$ perc. MS m/z 452 (MH^+).

16. példa: N-{[4-(3,4-Diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-N'-[4-(difluormetoxi)-fenil]-karbamid

Az 1. példával analóg módon 0,025 g 3. intermedier és 19,1 µl 1-(difluormetoxi)-4-izocianátobenzol alkalmazásával 0,0252 g cím szerinti vegyületet kapunk. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,41$ perc. MS m/z 460 (MH^+).

17. példa: N-{[4-(3,4-Diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-N'-(4-fluorfenil)-karbamid

Az 1. példával analóg módon 0,025 g 3. intermedier és 15,5 µl 1-fluor-4-izocianátobenzol alkalmazásával 0,0311 g cím szerinti vegyületet kapunk. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,30$ perc. MS m/z 421 (MH^+).



18. példa: N-{[4-(3,4-Diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-N'-[3-(metiltio)-fenil]-karbamid

Az 1. példával analóg módon 0,025 g 3. intermediér és 18,8 µl 1-izocianáto-3-(metiltio)-benzol alkalmazásával 0,0352 g cím szerinti vegyületet kapunk. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,41$ perc. MS m/z 440 (MH^+).

19. példa: N-(4-Klórfenil)-N'-{[4-(1-naftilmetil)-morfolin-2-il]-metil}-karbamid

0,01 g 9. intermediér 1 ml N,N-dimetilformamidban felvett oldatához kevertetés közben 6,1 µl 1-(klórmetil)-naftalint adagolunk, és 24 órán keresztül 22 °C hőmérsékleten kevertetjük. Ezután 0,01 g (4,46 mmól/g) trisz(2-aminoetil)-aminopolisztirolt (Argonaut Technologies) és 0,033 g (1,39 mmól/g) polisztirol-metilizocianátot (Argonaut Technologies) adagolunk hozzá, és további 2 órán keresztül kevertetjük. Ezután szilárd fázisú extraháló tölteten (Isolute SCX szulfonsav oszlop) metanollal, majd 10 % 0,880 ammónia/metanol eleggyel eluálva tisztítjuk. A bázikus frakciót vákuumban bepárolva 0,003 g cím szerinti vegyületet kapunk. LC/MS {A rendszer}: $R_t = 2,82$ perc. MS m/z 410 (MH^+).

20. példa: N-(4-Brómfenil)-N'-{[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-karbamid

Az 1. példával analóg módon 0,025 g 3. intermediér és 0,027 g 1-bróm-4-izocianátobenzol alkalmazásával 0,033 g cím szerinti vegyületet kapunk. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,49$ perc. MS m/z 472 (MH^+).

21. példa: N-(4-Klórfenil)-N'-{[4-(3-jódbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-karbamid

A 19. példával analóg módon 0,01 g 9. intermediér és 0,0121 g 1-(brómmetil)-3-jódbenzol alkalmazásával 0,0087 g cím szerinti vegyületet kapunk. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,83$ perc. MS m/z 486 (MH^+).

22. példa: N-{[4-(3,4-Diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-N'-[3-(trifluormetil)-fenil]-karbamid

Az 1. példával analóg módon 0,025 g 3. intermediér és 18,8 µl 1-izocianáto-3-(trifluormetil)-benzol alkalmazásával 0,0112 g cím szerinti vegyületet kapunk. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,56$ perc. MS m/z 462 (MH^+).

23. példa: N-(4-Klórfenil)-N'-{[4-(2-naftilmetil)-morfolin-2-il]-metil}-karbamid

A 19. példával analóg módon 0,01 g 9. intermediér és 0,009 g 2-(brómmetil)-naftalin alkalmazásával 0,0052 g cím szerinti vegyületet kapunk. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,81$ perc. MS $m/z 410$ (MH^+).

24. példa: N-[4-(3,4-Diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-N'-(2,6-diklórpíridin-4-il)-karbamid

Az 1. példával analóg módon 0,025 g 3. intermediér és 0,0258 g 2,6-diklór-4-izocianátópíridin alkalmazásával 0,0165 g cím szerinti vegyületet kapunk. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,46$ perc. MS $m/z 463$ (MH^+).

25. példa: N-(4-Cianofenil)-N'-[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-karbamid

Az 1. példával analóg módon 0,025 g 3. intermediér és 0,0196 g 4-izocianátobenzonitril alkalmazásával 0,0325 g cím szerinti vegyületet kapunk. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,29$ perc. MS $m/z 419$ (MH^+).

26. példa: N-[4-(3-Klórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-N'-(4-klórfenil)-karbamid

A 19. példával analóg módon 0,01 g 9. intermediér és 5,4 μ l 1-(brómmetil)-3-klórbenzol alkalmazásával 0,0023 g cím szerinti vegyületet kapunk. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,72$ perc. MS $m/z 394$ (MH^+).

27. példa: N-[4-(4-But-3-enilmorfolin-2-il)-metil]-N'-(4-klórfenil)-karbamid

A 19. példával analóg módon 0,01 g 9. intermediér és 4,1 μ l 4-bróm-but-1-én alkalmazásával 0,0027 g cím szerinti vegyületet kapunk. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,34$ perc. MS $m/z 324$ (MH^+).

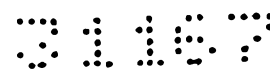
28. példa: N-(4-Klórfenil)-N'-[4-[2-(feniltio)-etil]-morfolin-2-il]-metil}-karbamid

A 19. példával analóg módon 0,01 g 9. intermediér és 0,0089 g [(2-brómetil)-tio]-benzol alkalmazásával 0,0023 g cím szerinti vegyületet kapunk. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,77$ perc. MS $m/z 406$ (MH^+).

29. példa: N-(4-Klórfenil)-N'-[4-(metoxietil)-morfolin-2-il]-metil}-karbamid

A 19. példával analóg módon 0,01 g 9. intermediér és 3,8 μ l 1-bróm-2-metoxietán alkalmazásával 0,0041 g cím szerinti vegyületet kapunk. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,22$ perc. MS $m/z 328$ (MH^+).

30. példa: N-[4-(1,1'-Bifenil-4-ilmetil)-morfolin-2-il]-metil}-N'-(4-klórfenil)-karbamid



A 19. példával analóg módon 0,01 g 9. intermedier és 0,0083 g 4-(klórmetil)-1,1'-bifenil alkalmazásával 0,0052 g cím szerinti vegyületet kapunk. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,95$ perc. MS m/z 436 (MH^+).

31. példa: N-{[4-(3,4-Diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-N'-(1-naftil)-karbamid

Az 1. példával analóg módon 0,025 g 3. intermedier és 19,6 μ l 1-izocianáto-naftalin alkalmazásával 0,0304 g cím szerinti vegyületet kapunk. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,43$ perc. MS m/z 444 (MH^+).

32. példa: N-(1,1'-Bifenil-4-il)-N'-{[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-karbamid

Az 1. példával analóg módon 0,025 g 3. intermedier és 0,0266 g 4-izocianáto-1,1'-bifenil alkalmazásával 0,0314 g cím szerinti vegyületet kapunk. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,65$ perc. MS m/z 470 (MH^+).

33. példa: N-{[4-(3,4-Diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-N'-(4-fenoxifenil)-karbamid

Az 1. példával analóg módon 0,025 g 3. intermedier és 24,6 μ l 1-izocianáto-4-fenoxibenzol alkalmazásával 0,0171 g cím szerinti vegyületet kapunk. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,62$ perc. MS m/z 486 (MH^+).

34. példa: N-{[4-(3,4-Diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-N'-{4-[(trifluorometil)-tio]-fenil}-karbamid

Az 1. példával analóg módon 0,025 g 3. intermedier és 21,9 μ l 1-izocianáto-4-[(trifluorometil)-tio]-benzol alkalmazásával 0,0122 g cím szerinti vegyületet kapunk. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,70$ perc. MS m/z 494 (MH^+).

35. példa: N-{[4-(3,4-Diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-N'-[4-(trifluorometoxi)-fenil]-karbamid

Az 1. példával analóg módon 0,025 g 3. intermedier és 20,6 μ l 1-izocianáto-4-(trifluorometoxi)-benzol alkalmazásával 0,0371 g cím szerinti vegyületet kapunk. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,57$ perc. MS m/z 478 (MH^+).

36. példa: N-{[4-(3,4-Diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-N'-[4-(dimetilamino)-fenil]-karbamid

Az 1. példával analóg módon 0,025 g 3. intermedier és 0,0221 g 4-izocianáto-N,N-dimetilanilin alkalmazásával 0,031 g cím szerinti vegyületet kapunk. LC/MS (A rendszer): $R_t = 1,68$ perc. MS m/z 437 (MH^+).

37. példa: N-(4-Klórfenil)-N'-({4-[(5-klórtién-2-il)-metil]-morfolin-2-il}-metil)-karbamid

A 19. példával analóg módon 0,01 g 9. intermedier és 0,0068 g 2-klór-5-(klórmetil)-tiofén alkalmazásával 0,0098 g cím szerinti vegyületet kapunk. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,84$ perc. MS m/z 400 (MH^+).

38. példa: N-(4-Klórfenil)-N'-{[4-(4-vinilbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-karbamid

A 19. példával analóg módon 0,01 g 9. intermedier és 0,0062 g 1-(klórmetil)-4-vinilbenzol alkalmazásával 0,0071 g cím szerinti vegyületet kapunk. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,72$ perc. MS m/z 386 (MH^+).

39. példa: 2-{2-[[[(4-Klórfenil)-amino]-karbonil]-amino]-metil]-morfolin-4-il}-etil-benzoát

A 19. példával analóg módon 0,01 g 9. intermedier és 6,5 μ l 2-brómetil-benzoát alkalmazásával 0,007 g cím szerinti vegyületet kapunk. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,69$ perc. MS m/z 418 (MH^+).

40. példa: N-(4-Klórfenil)-N'-({4-[2-(4-fluorfenoxi)-etil]-morfolin-2-il}-metil)-karbamid

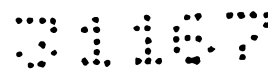
A 19. példával analóg módon 0,01 g 9. intermedier és 0,0089 g 1-(2-brómetoxi)-4-fluorbenzol alkalmazásával 0,007 g cím szerinti vegyületet kapunk. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,69$ perc. MS m/z 408 (MH^+).

41. példa: N-(4-Klórfenil)-N'-({4-[4-(4-klórfenil)-4-oxobutil]-morfolin-2-il}-metil)-karbamid

A 19. példával analóg módon 0,01 g 9. intermedier és 0,0089 g 4-klór-1-(4-klórfenil)-bután-1-on alkalmazásával 0,0043 g cím szerinti vegyületet kapunk. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,83$ perc. MS m/z 450 (MH^+).

42. példa: N-(4-Klórfenil)-N'-{[4-(3,4-diklórbenzoil)-morfolin-2-il]-metil}-karbamid

0,05 g 9. intermedier oldatához kevertetés közben 42,7 mg 3,4-diklórbenzoil-klorid 7 ml N,N-dimetilformamidban felvett oldatát adagoljuk, és 15 órán keresztül 22 °C hőmérsékleten kevertetjük. Az oldószert ezután vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot 1 g szilikagélen (Varian Bond Elut) egymás után diklórmétán, éter, etilacetát, acetón, acetonitril és metanol oldószerekkel eluálva szilárd fázisú extrahálással tisztítjuk. Így 0,080 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában. LC/MS (A rendszer): $R_t = 3,10$ perc. MS m/z 442 (MH^+).



43. példa: N'-{[4-(3,4-Diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-N-(4-fluorfenil)-N-metil-karbamid

0,007 ml 4-fluor-N-metilanilint adagolunk 0,025 g 10. intermediert 1 ml vízmentes piridinben felvett oldatához, és egy vastagfalú üvegfiolában (Reactivial) 20 órán keresztül 110 °C hőmérsékleten melegítjük. Ezután a piridint eltávolítjuk, és a maradékot 10 ml etilacetát és 10 ml telített vizes nátriumhidrogénkarbonát oldat között megosztjuk. A szerves fázist további 5 x 10 ml nátriumhidrogénkarbonát oldattal, majd 10 ml sóoldattal mossuk, magnéziumsulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen (Trikonex 2002 flash töltet, 2 g) 70 % etilacetát/ciklohexán eleggyel eluálva kromatográfiásan tisztítjuk. Így 0,014 g cím szerinti vegyületet kapunk halványsárga gumi formájában. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,52$ perc. MS m/z 426 (MH^+).

44. példa: Etil-{2-[{[(4-klórfenil)-amino]-karbonil}-amino]-metil}-morfolin-4-il}-(fenil)-acetát

A 19. példával analóg módon 0,01 g 9. intermediert és 0,029 g bróm-(fenil)-acetát alkalmazásával 0,0372 g cím szerinti vegyületet kapunk. LC/MS (A rendszer): $R_t = 3,43$ perc. MS m/z 432 (MH^+).

45. példa: 2-{2-[{[(4-Klórfenil)-amino]-karbonil}-amino]-metil}-morfolin-4-il}-2-fenilacetamid

A 19. példával analóg módon 0,01 g 9. intermediert és 0,028 g 2-bróm-2-fenilacetamid alkalmazásával 0,0296 g cím szerinti vegyületet kapunk. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,75$ perc. MS m/z 401 (MH^+).

46. példa: N-(4-Klórfenil)-N'-{[4-(cianometil)-morfolin-2-il]-metil}-karbamid

A 19. példával analóg módon 0,01 g 9. intermediert és 2,8 μ l brómacetonitril alkalmazásával 0,0039 g cím szerinti vegyületet kapunk. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,79$ perc. MS m/z 309 (MH^+).

47. példa: N-(4-Klórbenzil)-N'-{[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-karbamid

1,5 g (0,99 mmól/g) 4-[[[(polisztirol gyanta)-metil]-tio]-fenil-4-nitrofenilkarbonát (előállítható Tetrahedron Lett., 39(22), 3631-3634 (1998) szerint) 15 ml N,N-dimetilformamidban felvett szuszpenziójához 0,80 g 3. intermediert adagolunk, és 1 órán keresztül 22 °C hőmérsékleten rázzuk. A gyantát ezután szűrjük, kétszer N,N-dimetilformamiddal, háromszor diklórmetánnal, majd N,N-dimetilformamiddal mossuk.

Ezután ismét 15 ml N,N-dimetilformamidot és 0,80 g 3. intermediert adagolunk hozzá, és 1 órán keresztül 22 °C hőmérsékleten rázzuk. Végül szűrjük, kétszer dimetilformamiddal, háromszor diklórmétánnal és kétszer éterrel mossuk, és vákuumban szárítjuk. Így 4-[[[(polisztirol gyanta)-metil]-tio]-fenil-[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metilkarbamát intermediert kapunk narancssárga gyöngyök formájában.

50 mg fenti gyanta vizsgálati csőben felvett mintájához 9,6 µl 4-klórbenzilamint és 1 csepp 1-metil-2-pirrolidinont adagolunk, és mikrohullámú sütőben 600 W teljesítmény mellett 5 percen keresztül melegítjük. Ezután 2 ml diklórmétánnal hígítjuk, és formilpolisztirol gyantát adunk hozzá. Az elegyet 18 órán keresztül 22 °C hőmérsékleten rázzuk, majd a szuszpenziót 1 g szilárd fázisú extraháló töltetre (Isolute SCX szulfonsav) visszük, metanollal mossuk, és 10 % 0,880 ammónia/metanol eleggyel eluáljuk. A bázikus frakciót vákuumban bepárolva krémes szilárd anyagot kapunk, amit 1 g szilikagélen (Varian Bond Elut) egymás után diklórmétán, éter, etilacetát, aceton, acetonitril és metanol oldószerekkel eluálva szilárd fázisú extrahálással tovább tisztítunk. Így 4,7 mg cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,70$ perc. MS m/z 442 (MH^+).

48. példa: N-(3-Klórbenzil)-N'-{[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-karbamid

A 47. példával analóg módon 0,025 g 3. intermediert és 9,6 µl 1-(3-klórfenil)-metánamin alkalmazásával 0,0092 g cím szerinti vegyületet kapunk. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,73$ perc. MS m/z 442 (MH^+).

49. példa: N-(2-Klórbenzil)-N'-{[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-karbamid

A 47. példával analóg módon 0,025 g 3. intermediert és 9,6 µl 1-(2-klórfenil)-metánamin alkalmazásával 0,008 g cím szerinti vegyületet kapunk. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,74$ perc. MS m/z 442 (MH^+).

50. példa: N-(4-Klórfenil)-N'-{[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-karbamid (1. izomer)

A 14. példa szerinti racém elegy királis szétválasztása: 0,040 g 14. példa szerinti racém elegyet ismeretlen konfigurációjú egyedi enantiomerekre választunk szét királis preparatív HPLC rendszerrel. Az elválasztást Chiralpak AD oszlopon (2 x 25 cm) végezzük 60 % etanol/heptán eleggyel eluálva, áramlási sebesség 15 ml/perc 25 percen keresztül, UV detektálás 215 nm hullámhosszon. Így 0,012 g cím szerinti ve-

gyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában. Preparatív HPLC retenciós idő: 7,5 perc.

51. példa: N-(4-Klórfenil)-N'-{[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-karbamid (2. izomer)

Az 50. példával analóg módon 0,012 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában. Preparatív HPLC retenciós idő 11 perc.

52. példa: N-[3-({[4-(3,4-Diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-amino)-karbonil]-amino}-metil)-fenil]-acetamid-formiát

A 43. példával analóg módon 0,04 g 10. intermedier és 0,022 g 3-acetamidobenzilamin alkalmazásával és tömegirányítású automata preparatív HPLC eljárással tisztítva 0,008 g cím szerinti vegyületet kapunk. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,47$ perc. MS m/z 465 (MH^+).

53. példa: 4-({[4-(3,4-Diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-amino)-karbonil]-amino}-metil)-benzamid

A 47. példával analóg módon 0,025 g 3. intermedier és 0,016 g 4-aminometil-benzamid alkalmazásával 0,0083 g cím szerinti vegyületet kapunk. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,16$ perc. MS m/z 451, 453 (MH^+).

54. példa: 4-({[4-(2S)-4-(3,4-Diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-amino)-karbonil]-amino}-metil)-benzamid

A 43. példával analóg módon 0,079 g 13. intermedier és 0,032 g 4-aminometil-benzamid alkalmazásával oldószerként N,N-dimetilformamidban 0,0837 g cím szerinti vegyületet kapunk. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,27$ perc. MS m/z 451, 453 (MH^+). Királis analitikai HPLC, eluens 15 % EtOH/n-heptán: $R_t = 41,8$ perc.

55. példa: 4-({[4-(2R)-4-(3,4-Diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-amino)-karbonil]-amino}-metil)-benzamid

A 43. példával analóg módon 0,109 g 14. intermedier és 0,045 g 4-aminometil-benzamid alkalmazásával oldószerként N,N-dimetilformamidban 0,0828 g cím szerinti vegyületet kapunk. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,27$ perc. MS m/z 451, 453 (MH^+). Királis analitikai HPLC, eluens 15 % EtOH/n-heptán: $R_t = 36,7$ perc.

56. példa: N-{[4-(3,4-Diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-N'-prop-2-inil-karbamid

A 43. példával analóg módon 0,040 g 10. intermedier és 0,006 g propargilamin alkalmazásával diklórmétán és trietilamin jelenlétében 22 °C hő-



mérsékleten 0,028 g cím szerinti vegyületet kapunk. LC/MS (A rendszer): R_t = 2,22 perc. MS m/z 356 (MH^+). Királis analitikai HPLC, eluens 15 % EtOH/n-heptán: R_t = 12,25 és 14,1 perc.

57. példa: N-[(2S)-4-(3,4-Diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-N'-prop-2-inil-karbamid

A 43. példával analóg módon 0,1 g 13. intermedier és 0,014 g propargilamin alkalmazásával diklórmétán és trietilamin jelenlétében 22 °C hőmérsékleten 0,064 g cím szerinti vegyületet kapunk. LC/MS (A rendszer): R_t = 2,30 perc. MS m/z 421 (MH^+). Királis analitikai HPLC, eluens 15 % EtOH/n-heptán: R_t = 14,14 perc.

58. példa: N-[(2R)-4-(3,4-Diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-N'-prop-2-inil-karbamid

A 43. példával analóg módon 0,12 g 14. intermedier és 0,014 g propargilamin alkalmazásával diklórmétán és trietilamin jelenlétében 22 °C hőmérsékleten 0,057 g cím szerinti vegyületet kapunk. LC/MS (A rendszer): R_t = 2,37 perc. MS m/z 356 (MH^+). Királis analitikai HPLC, eluens 15 % EtOH/n-heptán: R_t = 12,26 perc.

59-122. példák:

Példa-szám	Vegyület neve	Eljárás példa-száma	Fizikai adat
59.	N-benzil-N'-{[(2R,5S)-4-(3,4-diklórbenzil)-5-metilmorfolin-2-il]-metil}-karbamid	1. példa	LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,89$ perc, MS m/z 422 (MH^+).
60.	N-benzil-N'-{[(2S,5R)-4-(3,4-diklórbenzil)-5-metilmorfolin-2-il]-metil}-karbamid	1. példa	LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,68$ perc, MS m/z 422 (MH^+). Normál fázisú analitikai HPLC $R_t = 14,2$ perc.
61.	4-({[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-amino)-karbonil}-amino)-metil}-benzolszulfonamid	47. példa	LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,40$ perc, MS m/z 487 (MH^+).
62.	N'-{[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-N-metil-N-piridin-4-il-karbamid	43. példa	LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,06$ perc, MS m/z 409 (MH^+).
63.	N-{[(2S)-4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-N'-(4-metoxibenzil)-karbamid	50. példa	LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,68$ perc, Királis preparatív HPLC, eluens 20 % etanol/n-heptán, $R_t = 18,7$ perc
64.	N,N'-bisz{[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-karbamid	43. példa	LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,79$ perc, MS m/z 576 (MH^+).
65.	N-{[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-N'-(3,4-dimetoxibenzil)-karbamid	47. példa	LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,42$ perc, MS m/z 468, 470 (MH^+).
66.	N-(3-cianobenzil)-N'-{[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-karbamid	47. példa	LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,48$ perc, MS m/z 433, 435 (MH^+).
67.	N-{[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-N'-(piridin-3-ilmetil)-karbamid	47. példa	LC/MS (A rendszer): $R_t = 1,88$ perc, MS m/z 409, 411 (MH^+).
68.	N-{[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-N'-(3-metoxibenzil)-karbamid	47. példa	LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,54$ perc, MS m/z 438, 440 (MH^+).
69.	N-{[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-N'-[3-(trifluormetoxi)-benzil]-karbamid	47. példa	LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,88$ perc, MS m/z 492, 494 (MH^+).
70.	N-{[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-N'-[4-(trifluormetil)-benzil]-karbamid	47. példa	LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,83$ perc, MS m/z 476, 478 (MH^+).
71.	N-{[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-N'-[4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)-benzil]-karbamid	47. példa	LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,59$ perc, MS m/z 492, 494 (MH^+).
72.	N-{[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-N'-[4-(trifluormetoxi)-benzil]-karbamid	47. példa	LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,88$ perc, MS m/z 492, 494 (MH^+).
73.	N-(3,5-diklórbenzil)-N'-{[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-karbamid	47. példa	LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,92$ perc, MS m/z 476, 478, 480 (MH^+).
74.	N-{[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-N'-[3-(trifluormetil)-benzil]-karbamid	47. példa	LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,82$ perc, MS m/z 476, 478 (MH^+).

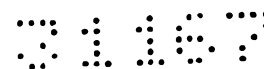


75.	N-[[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil]-N'-(2,4-difluorbenzil)-karbamid	136. példa	LC/MS (A rendszer): R _t = 2,88 perc, MS m/z 444, 446 (MH ⁺).
76.	N-[[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil]-N'-(3,4-difluorbenzil)-karbamid	47. példa	LC/MS (A rendszer): R _t = 2,65 perc, MS m/z 444, 446 (MH ⁺).
77.	N-[[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil]-N'-(3-fluorbenzil)-karbamid	47. példa	LC/MS (A rendszer): R _t = 2,58 perc, MS m/z 426, 428 (MH ⁺).
78.	N-[[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil]-N'-(1H-indol-5-ilmetil)-karbamid	47. példa	LC/MS (A rendszer): R _t = 2,51 perc, MS m/z 447, 449 (MH ⁺).
79.	N-[[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil]-N'-(1H-indol-4-ilmetil)-karbamid	47. példa	LC/MS (A rendszer): R _t = 2,50 perc, MS m/z 447, 449 (MH ⁺).
80.	N-(3,4-diklórbenzil)-N'-[[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil]-karbamid	47. példa	LC/MS (A rendszer): R _t = 2,89 perc, MS m/z 476, 478, 480 (MH ⁺).
81.	3-((((4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il)-metil)-amino)-karbonil)-amino)-metil)-N-metilbenzamid	131. példa	LC/MS (A rendszer): R _t = 2,29 perc, MS m/z 465, 467 (MH ⁺).
82.	N-[[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil]-N'-(2,3-dihidro-1-benzofurán-5-ilmetil)-karbamid	136. példa	LC/MS (A rendszer): R _t = 2,77 perc, MS m/z 450, 452 (MH ⁺).
83.	N-[[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil]-N'-[(5-metilizoxazol-3-il)-metil]-karbamid	47. példa	LC/MS (A rendszer): R _t = 2,27 perc, MS m/z 413, 415 (MH ⁺).
84.	N-[[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil]-N'-[2-(trifluormetoxi)-benzil]-karbamid	47. példa	LC/MS (A rendszer): R _t = 2,82 perc, MS m/z 492, 494 (MH ⁺).
85.	metil-3-((((4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il)-metil)-amino)-karbonil)-amino)-metil)-benzoát	47. példa	LC/MS (A rendszer): R _t = 2,55 perc, MS m/z 465, 468 (MH ⁺).
86.	N-[[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil]-N'-[2-(trifluormetil)-benzil]-karbamid	47. példa	LC/MS (A rendszer): R _t = 2,78 perc, MS m/z 476, 478 (MH ⁺).
87.	N-[[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil]-N'-(4-fluorbenzil)-karbamid	47. példa	LC/MS (A rendszer): R _t = 2,58 perc, MS m/z 426, 428 (MH ⁺).
88.	N-[[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil]-N'-(2-fluorbenzil)-karbamid	47. példa	LC/MS (A rendszer): R _t = 2,55 perc, MS m/z 426, 428 (MH ⁺).
89.	N-[[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil]-N'-(4-izopropoxibenzil)-karbamid	47. példa	LC/MS (A rendszer): R _t = 2,73 perc, MS m/z 466, 468 (MH ⁺).
90.	N-[[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil]-N'-(2,4-dimetoxibenzil)-karbamid	47. példa	LC/MS (A rendszer): R _t = 2,59 perc, MS m/z 468, 470 (MH ⁺).
91.	N-[[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil]-N'-[2-(4-metoxifenil)-etil]-karbamid	47. példa	LC/MS (A rendszer): R _t = 2,60 perc, MS m/z 452, 454 (MH ⁺).

92.	N-[2-(4-terc-butoxifenil)-etil]-N'-[[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil]-karbamid	47. példa	LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,84$ perc, MS m/z 494, 496 (MH ⁺).
93.	N-[[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil]-N'-(2-tién-2-ilmetil)-karbamid	43. példa	LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,58$ perc, MS m/z 414 (MH ⁺).
94.	N-[[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil]-N'-(2-tién-2-iletil)-karbamid	47. példa	LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,54$ perc, MS m/z 428, 430 (MH ⁺).
95.	N-[[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil]-N'-[3-(dimetilamino)-benzil]-karbamid	47. példa	LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,26$ perc, MS m/z 451, 453 (MH ⁺).
96.	N-[[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil]-N'-propilkarbamid	47. példa	LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,26$ perc, MS m/z 360, 362 (MH ⁺).
97.	N-[[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil]-N'-[2-(metiltio)-benzil]-karbamid	47. példa	LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,67$ perc, MS m/z 454, 456 (MH ⁺).
98.	N-(4-cianobenzil)-N'-[[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil]-karbamid	47. példa	LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,47$ perc, MS m/z 433, 435 (MH ⁺).
99.	2-(((4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il)-metil)-amino)-karbonil)-amino)-N-metiletánszulfonamid	43. példa	LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,35$ perc, MS m/z 438 (MH ⁺).
100.	N-bf4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil]-N'-(4-hidroxibut-2-inil)-karbamid	43. példa	LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,14$ perc, MS m/z 386 (MH ⁺).
101.	N-allil-N'-((2S)-4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil)-karbamid	50. példa	LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,40$ perc, királis, preparatív HPLC, eluens 20 % etanol/n-heptán, $R_t = 9,3$ perc
102.	N-but-3-enil-N'-[[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil]-karbamid	43. példa	LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,40$ perc, MS m/z 372 (MH ⁺).
103.	N-[[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil]-N'-[2-(pirrolidin-1-ilszulfonil)-etil]-karbamid	43. példa	LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,19$ perc, MS m/z 479 (MH ⁺).
104.	N-[[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil]-N-(4-metoxibenzil)-N-metil-karbamid	43. példa	LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,81$ perc, MS m/z 452 (MH ⁺).
105.	metil-4-(((4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil)-amino)-karbonil)-amino)-metil)-benzoát	136. példa	LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,65$ perc, MS m/z 466 (MH ⁺).
106.	4-(((4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil)-amino)-karbonil)-amino)-metil)-N-(1,3-tiazol-2-il)-benzolszulfonamid	136. példa	LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,61$ perc, MS m/z 570, 572 (MH ⁺).
107.	N-[[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil]-N'-((5-[(dimetilamino)-metil]-2-furil)-metil)-karbamid	136. példa	LC/MS (A rendszer): $R_t = 1,95$ perc, MS m/z 455, 457 (MH ⁺).



108.	N-{{[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-N'-[(3-metoxiizotiazol-5-il)-metil]-karbamid	136.példa	LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,52$ perc, MS m/z 445, 447 (MH^+).
109.	N-{{[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-N'-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-metil]-karbamid	136.példa	LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,35$ perc, MS m/z 429, 431 (MH^+).
110.	N-{{[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-N'-[(6-metoxipiridin-3-il)-metil]-karbamid	136.példa	LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,40$ perc, MS m/z 439, 441 (MH^+).
111.	5-({[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-amino)-karbonil]-amino)-metil)-nikotinamid	136.példa	LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,10$ perc, MS m/z 452, 454 (MH^+).
112.	N-{{[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-N'-(pirazin-2-ilmetil)-karbamid	136.példa	LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,14$ perc, MS m/z 410, 412 (MH^+).
113.	N-{{[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-N'-(1,3-tiazol-2-ilmetil)-karbamid	136.példa	LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,26$ perc, MS m/z 415, 417 (MH^+).
114.	N-{{[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-N'-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-metil]-karbamid	136.példa	LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,34$ perc, MS m/z 429, 431 (MH^+).
115.	metil-({[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-amino)-karbonil]-amino)-metil)-4-metil-1,3-tiazol-5-karboxilát	136.példa	LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,49$ perc, MS m/z 487, 489 (MH^+).
116.	N-[(5-amino-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-metil]-N'-{{[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-karbamid	136.példa	LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,45$ perc, MS m/z 489, 491 (MH^+).
117.	N-{{[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-N'-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-karbamid	136.példa	LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,26$ perc, MS m/z 448, 450 (MH^+).
118.	N-{{[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-N'-({5-[(dimetilamino)-metil]-tién-2-il)-metil)-karbamid	136.példa	LC/MS (A rendszer): $R_t = 1,98$ perc, MS m/z 471, 473 (MH^+).
119.	N-{{[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-N'-(2-furilmetil)-karbamid	136.példa	LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,42$ perc, MS m/z 398, 400 (MH^+).
120.	N-{{[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-N'-[(2-metil-2H-tetraazol-5-il)-metil]-karbamid	136.példa	LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,21$ perc, MS m/z 414, 416 (MH^+), királis analitikai HPLC, eluens 30 % EtOH/n-heptán (0,1 % TFA), $R_t = 9,99$ és 12,75 perc.
121.	N-but-3-inil-N'-{{[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-karbamid	43. példa	LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,32$ perc, MS m/z 370 (MH^+).
122.	N-{{[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-N'-[3-(fenilszulfonil)-propil]-karbamid	43. példa	LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,46$ perc, MS m/z 500 (MH^+).



123. példa: 4-({[4-(3,4-Diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-amino)-karbonil]-amino}-metil)-benzoesav/N.N,N-trietilamin 1:1

0,09 g nátriumhidroxidot adagolunk 0,522 g 105. példa szerinti vegyület 5 ml víz és 5 ml metanol elegyében felvett oldatához 20 °C hőmérsékleten és kevertetés közben, majd további 18 órán keresztül 20 °C hőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet 2 mól/l vizes nátriumhidroxid oldattal mintegy pH = 6 értékre állítjuk, és két egyenlő részletben 10 g ioncserélő töltetre (Isolute SCX, metanollal kezelve) visszük. 3 oszloptérfogat metanollal, majd 2 oszloptérfogat 10 % trietilamin/metanol eleggyel eluáljuk. Az első bázikus frakciókat vákuumban bepárolva 0,468 g cím szerinti vegyületet kapunk sárgásbarna szilárd anyag formájában. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,60$ perc, MS m/z 452 (MH^+).

124. példa: 4-({[4-((2S)-4-(3,4-Diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-amino)-karbonil]-amino}-metil)-benzamid-hidroklorid

2,0 ml 4,0 mól/l 1,4-dioxános hidrogénklorid oldatot adagolunk 0,100 g 54. példa szerinti vegyület 10 ml metanolban felvett oldatához kevertetés közben, és további 1 órán keresztül 22 °C hőmérsékleten kevertetjük. Az oldószert nitrogénáramban eltávolítjuk, és a maradékot 4 ml metanolban oldjuk. Ezután 4 ml toluollal hígítjuk, és az oldószereket nitrogénáramban ismét eltávolítjuk. A maradékot 4 ml metanolban oldjuk, 4 ml toluollal hígítjuk, és az oldószereket ismét nitrogénáramban eltávolítjuk. A fehér maradékot éterrel elkeverjük, és az oldószert nitrogénáramban eltávolítjuk. Ezután vákuumban szárítva 0,117 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,25$ perc, MS m/z 451 (MH^+). ^1H -NMR (D6 DMSO): 8 = 11,45 (1H, széles s, NH^+), 7,97-7,92 (2H, d+széles s, aromás CH+NH), 7,82 (2H, 1/2AA'BB', 2 x aromás CH), 7,75 (1H, d, aromás CH), 7,59 (1H,dd, aromás CH), 7,32 (1H, széles s, NH), 7,28 (2H, 1/2AA'BB', 2 x aromás CH), 6,62, 6,28 (2H, 2 x v.széles s, $CONH_2$), 4,35 (2H, AB, CH_2), 4,25 (2H, s, CH_2), 3,95 (1H, dd, CH), 3,88-3,79 (2H, m, 2 x CH), 3,28 (1H, széles d, CH), 3,25-3,18 (2H, széles m, 2 x CH), 3,09 (1H, dd, CH), 3,00 (1H, széles m, CH), 2,78 (1H, m, CH).

125. példa: N-([4-((2S)-4-(2,3-Diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil)-N'-prop-2-inil-karbamid

0,024 g 2. intermediér 1 m diklórmétánban felvett oldatához 0,033 g 20. intermediert és 0,022 ml N,N-diizopropiletilamint adagolunk, és 3 órán keresztül 23

°C hőmérsékleten kevertetjük. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot szilárd fázisú extrakciós tölteten (Isolute SCX szulfonsav oszlop) metanol, majd 10 % 0,880 ammónia/metanol eleggyel eluálva tisztítjuk. A bázikus frakciót vákuumban bepároljuk, és a maradékot 5 ml diklórmetánban oldjuk. Az oldathoz 0,256 g (1,43 mmól/g) polisztirol-metilizocianát gyantát (Argonaut Technologies) adagolunk, és 16 órán keresztül rázzuk. A reakcióelegyet ezután a gyantáról leöntjük, és a gyantát 8 ml diklórmetánnal mossuk. Az egyesített szűrleteket és mosófolyadékokat vákuumban bepárolva 0,02 g cím szerinti vegyületet kapunk halványsárga gumi formájában. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,17$ perc, MS m/z 356 (MH^+).

126. példa: N-({(2S)-[(5-Klórtién-2-il)-metil]-morfolin-2-il)-metil}-N'-prop-2-inil-karbamid

A 125. példával analóg módon 0,030 g 23. intermedier alkalmazásával és 1 g szilikagélen (Varian Bond Elut) 0-5 % metanol/etilacetát eleggyel eluálva szilárd fázisú extrahálással tisztítva 0,025 g cím szerinti vegyületet kapunk tiszta gumi formájában. LC/MS (A rendszer): $R_t = 1,95$ perc, MS m/z 328 (MH^+).

127. példa: N-[[{(2S)-4-(3-Klórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-N'-prop-2-inil-karbamid

A 125. példával analóg módon 0,029 g 19. intermedier alkalmazásával és 1 g szilikagélen (Varian Bond Elut) 0-5 % metanol/etilacetát eleggyel eluálva szilárd fázisú extrahálással tisztítva 0,021 g cím szerinti vegyületet kapunk tiszta gumi formájában. LC/MS (A rendszer): $R_t = 1,93$ perc, MS m/z 322 (MH^+).

128-130. példa:

Példa-szám	Vegyületnév	Eljárás példaszáma	Fizikai adat
128.	3-((((4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-amino)-karbonil]-amino)-metil)-N,N-dimetilbenzamid	131. példa	LC/MS (A rendszer): R _t = 2,32 perc, MS m/z 479, 481 (MH ⁺).
129.	3-((((4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-amino)-karbonil]-amino)-metil)-N-etilbenzamid	131. példa	LC/MS (A rendszer): R _t =2,33 perc, MS m/z 479, 481 (MH ⁺).
130.	N-cikopropil-3-((((4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-amino)-karbonil]-amino)-metil)-benzamid	131. példa	LC/MS (A rendszer): R _t = 2,34 perc, MS m/z 491, 493 (MH ⁺).

131. példa: 4-({[4-(3,4-Diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-amino)-karbonil-amino}-metil)-N-metilbenzamid

0,050 g 123. példa szerinti vegyület, 0,066 g 1-hidroxibenzotriazol és 0,116 g 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimid-hidroklorid 4,2 ml N,N-dimetilformamidban felvett elegyéhez kevertetés közben 0,132 ml N,N-diizopropil-etilamint adagolunk, és tiszta oldat kialakulásáig 20 °C hőmérsékleten tovább kevertetjük, Ezután 1,0 ml reakcióelegyet eltávolítunk, 0,379 ml 2,0 mól/l tetrahidrofurános metilamint adagolunk hozzá, és 17 órán keresztül 20 °C hőmérsékleten nitrogén atmoszférában kevertetjük. A reakcióelegyet két egyenlő részletben 2 x 2 g ioncserélő töltetre (Isolute SCX, metanollal kezelve) visszük, 3 oszloptérfogat metanollal, majd 2 oszloptérfogat 10 % 0,880 ammónia/metanol eleggyel eluáljuk, és a bázikus frakciókat vákuumban bepároljuk. A maradékot 8 g szilikagélen diklórmetán/etanol/0,880 ammónia 100:8:1 eleggyel eluálva Biotage flash-kromatográfiásan tisztítjuk. Így 0,0124 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,22$ perc, MS m/z 465 (MH^+). Királis analitikai HPLC, eluens 15 % etanol n-heptánban, $R_t = 24,0$ és 27,7 perc.

132-135. példa:

Példa-szám	Vegyületnév	Eljárás példaszáma	Fizikai adat
132.	4-({[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-amino)-karbonil]-amino}-metil)-N,N-dimetilbenzamid	131. példa	LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,30$ perc, MS m/z 479, 481 (MH^+).
133.	4-({[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-amino)-karbonil]-amino}-metil)-N-etilbenzamid	131. példa	LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,28$ perc, MS m/z 479, 481 (MH^+).
134.	N-ciklopropil-4-({[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-amino)-karbonil]-amino}-metil)-benzamid	131. példa	LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,26$ perc, MS m/z 491, 493 (MH^+).
135.	N-{[3-{4-klórfenil}-izoxazol-5-il]-metil}-N'-{[(2S)-4-{3,4-diklórbenzil}-morfolin-2-il]-metil}-karbamid	131. példa	LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,98$ perc, MS m/z 509, 511 (MH^+).

136. példa: N-[[[(2S)-4-(3,4-Diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil]-N'-[(2-metil-2H-tetraazol-4-il)-metil]-karbamid

0,041 g 30. intermediert adagolunk 0,110 g 29. intermediér 2 ml N,N-dimetilformamidban felvett oldatához 22 °C hőmérsékleten és kevertetés közben, majd 0,052 ml N,N-diizopropil-etilaminnal elegyítjük. A reakcióelegyet 20 órán keresztül kevertetjük, majd két egyenlő részletben 10 g ioncserélő töltetre (Isolute SCX, metanollal kezelve) visszük, 3 oszloptérfogat metanollal, majd 2 oszloptérfogat 10 % 0,880 ammónia/metanol eleggyel eluáljuk, és az első bázikus frakciókat vákuumban bepároljuk. A maradékot 8 g szilikagélen diklórmétán/etanol/0,880 ammónia 100:8:1 eleggyel eluálva Biotage flash-kromatográfiásan tisztítjuk. Így 0,0828 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,19$ perc, MS m/z 414 (MH^+). Királis analitikai HPLC, eluens 30 % etanol/0,1 % trifluorecetsav n-heptánban, $R_t = 10,1$ perc.

137-144. példa

Példa-szám	Vegyületnév	Eljárás példaszáma	Fizikai adat
137.	4-(2-({((2S)-4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il)-metil}-amino)-karbonil}-amino)-etil)-benzolszulfonamid	136. példa	LC/MS (A rendszer): R _t = 2,38 perc, MS m/z 501, 503 (MH ⁺)
138.	3-({((2S)-4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il)-metil}-amino)-karbonil}-amino)-metil)-N-metilbenzamid	136. példa	LC/MS (A rendszer): R _t = 2,28 perc, MS m/z 465, 467 (MH ⁺).
139.	N-ciklopropil-3-({((2S)-4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il)-metil}-amino)-karbonil}-amino)-metil)-benzolszulfonamid	136. példa	LC/MS (A rendszer): R _t = 2,57 perc, MS m/z 527, 529 (MH ⁺).
140.	N-({(2S)-4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il)-metil}-N'-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-metil)-karbamid	136. példa	LC/MS (A rendszer): R _t = 2,33 perc, MS m/z 429, 431 (MH ⁺).
141.	N-({(2S)-4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il)-metil}-N'-(1,3-tiazol-2-ilmetil)-karbamid	136. példa	LC/MS (A rendszer): R _t = 2,23 perc, MS m/z 415, 417 (MH ⁺).
142.	N-({(2S)-4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il)-metil}-N'-({3-(4-metoxifenil)-izoxazol-5-il)-metil}-karbamid	136. példa	LC/MS (A rendszer): R _t = 2,73 perc, MS m/z 505, 507 (MH ⁺).
143.	terc-butyl-4-({((4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il)-metil}-amino)-karbonil}-amino)-metil)-piperidin-1-karboxilát	43. példa	LC/MS (A rendszer): R _t = 2,69 perc, MS m/z 515 (MH ⁺)
144.	N-ciklopropil-4-({((2S)-4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il)-metil}-amino)-karbonil}-amino)-metil)-benzolszulfonamid	136. példa	LC/MS (A rendszer): R _t = 2,54 perc, MS m/z 527, 529 (MH ⁺).

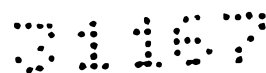
145. példa: N-[[[(2S)-4-(3,4-Diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil]-N'-[3-(etilszulfonil)-propil]-karbamid

0,0225 g 40. intermediert és 0,021 ml N,N-diizopropil-etilamint adagolunk 0,044 g 10. intermediér 3 ml diklórmétánban felvett oldatához, és 19 órán keresztül 22 °C hőmérsékleten rázzuk. Ezután 0,02 g (2,95 mmól/g) formilpolisztirol gyantát adunk hozzá, és további 2 órán keresztül rázzuk. A reakcióelegyet szűrjük, a gyantát diklórmétánnal mossuk, és a szűrletet közvetlenül 2 g ioncserélő töltetre (Isolute SCX szulfonsav) visszük, metanollal, majd 10 % 0,880 ammónia/metanol eleggyel eluáljuk. A kapott 0,04 g nyersterméket 1 g szilikagélen (Varian Bond Elut) diklórmétán, éter, etilacetát és aceton oldószerekkel eluálva kromatográfiásan tisztítjuk. Így 0,029 mg cím szerinti vegyületet kapunk. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,22$ perc. MS m/z 452 (MH^+).

146-159. példa:

Példa-szám	Vegyületnév	Eljárás példaszáma	Fizikai adat
146.	N-{{(2S)-4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il}-metil}-N'-[3-(izopropilszulfonil)-propil]-karbamid	145. példa	LC/MS (A rendszer): R_t = 2,30 perc, MS m/z 466 (MH^+).
147.	N-{{(2S)-4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il}-metil}-N'-[3-(propilszulfonil)-propil]-karbamid	145. példa	LC/MS (A rendszer): R_t = 2,34 perc, MS m/z 466 (MH^+).
148.	N-[3-(terc-butilszulfonil)-propil]-N'-{{(2S)-4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il}-metil}-karbamid	145. példa	LC/MS (A rendszer): R_t = 2,41 perc, MS m/z 480 (MH^+).
149.	4-{{{[(2S)-4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-amino}-karbonil]-amino}-metil)-N-metilbenzamid	57. példa	LC/MS (A rendszer): R_t = 2,28 perc, MS m/z 465 (MH^+). Királis analitikai HPLC, eluens 15 % etanol n-heptánban, detektálás 230 nm hullámhosszon, R_t = 29,7 perc.
150.	N-ciklopropil-4-{{{[(2S)-4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-amino}-karbonil]-amino}-metil)-benzamid	57. példa	LC/MS (A rendszer): R_t = 2,38 perc, MS m/z 491 (MH^+).
151.	etil-4-{{{[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-amino}-karbonil]-amino}-piperidin-1-karboxilát	47. példa	LC/MS (A rendszer): R_t = 2,61 perc, MS m/z 473 (MH^+).
152.	N-{{[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-N'-[2-(2-oxoimidazolidin-1-il)-etil]-karbamid	47. példa	LC/MS (A rendszer): R_t = 2,05 perc, MS m/z 430, 432 (MH^+).
153.	N-{{[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-N'-tetrahydro-2H-pirán-4-il-karbamid	47. példa	LC/MS (A rendszer): R_t = 2,42 perc, MS m/z 358 (MH^+).
154.	N-{{[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-N'-(2-morfolin-4-il-etil)-karbamid	47. példa	LC/MS (A rendszer): R_t = 1,76 perc, MS m/z 431 (MH^+).
155.	etil-4-{{{[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-amino}-karbonil]-piperazin-1-karboxilát	47. példa	LC/MS (A rendszer): R_t = 2,36 perc, MS m/z 459 (MH^+).
156.	N-{{[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-morfolin-4-karboxamid	47. példa	LC/MS (A rendszer): R_t = 2,12 perc, MS m/z 388 (MH^+).

157.	N-([4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil)-4-(3-fluorfenil)-piperazin-1-karboxamid	47. példa	LC/MS (A rendszer): R_t = 2,77 perc, MS m/z 481 (MH^+).
158.	N-([4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil)-4-metilpiperidin-1 -karboxamid	47. példa	LC/MS (A rendszer): R_t = 2,56 perc, MS m/z 400 (MH^+).
159.	N-([4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil)-4-(2-furoil)-piperazin-1-karboxamid	47. példa	LC/MS (A rendszer): R_t = 2,31 perc, MS m/z 481 (MH^+).



160. példa: (N-{[4-(3,4-Diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-N'-[1-(metilszulfonil)-piperidin-4-il]-karbamid

0,009 ml metánszulfonilkloridot adagolunk 0,04 g 16. intermediér és 0,048 ml N,N-diizopropiletilamin 3 ml diklórmétánban felvett oldatához, és 5 órán keresztül 23 °C hőmérsékleten kevertetjük. Az oldószert ezután vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot szilárd fázisú extraháló tölteten (Isolute SCX szulfonsav oszlop) metanol, majd 10 % 0,880 ammónia/metanol eleggyel eluálva tisztítjuk. Így 0,034 g cím szerinti vegyületet kapunk halványsárga gumi formájában. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,5$ perc. MS m/z 479 (MH^+).

161. példa: N-{[4-(3,4-Diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-N'-[1-[(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-szulfonil]-piperidin-4-il]-karbamid

A 160. példával analóg módon cím szerinti vegyületet kapunk. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,86$ perc. MS m/z 561 (MH^+).

162. példa: N-(1-Benzoilpiperidin-4-il)-N'-[4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil]-karbamid

0,014 ml benzoilkloridot adagolunk 0,04 g 16. intermediér és 0,048 ml N,N-diizopropiletilamin 3 ml diklórmétánban felvett oldatához, és 5 órán keresztül 23 °C hőmérsékleten kevertetjük. Az oldószert ezután vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot szilárd fázisú extraháló tölteten (Isolute SCX szulfonsav oszlop) metanol, majd 10 % 0,880 ammónia/metanol eleggyel eluálva tisztítjuk. A bázikus frakciót vákuumban bepároljuk, és a maradékot 1 g szilikagélen (Varian Bond Elut) egymás után diklórmétán, etilacetát, aceton, acetonitril és metanol oldószerekkel eluálva szilárd fázisú extrahálással tisztítjuk. Így 0,024 g cím szerinti vegyületet kapunk tiszta gumi formájában. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,63$ perc. MS m/z 506 (MH^+).

163-168. példa

Példa-szám	Vegyületnév	Eljárás példaszáma	Fizikai adat
163.	N-([4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil)-N'-[4-(metilszulfonil)-benzil]-karbamid	47. példa	LC/MS (A rendszer): R_t = 2,61 perc, MS m/z 486 (MH^+).
164.	N'-([4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil)-N-(3-hidroxipropil)-N-piridin-2-il-karbamid	43. példa	LC/MS (A rendszer): R_t = 2,19 perc, MS m/z 453 (MH^+).
165.	N-(((([4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil)-amino)-karbonil]-amino)-etil)-metán-szulfonamid	43. példa	LC/MS (A rendszer): R_t = 2,33 perc, MS m/z 439 (MH^+).
166.	4-(((([4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil)-amino)-karbonil]-amino)-butánamid	43. példa	LC/MS (A rendszer): R_t = 2,21 perc, MS m/z 403 (MH^+).
167.	(2E)-4-(((([4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil)-amino)-karbonil]-amino)-but-2-énsav/N,N,N-trietilamin 1:1	43. példa	LC/MS (A rendszer): R_t = 2,18 perc, MS m/z 402 (MH^+).
168.	N-(2-(((([4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil)-amino)-karbonil]-amino)-etil)-acetamid	43. példa	LC/MS (A rendszer): R_t = 2,06 perc, MS m/z 403 (MH^+).

169. példa: N-[4-(3,4-Diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-tiomorfolin-4-karboxamid

0,02 g 1,4-tioxánt és 0,04 ml N,N-diizopropiletilamint adagolunk 0,08 g 10. intermedier 2 ml diklórmétánban felvett oldatához, és 16 órán keresztül 23 °C hőmérsékleten kevertetjük. Az oldószert ezután vákuumban eltávolítjuk, a maradékot 3 ml diklórmétánban oldjuk, 0,14 g (1,45 mmól/g) polisztirol-metilizocianát gyantát (Argonaut Technologies) adunk hozzá, és 2 órán keresztül rázzuk. Az oldatot ezután leöntjük a gyantáról, és a gyantát 6 ml diklórmétánnal és 3 ml metanollal mossuk. Az egyesített szűrleteket és mosófolyadékokat vákuumban bepároljuk. A maradékot szilárd fázisú extraháló tölteten (Isolute SCX szulfonsav oszlop) metanol, majd 10 % 0,880 ammónia/metanol eleggyel eluálva tisztítjuk. Így 0,065 g cím szerinti vegyületet kapunk halványsárga gumi formájában. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,55$ perc, MS m/z 404 (MH^+).

170-174. példa:

Példa-szám	Vegyületnév	Eljárás példaszáma	Fizikai adat
170.	N-{{4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il}-metil}-N'-(1,1-dioxidotetrahidrotiën-3-il)-karbamid	43. példa	LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,35$ perc, MS m/z 436 (MH^+).
171.	N-{{4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il}-metil}-N'-tetrahydro-2H-tiopinán-4-il-karbamid	43. példa	LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,65$ perc, MS m/z 418 (MH^+).
172.	N-{{4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il}-metil}-N'-[1-(4-fluorfenil)-etil]-karbamid	136. példa	LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,89$ perc, MS m/z 440, 442 (MH^+).
173.	N-{{4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il}-metil}-N'-(1-metil-1-feniletil)-karbamid	136. példa	LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,96$ perc, MS m/z 436, 438 (MH^+).
174.	N-{{4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il}-metil}-N'-[(2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il)-metil]-karbamid	136. példa	LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,10$ perc, MS m/z 430, 432 (MH^+).

175. példa: N-{[4-(3,4-Diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-tiomorfolin-4-karboxamid-1,1-dioxid

0,135 g oxont adagolunk 0,06 g 169. példa 4 ml metanol/víz 10:1 elegyben felvett elegyéhez 23 °C hőmérsékleten és nitrogén atmoszférában, és 18 órán keresztül kevertetjük. A metanolt ezután vákuumban eltávolítjuk, a vizes fázist 5 ml 5 % nátriumszulfit oldattal hígítjuk, és a terméket 8 ml diklórmetánnal extraháljuk. A szerves fázist 5 ml sóoldattal mossuk, magnéziumszulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. Így 0,055 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,34$ perc. MS m/z 436 (MH^+).

176-181. példa:

Példa-szám	Vegyületnév	Eljárás példaszáma	Fizikai adat
176.	N-([4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil)-4-(metilszulfonil)-piperazin-1-karboxamid	43. példa	LC/MS (A rendszer): R_t = 2,24 perc, MS m/z 465 (MH^+).
177.	N-([4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil)-2-(4-metilpiridin-2-il)-pirrolidin-1-karboxamid	136. példa	LC/MS (A rendszer): R_t = 2,19 perc, MS m/z 463, 465 (MH^+).
178.	N-([(2S)-4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil)-N'-[2-(4-metoxifenil)-2-oxoetil]-karbamid	136. példa	LC/MS (A rendszer): R_t = 2,55 perc, MS m/z 466, 468 (MI-T).
179.	N-([(2S)-4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-karboxamid	136. példa	LC/MS (A rendszer): R_t = 2,69 perc, MS m/z 448, 450 (MH^+).
180.	N-([(2S)-4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil)-N'-fenoxikarbamid	136. példa	LC/MS (A rendszer): R_t = 2,57 perc, MS m/z 410, 412 (MH^+).
181.	N-([(2S)-4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil)-N'-(2-fenoxietil)-karbamid	136. példa	LC/MS (A rendszer): R_t = 2,64 perc, MS m/z 438, 440 (MH^+).

182. példa: N-([1-(Ciklopropilkarbonil)-piperidin-4-il]-metil)-N'-([2S]-4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil)-karbamid

0,014 ml ciklopropán-karbonilkloridot adagolunk 0,54 g 18. intermediér és 0,063 ml N,N-diizopropil-etilamin 2 ml diklórmétánban felvett oldatához, és 3 órán keresztül 23 °C hőmérsékleten kevertetjük. Az oldószert ezután vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot szilárd fázisú extraháló tölteten (Isolute SCX szulfonsav oszlop) metanol, majd 10 % 0,880 ammónia/metanol eleggyel eluálva tisztítjuk. A bázikus frakciót vákuumban bepároljuk, és a maradékot 1 g szilikagélen (Varian Bond Elut) 0-1 % metanol/etilacetát eleggyel eluálva szilárd fázisú extrahálással tovább tisztítjuk. Így 0,023 g cím szerinti vegyületet kapunk tiszta gumi formájában. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,35$ perc. MS m/z 483 (MH^+).

183. példa: N-([2S]-4-(3,4-Diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil)-N'-([1-(metil-szulfonil)-piperidin-4-il]-metil)-karbamid

0,013 ml metánszulfonilkloridot adagolunk 0,054 g 18. intermediér és 0,063 ml N,N-diizopropiletilamin 2 ml diklórmétánban felvett oldatához, és 16 órán keresztül 23 °C hőmérsékleten kevertetjük. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot szilárd fázisú extraháló tölteten (Isolute SCX szulfonsav oszlop) metanol, majd 10 % 0,880 ammónia/metanol eleggyel eluálva tisztítjuk. Így 0,035 g cím szerinti vegyületet kapunk tiszta gumi formájában. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,34$ perc, MS m/z 493 (MH^+).

184. példa: 4-([4-(3,4-Diklórbenzil)-1,4-oxazepán-2-il]-metil)-amino)-karbonil]-amino)-metil)-benzamid

0,041 g 1,1-karbonildiimidazol 2 ml diklórmétánban felvett oldatához 0 °C hőmérsékleten 0,079 g 41. intermediér 2 ml diklórmétánban felvett oldatát csepegtetjük és 1 órán keresztül 0 °C hőmérsékleten, majd 1 órán keresztül 22 °C hőmérsékleten kevertetjük. Ezután ismét mintegy 0 °C hőmérsékletre hűtjük, és 0,041 g 4-aminometil-benzamid 4 ml diklórmétán/N,N-dimetilformamid 1:1 elegyben felvett oldatát csepegtetjük hozzá. A reakcióelegyet 1 órán keresztül 0 °C hőmérsékleten, majd 1 órán keresztül 22 °C hőmérsékleten kevertetjük, majd két egyenlő részletben 2 g ioncserélő töltetre (Isolute SCX, metanollal kezeiwe) visszük, 3 oszloptérfogat metanollal, majd 2 oszloptérfogat 10 % 0,880 ammónia/metanol eleggyel eluáljuk. A bázikus frakciókat vákuumban bepároljuk, és a nyersterméket 8 g szilikagélen diklórmétán/etanol/0,880 ammónia 150:8:1 eleggyel eluálva Biotage flash-

kromatográfiásan tisztítjuk. Így 0,0186 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában, LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,22$ perc. MS m/z 465 (MH^+).

185. példa: 4-[[[[(2S)-4-[1-(3,4-Diklórfenil)-etil]-morfolin-2-il]-metil]-amino]-karbonil]-amino)-metil]-benzamid (II. izomer)

0,045 g 35. intermedier 1 ml diklórmétánban felvett elegyéhez 0,021 ml N,N-diizopropiletilamint adagolunk egy 5 ml-es fiolában (Pierce Reacti-Vial), majd 0,017 g 4-amino-benzamidot adunk hozzá. A reakcióelegyet nitrogén atmoszférában lezárjuk, és 18 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Ezután 2 g ioncserélő töltetre (Isolute SCX szulfonsav oszlop, metanollal kezelve) visszük, 7 oszloptérfogat metanollal, majd 3 oszloptérfogat 10 % 0,880 ammónia/metanol eleggyel eluáljuk. A bázikus frakciókat vákuumban bepároljuk, és a kapott sárga gumit 1 g szilikagélen (Varian Bond Elut) 10 % metanol/etilacetát eleggyel eluálva kromatográfiásan tovább tisztítjuk. Így 0,036 g cím szerinti vegyületet kapunk sárga gumi formájában. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,25$ perc, MS m/z 465 (MH^+).

186. példa: 4-[[[[(2S)-4-[1-(3,4-Diklórfenil)-etil]-morfolin-2-il]-metil]-amino]-karbonil]-amino)-metil]-benzamid (I. izomer)

0,045 g 34. intermedier 1 ml diklórmétánban felvett elegyéhez 0,021 ml N,N-diizopropiletilamint adagolunk egy 5 ml-es fiolában (Pierce Reacti-Vial), majd 0,017 g 4-aminometil-benzamidot adagolunk hozzá. A reakcióelegyet nitrogén atmoszférában lezárjuk, és 18 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Az elegyet ezután 2 g ioncserélő töltetre (Isolute SCX szulfonsav oszlop, metanollal kezelve) visszük, 7 oszloptérfogat metanollal, majd 3 oszloptérfogat 10 % 0,880 ammónia/metanol eleggyel eluáljuk. A bázikus frakciókat vákuumban bepároljuk, és a kapott sárga gumit 1 g szilikagélen (Varian Bond Elut) 10 % metanol/etilacetát eleggyel eluálva kromatográfiásan tovább tisztítjuk. Így 0,036 g cím szerinti vegyületet kapunk sárga gumi formájában. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,27$ perc. MS m/z 465 (MH^+).

187. példa: 4-[[[[(2S)-4-(3,4-Diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil]-amino]-karbonil]-amino}-N-metilbutánamid

0,0132 g N,N'-karbonildiimidazolát adagolunk 0,030 g 26. intermedier 2 ml N,N-dimetilformamidban felvett oldatához kevertetés közben, és 40 percen keresztül 22 °C hőmérsékleten és nitrogén atmoszférában tovább kevertetjük. Ezután 0,102 ml 2,0 mól/l tetrahidrofurános metilamin oldattal elegyítjük, és további 17 órán keresztül 22 °C hőmérsékleten kevertetjük. Ezután 2 g ioncserélő töltetre (Isolute SCX

szulfonsav oszlop) visszük, metanollal, majd 10 % 0,880 ammónia/metanol eleggyel eluáljuk. A kapott 0,042 g gumit 1 g szilikagélen (Varian Bond Elut) kloroform, éter, etilacetát, aceton és metanol oldószerekkel eluálva kromatográfiásan tisztítjuk. A kapott 0,025 g gumit tömegirányítású preparatív HPLC eljárással tovább tisztítjuk. Így 7,2 mg cím szerinti vegyületet kapunk szintelen gumi formájában. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,11$ perc, MS m/z 418 (MH^+).

188. példa: 3-[[[(2S)-4-(3,4-Diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil]-amino]-karbonil]-amino)-N-metilpropán-1-szulfonamid

A cím szerinti vegyületet a 189. példával analóg módon állítjuk elő. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,20$ perc. MS m/z 453 (MH^+).

189. példa: N-[[[(2S)-4-(3,4-Diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil]-N'-[3-(pirrolidin-1-il-szulfonil)-propil]-karbamid

0,027 g 28. intermedier 1 ml N,N-dimetilformamidban felvett oldatát és 0,041 ml N,N-diizopropiletilamin 2 ml diklórmétánban felvett oldatát adagoljuk 0,051 g 13. intermedier 2 ml száraz diklórmétánban felvett oldatához kevertetés közben, szobahőmérsékleten és nitrogén atmoszférában. A reakcióelegyet 21 órán keresztül szobahőmérsékleten tovább kevertetjük. Ezután közvetlenül 2 g ioncserélő töltetre (Isolute SCX szulfonsav oszlop) visszük, 6 oszloptérfogat metanollal, majd 3 oszloptérfogat 10 % 0,880 ammónia/metanol eleggyel eluáljuk. A bázikus frakciókat bepároljuk, és a kapott 0,063 g nyersteget 2 g szilikagélen (Varian Bond Elut) kloroform, éter, etilacetát, aceton és metanol oldószerekkel eluálva kromatográfiásan tovább tisztítjuk. Így 0,036 g cím szerinti vegyületet kapunk gumi formájában. LC/MS (A rendszer): $R_t = 2,40$ perc. MS m/z 493 (MH^+).

Biológiai adatok

A példa szerinti vegyületek biológiai hatását CCR-3 kötődési és/vagy eozinofil kemotaxis vizsgálaton ((a) és (b) vizsgálat) mérjük, és az eredményeket az alábbi táblázatban adjuk meg:

Hatóanyag példaszáma	CCR-3 kötődési vizsgálat (pIC50)	CCR-3 eozinofil kemo- taxis vizsgálat (fpKi)
2.		7,31
3.	7,16	
4.		7,35
5.	6,93	
8.		6,94
13.		6,39
14.	6,18	
16.	6,13	
18.		5,84
19.		5,96
21.	6,02	
22.	6,02	
23.	6,08	
25.	6,00	
26.		5,85
34.	5,70	
37.	5,42	
38.	5,72	
44.	4,98	
47.	7,18	
48.		7,41
52.	8,75	
54.	7,96	7,8
57.		8,01
136.	7,8	8,3
149.	7,8	7,8

Az 1, 6-7, 9-12, 15, 17, 20, 24, 27-33, 35-36, 39-43, 45-46, 49-51, 53, 55-56, 58-135, 137-148 és 150-189. példa szerinti vegyületeken CCR-3 kötődési vizsgálatot ((a) vizsgálat) végeztünk, melynek során $plC50 > 5,0$ értéket kaptunk.

A 14. példa szerinti vegyület ovalbuminra érzékeny tengerimalac in vivo modellen vizsgálva ((c) vizsgálat, 0,2-20 mg/kg) gátolta a tüdő eozinofiliát és a bronchiális hiperreaktivitást.

A leírásban és a következő igénypontokban, ha a szövegkörnyezet alapján másképp nem értelmezhető, a „tartalmaz” kifejezés és ennek különböző változatai egy meghatározott éltérre vagy lépésre, vagy ilyen értékek és lépések csoportjára vonatkozik anélkül, hogy más értékeket vagy lépéseket vagy ilyen értékek vagy lépések csoportját kizárnánk.

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek, a képletben
- R^1 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, 2-6 szénatomos alkenilcsoport, 2-6 szénatomos alkinilcsoport, aril- Y^1 -, heteroaril- Y^1 -, aril-(O)_t-aryl- Y^1 -, aril-(O)_t-heteroaril- Y^1 -, heteroaril-(O)_t-aryl- Y^1 -, heteroaril-(O)_t-heteroaril- Y^1 -, aril-SO₂- Y^1 -, (1-6 szénatomos alkil)-G- Y^1 -, heteroaril-G-aryl- Y^1 -, J¹-SO₂- Y^1 -, R¹⁷O(CO)-(2-6 szénatomos alkenil)- Y^1 -, R¹⁷NHCO- Y^1 -, R¹⁷NHSO₂- Y^1 -, (2-6 szénatomos alkinil)- Y^1 -, (2-6 szénatomos alkenil)- Y^1 -, aril-O- Y^1 -, heteroaril-O- Y^1 -, (1-6 szénatomos alkil)-SO₂- Y^1 -, M- Y^1 -, J¹- Y^1 -, J¹-CO- Y^1 -, aril-CO- Y^1 - vagy (3-8 szénatomos cikloalkil)- Y^1 - vagy (3-8 szénatomos cikloalkenil)- Y^1 - képletű csoport, ahol a 2-6 szénatomos alkinilcsoport és (2-6 szénatomos alkinil)- Y^1 - képletű csoport adott esetben -OR¹⁷ képletű csoporttal szubsztituálva lehet, a 2-6 szénatomos alkenilcsoport adott esetben egy vagy több -COOR¹⁷ képletű csoporttal szubsztituálva lehet, és a cikloalkilcsoport és cikloalkenilcsoport adott esetben egy vagy több hidroxilcsoporttal vagy 1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituálva lehet,
- R^2 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben hidroxilcsoporttal szubsztituálva lehet,
- R^3 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy
- R^1 és R^2 jelentése a kapcsolódó nitrogénatommal együtt J² csoport, ahol a nitrogénatom jelentése X¹ vagy X² csoport,
- t értéke 0 vagy 1,
- X jelentése etiléncsoport vagy CR^eR^f képletű csoport, ahol R^e és R^f jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy R^e és R^f jelentése a kapcsolódó szénatommal együtt 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport,
- R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,
- Z jelentése közvetlen kötés, CO, SO₂, CR¹⁰R⁷(CH₂)_n, (CH₂)_nCR¹⁰R⁷, CHR⁷(CH₂)_nO, CHR⁷(CH₂)_nS, CHR⁷(CH₂)_nOCO, CHR⁷(CH₂)_nCO, COCHR⁷(CH₂)_n vagy SO₂CHR⁷(CH₂)_n képletű csoport,

- R^6 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, 2-6 szénatomos alkenilcsoport, arilcsoport, heteroarilcsoport, aril-(2-6 szénatomos alkenil)-csoport, cianocsoport vagy $-Y^2-J^3$ képletű csoport,
- R^7 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, $CONR^8R^9$ vagy $COO-(1-6$ szénatomos alkil) képletű csoport,
- a és b értéke 1 vagy 2, ahol $a+b$ értéke 2 vagy 3,
- G jelentése $-SO_2-$, $-SO_2NR^{18}-$, $-NR^{18}SO_2-$, $-NR^{18}CO-$, $-CO-$ vagy $-CONR^{18}-$ képletű csoport,
- n értéke 0-4,
- M jelentése 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport vagy 3-8 szénatomos cikloalkenilcsoport, amely monociklusos arilcsoporttal vagy monociklusos heteroarilcsoporttal fúzionálva van,
- J^1 , J^2 és J^3 jelentése egymástól függetlenül (K) képletű csoport, ahol
- X^1 jelentése oxigénatom, NR^{11} vagy kénatom,
- X^2 jelentése CH_2 , oxigénatom, NR^{12} vagy kénatom,
- m^1 értéke 1-3,
- m^2 értéke 1-3, azzal a megszorítással, hogy m^1+m^2 értéke 3-5,
- azzal a további megszorítással, hogy ha X^1 és X^2 jelentése egyidejűleg oxigénatom, NR^{11} , NR^{12} vagy kénatom, akkor m^1 és m^2 értéke legalább 2,
- ahol a (K) csoport adott esetben egy vagy több szubsztituenssel szubsztituálva lehet, ahol a szubsztituens $-Y^3$ -aril, $-Y^3$ -heteroaril, $-Y^3-CO$ -aril, $-CO-(3-8$ szénatomos cikloalkil), $-Y^3-CO$ -heteroaril, 1-6 szénatomos alkilcsoport, $-Y^3-COO-(1-6$ szénatomos alkil), $-Y^3-CO-(1-6$ szénatomos alkil), $-Y^3-W$, $-Y^3-CO-W$, $-Y^3-NR^{15}R^{16}$, $-Y^3-CONR^{15}R^{16}$, hidroxilcsoport, oxocsoport, $-Y^3-SO_2NR^{15}R^{16}$, $-Y^3-SO_2-(1-6$ szénatomos alkil), $-Y^3-SO_2$ -aril, $-Y^3-SO_2$ -heteroaril, $-Y^3-NR^{13}-(1-6$ szénatomos alkil), $-Y^3-NR^{13}SO_2-(1-6$ szénatomos alkil), $-Y^3-NR^{13}-CONR^{15}R^{16}$, $-Y^3-NR^{13}COOR^{14}$ vagy $-Y^3-ONR^{15}R^{16}$ képletű csoport, és amely adott esetben monociklusos arilcsoporttal vagy heteroarilcsoporttal fúzionálva van,
- R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} és R^{14} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport,
- R^{15} és R^{16} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy R^{15} és R^{16} jelentése a kapcsolódó nitrogénatommal együtt morfolinilcsoport, piperidinilcsoport vagy pirrolidinilcsoport,

R^{17} és R^{18} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport,

W jelentése telített vagy telítetlen, nem-aromás 5-7-tagú gyűrű, amely 1-3 heteroatomként nitrogénatomot, oxigénatomot és/vagy kénatomot tartalmaz, és amely adott esetben egy vagy több szubsztituenssel szubsztituálva lehet, ahol a szubsztituens 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom vagy hidroxilcsoport,

Y^1 , Y^2 és Y^3 jelentése egymástól függetlenül közvetlen kötés vagy $-(CH_2)_pCR^cR^d(CH_2)_q-$ képletű csoport, ahol

R^c és R^d jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy R^c és R^d jelentése a kapcsolódó szénatommal együtt 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport,

p és q értéke egymástól függetlenül 0-5, ahol p+q értéke 0-5,

és ezek sói és szolvátjai,

azzal a megszorítással, hogy az (I) általános képletű vegyület eltér az olyan (I)^a általános képletű vegyületektől, ahol

$R^{2'}$ jelentése hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport, előnyösen 1-4 szénatomos alkilcsoport,

$R^{3'}$ jelentése hidrogénatom,

X' jelentése metilencsoport vagy etilencsoport,

a' és b' értéke 1,

$R^{4'}$ és $R^{5'}$ jelentése hidrogénatom,

$-Z'-R^{6'}$ jelentése halogénbenzilcsoport, és

az (I) általános képletű vegyület eltér az olyan (I)^b általános képletű vegyületektől, ahol

$R^{1''}$ jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, (3-6 szénatomos cikloalkil)-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, arilcsoport vagy aril-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, ahol az arilcsoport jelentése előnyösen fenilcsoport vagy naftilcsoport, és ahol az arilcsoport vagy az aril-(1-4 szénatomos alkil)-csoport arilrésze adott esetben szubsztituálva lehet, ahol a szubsztituens halogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 1-6 szénatomos alkokscsoport, 1-6 szénatomos alkokikarbonilcsoport vagy aminocsoport,

$R^{2''}$ jelentése hidrogénatom,

$R^{3''}$ jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport,

X'' jelentése metilencsoport,

a'' és b'' értéke 1,

$R^{4''}$ és $R^{5''}$ jelentése hidrogénatom,

$-Z''-R^{6''}$ jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, aril-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, ahol az arilcsoport előnyösen fenilcsoport vagy naftilcsoport, heteroaril-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, ahol a heteroarilcsoport jelentése előnyösen 2-piridilcsoport, 3-piridilcsoport, 4-piridilcsoport vagy 1H-indol-3-il-csoport, ariloxi-(2-5 szénatomos alkil)-csoport, vagy pirrolidinilkarbonil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, ahol a fenti csoportok arilrésze adott esetben szubsztituálva lehet, ahol a szubsztituens halogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 1-6 szénatomos alkokics csoport, 1-6 szénatomos alkokikarbonilcsoport vagy aminocsoport.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, ahol

R^1 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, 2-6 szénatomos alkenilcsoport, 2-6 szénatomos alkinilcsoport, aril- Y^1 -, heteroaril- Y^1 -, aril-(O) $_t$ -aril- Y^1 -, aril-(O) $_t$ -heteroaril- Y^1 -, heteroaril-(O) $_t$ -aril- Y^1 -, heteroaril-(O) $_t$ -heteroaril- Y^1 -, aril-SO $_2$ - Y^1 -, (1-6 szénatomos alkil)-G- Y^1 -, J ^{1} -SO $_2$ - Y^1 -, R ^{17} O(CO)-(2-6 szénatomos alkenil)- Y^1 -, (2-6 szénatomos alkinil)- Y^1 -, (2-6 szénatomos alkenil)- Y^1 -, aril-O- Y^1 -, heteroaril-O- Y^1 -, (1-6 szénatomos alkil)-SO $_2$ - Y^1 -, M- Y^1 -, J ^{1} - Y^1 -, J ^{1} -CO- Y^1 -, aril-CO- Y^1 - vagy (3-8 szénatomos cikloalkil)- Y^1 - vagy (3-8 szénatomos cikloalkenil)- Y^1 - képletű csoport, ahol a 2-6 szénatomos alkinilcsoport és (2-6 szénatomos alkinil)- Y^1 - képletű csoport adott esetben -OR ^{17} képletű csoporttal szubsztituálva lehet, és a cikloalkilcsoport vagy cikloalkenilcsoport adott esetben egy vagy több hidroxilcsoporttal vagy 1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituálva lehet,

R^2 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport,

J ^{1} , J ^{2} és J ^{3} jelentése egymástól függetlenül (K) képletű csoport, ahol

X ^{1} jelentése oxigénatom, NR ^{11} vagy kénatom,

X ^{2} jelentése CH $_2$, oxigénatom, NR ^{12} vagy kénatom,

m^1 értéke 1-3,

m^2 értéke 1-3, azzal a megszorítással, hogy m^1+m^2 értéke 3-5,

azzal a további megszorítással, hogy ha X ^{1} és X ^{2} jelentése oxigénatom,

NR ^{11} , NR ^{12} vagy kénatom, akkor m^1 és m^2 értéke legalább 2,

ahol a (K) csoport adott esetben egy vagy több szubsztituenssel szubsztituálva lehet, ahol a szubsztituens -Y ^{3} -aril, -Y ^{3} -heteroaril, -Y ^{3} -CO-aril, -Y ^{3} -CO-hetero-

aril, 1-6 szénatomos alkilcsoport, $-Y^3-COO-(1-6 \text{ szénatomos alkil})$, $-Y^3-CO-(1-6 \text{ szénatomos alkil})$, $-Y^3-W$, $-Y^3-CO-W$, $-Y^3-NR^{15}R^{16}$, $-Y^3-CONR^{15}R^{16}$, hidroxilcsoport, oxocsoport, $-Y^3-SO_2NR^{15}R^{16}$, $-Y^3-SO_2-(1-6 \text{ szénatomos alkil})$, $-Y^3-SO_2$ -aril, $-Y^3-SO_2$ -heteroaril, $-Y^3-NR^{13}-(1-6 \text{ szénatomos alkil})$, $-Y^3-NR^{13}SO_2-(1-6 \text{ szénatomos alkil})$, $-Y^3-NR^{13}-CONR^{15}R^{16}$, $-Y^3-NR^{13}COOR^{14}$ vagy $-Y^3-CONR^{15}R^{16}$ képletű csoport, és amely adott esetben monociklusos arilcsoporttal vagy heteroarilcsoporttal fúzionálva van.

3. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol

R^1 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, 2-6 szénatomos alkenilcsoport, 2-6 szénatomos alkinilcsoport, aril- Y^1 -, heteroaril- Y^1 -, aril-(O)_t-aril- Y^1 -, aril-(O)_t-heteroaril- Y^1 -, heteroaril-(O)_t-aril- Y^1 -, heteroaril-(O)_t-heteroaril- Y^1 -, (2-6 szénatomos alkenil)- Y^1 -, aril-O- Y^1 -, heteroaril-O- Y^1 -, (1-6 szénatomos alkil)- SO_2 - Y^1 -, M- Y^1 -, $-Y^1-J^1$, $-Y^1-CO-J^1$ vagy (3-8 szénatomos cikloalkil)- Y^1 - vagy (3-8 szénatomos cikloalkenil)- Y^1 - képletű csoport, ahol a cikloalkilcsoport és cikloalkenilcsoport adott esetben egy vagy több hidroxilcsoporttal vagy 1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituálva lehet,

R^2 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport,

Z jelentése közvetlen kötés, CO, $CR^{10}R^7(CH_2)_n$, $CHR^7(CH_2)_nO$, $CHR^7(CH_2)_nS$, $CHR^7(CH_2)_nOCO$ vagy $CHR^7(CH_2)_nCO$ képletű csoport,

J^1 , J^2 és J^3 jelentése egymástól függetlenül (K) képletű csoport, ahol

X^1 jelentése oxigénatom, nitrogénatom, NR^{11} vagy kénatom,

X^2 jelentése CH_2 , oxigénatom, nitrogénatom, NR^{12} vagy kénatom,

m^1 értéke 1-3,

m^2 értéke 1-3, azzal a megszorítással, hogy m^1+m^2 értéke 3-5,

azzal a további megszorítással, hogy ha X^1 és X^2 jelentése oxigénatom, nitrogénatom, NR^{12} vagy kénatom, akkor m^1 és m^2 értéke legalább 2,

ahol a (K) csoport adott esetben egy vagy több szubsztituenssel szubsztituálva lehet, ahol a szubsztituens $-Y^3$ -aril, $-Y^3$ -heteroaril, $-Y^3-CO$ -aril, $-Y^3-CO$ -heteroaril, 1-6 szénatomos alkilcsoport, $-Y^3-COO-(1-6 \text{ szénatomos alkil})$, $-Y^3-CO-(1-6 \text{ szénatomos alkil})$, $-Y^3-W$, $-Y^3-CO-W$, $-Y^3-NR^{15}R^{16}$, $-Y^3-CONR^{15}R^{16}$, hidroxilcsoport, oxocsoport, $-Y^3-SO_2NR^{15}R^{16}$, $-Y^3-SO_2-(1-6 \text{ szénatomos alkil})$, $-Y^3-SO_2$ -aril, $-Y^3-SO_2$ -heteroaril, $-Y^3-NR^{13}-(1-6 \text{ szénatomos alkil})$, $-Y^3-NR^{13}SO_2-(1-6 \text{ szénatomos alkil})$, $-Y^3-NR^{13}-CONR^{15}R^{16}$, $-Y^3-NR^{13}COOR^{14}$ vagy $-Y^3-$

$\text{OCONR}^{15}\text{R}^{16}$ képletű csoport, és amely adott esetben monociklusos aril-csoporttal vagy heteroarilcsoporttal fúzionálva van.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek, ahol R^1 jelentése aril- Y^1 - vagy heteroaril- Y^1 - képletű csoport.

5. A 4. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, ahol R^1 jelentése adott esetben szubsztituált fenil- Y^1 - vagy tetrazolil- Y^1 - képletű csoport.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek, ahol Y^1 jelentése $-\text{CH}_2-$ képletű csoport.

7. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, ahol X jelentése metiléncsoport.

8. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, ahol a és b értéke 1.

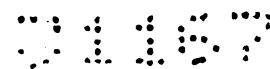
9. Az 1. vagy 3. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, ahol Z jelentése CO , $\text{CHR}^7(\text{CH}_2)_n$, $\text{CHR}^7(\text{CH}_2)_n\text{O}$, $\text{CHR}^7(\text{CH}_2)_n\text{S}$, $\text{CHR}^7(\text{CH}_2)_n\text{OCO}$ vagy $\text{CHR}^7(\text{CH}_2)_n\text{CO}$ képletű csoport.

10. A 9. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, ahol Z jelentése CH_2 .

11. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, ahol R^6 jelentése fenilcsoport, amely adott esetben egy vagy több halogénatommal szubsztituálva van.

12. A 11. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, ahol R^6 jelentése 3,4-diklórfenilcsoport.

13. Az 1-12. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek közé tartozó 1-189. példa szerinti vegyületek vagy ezek sói vagy szolvátjai.



14. A 13. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek közé tartozó 4-
({{{((2S)-4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-amino)-karbonil]-amino}-metil)-benz-
amid vagy ennek sói vagy szolvátjai.

15. A 13. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek közé tartozó N-
{{{((2S)-4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-N'-[(2-metil-2H-tetraazol-5-il)-metil]-kar-
bamid és ennek sói vagy szolvátjai.

16. A 13. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek közé tartozó 4-
({{{((2S)-4-(3,4-diklórbenzil)-morfolin-2-il]-metil}-amino)-karbonil]-amino}-metil)-N-me-
tilbenzamid vagy ennek sói és szolvátjai.

17. Gyógyszerkészítmény, amely 1-16. igénypontok bármelyike szerinti (I) ál-
talános képletű vegyületet vagy ennek farmakológiailag alkalmazható sóját vagy
szolvátját tartalmazza egy vagy több gyógyszerészeti hordozóanyag mellett.

18. Az 1-16. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek
vagy ezek farmakológiailag alkalmazható sói vagy szolvátjai gyógyszerként történő
alkalmazásra.

19. Az 1-16. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek
vagy ezek farmakológiailag alkalmazható sói vagy szolvátjai alkalmazása gyulladás-
os betegségek kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.

20. Eljárás gyulladásos betegségek, például asztma kezelésére vagy megelő-
zésére, melynek során a betegnek hatékony mennyiségben 1-16. igénypontok bár-
melyike szerinti (I) általános képletű vegyületet vagy ennek farmakológiailag alkal-
mazható sóját vagy szolvátját adagoljuk.

21. Eljárás az 1-16. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű ve-
gyületek előállítására, **azzal jellemezve, hogy**

(a) egy (II) általános képletű vegyületet, a képletben
 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X, a és b jelentése az 1. igénypontban megadott,

vagy ennek védett származékát L^1-Z-R^6 általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, ahol

Z és R^6 jelentése az 1. igénypontban megadott,

L^1 jelentése lehasadó csoport, vagy

(b) R^2 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállításához egy (III) általános képletű vegyületet, a képletben

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , Z, X, a és b jelentése az 1. igénypontban megadott,

vagy ennek védett származékát $R^1-N=C=O$ általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, ahol

R^1 jelentése az 1. igénypontban megadott, vagy

(c) egy (IV) általános képletű vegyületet, a képletben

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , Z, X, a és b jelentése az 1. igénypontban megadott,

L^2 jelentése lehasadó csoport,

vagy ennek védett származékát egy (V) általános képletű vegyülettel vagy ennek védett származékával reagáltatjuk, ahol

R^1 és R^2 jelentése az 1. igénypontban megadott, vagy

(d) egy (VI) általános képletű vegyületet, a képletben

R^1 és R^2 jelentése az 1. igénypontban megadott,

L^3 jelentése lehasadó csoport,

vagy ennek védett származékát (III) általános képletű vegyülettel vagy ennek védett származékával reagáltatjuk, vagy

(e) védett (I) általános képletű vegyületről a védőcsoportot eltávolítjuk, vagy

(f) az (I) általános képletű vegyületen belső konverziót végzünk.

22. Eljárás az 1-16. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek előállítására, **azzal jellemezve, hogy**

(g) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállításához, ahol R^1 és R^2 jelentése a kapcsolódó nitrogénatommal együtt J^2 csoport, ahol a nitrogénatom jelentése X^1 vagy X^2 , a (IV) általános képletű vegyületet vagy ennek védett származékát J^2H képletű vegyülettel reagáltatjuk, azzal a megszorítással, hogy a J^2H képletű vegyület szabad $-NH$ csoportot tartalmaz, vagy

(h) Z helyén $CR^{10}R^7(CH_2)_n$ képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol

R^{10} jelentése hidrogénatom,

a (II) általános képletű vegyületet vagy annak védett származékát $R^7CO(CH_2)_nR^6$ képletű vegyülettel reagáltatjuk, majd a kapott imin-származékot redukáljuk, vagy

(i) R^2 helyén (1-6 szénatomos alkil)-G- Y^1 - képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol
G jelentése $-NR^{18}CO-$ képletű csoport,
egy (VII) általános képletű vegyületet, ahol
 $R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, Y^1, X, Z, a$ és b jelentése az 1. igénypontban megadott, vagy ennek védett származékát egy (1-6 szénatomos alkil)- NHR^{18} képletű vegyülettel reagáltatjuk.

23. (II) általános képletű vegyületek, a képletben
 R^2, R^3, R^4, R^5, X, a és b jelentése az 1. igénypontban megadott, vagy ennek védett származéka vagy ezek sói vagy szolvátjai.

24. (IV) általános képletű vegyületek, a képletben
 $R^3, R^4, R^5, R^6, Z, X, a$ és b jelentése az 1. igénypontban megadott,
 L^2 jelentése lehasadó csoport,
vagy ennek védett származéka vagy ezek sói vagy szolvátjai.

25. (VII) általános képletű vegyületek, a képletben
 $R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, Y^1, X, Z, a$ és b jelentése az 1. igénypontban megadott, vagy ezek védett származékai vagy ezek sói vagy szolvátjai.

A meghatalmazott:

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
10.


Schläfer László

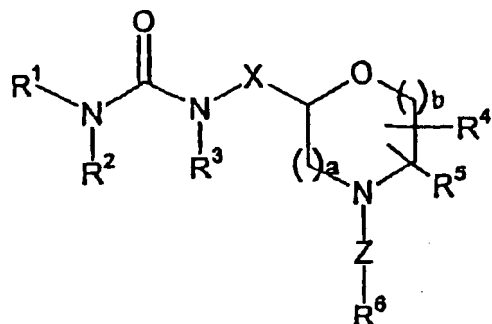
szabadalmi ügyvivő

átvett a szerzőtől

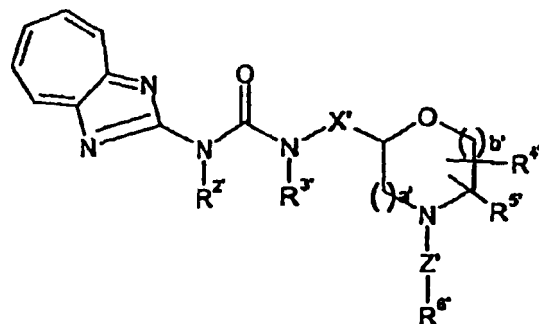
2000. 11. 18.

MR

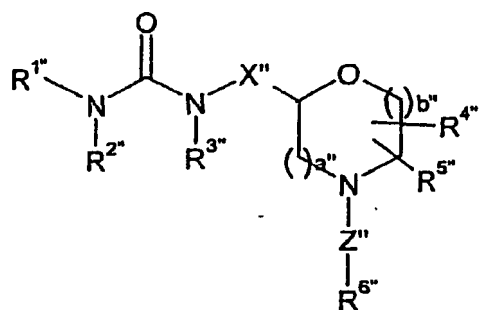
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



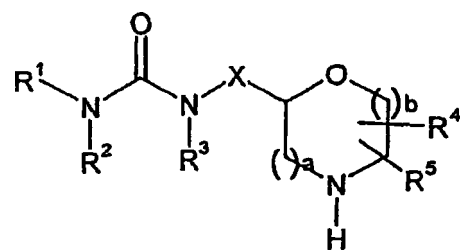
(I)



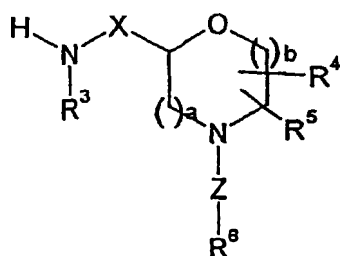
(I)'



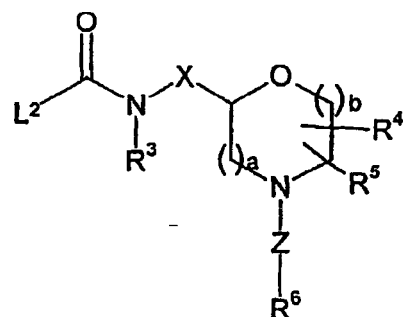
(I)''



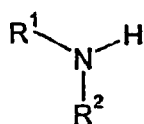
(II)



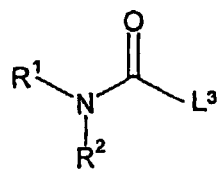
(III)



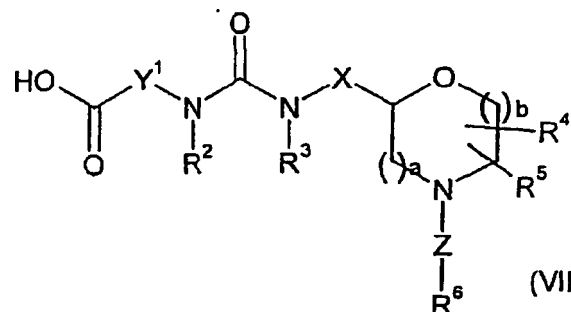
(IV)



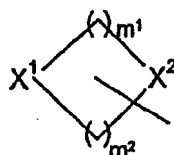
(V)



(VI)



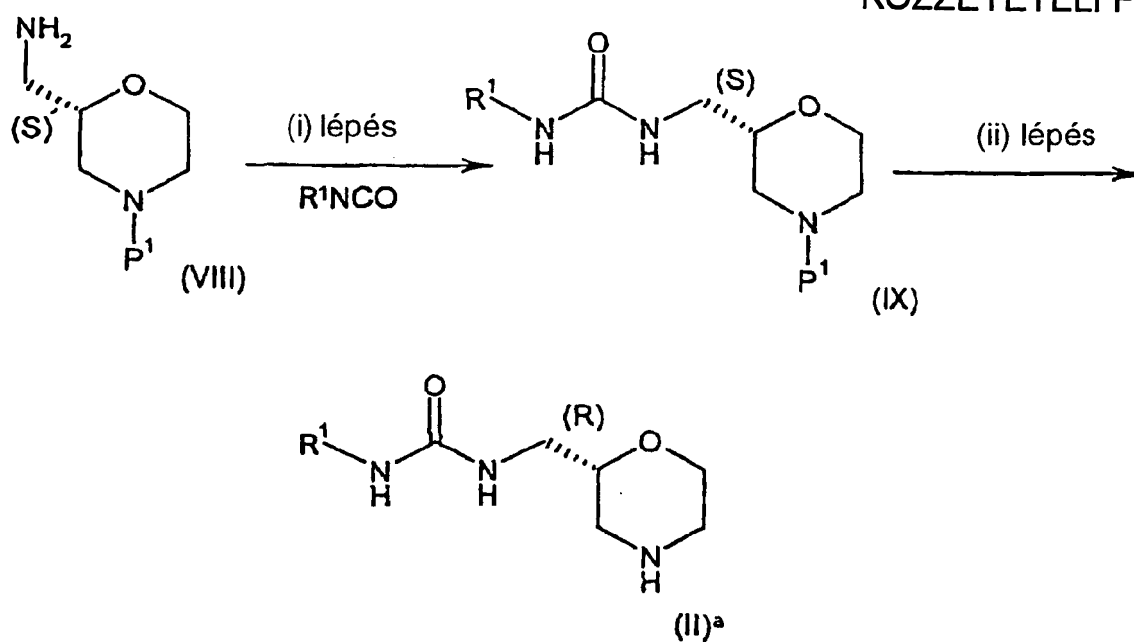
(VII)



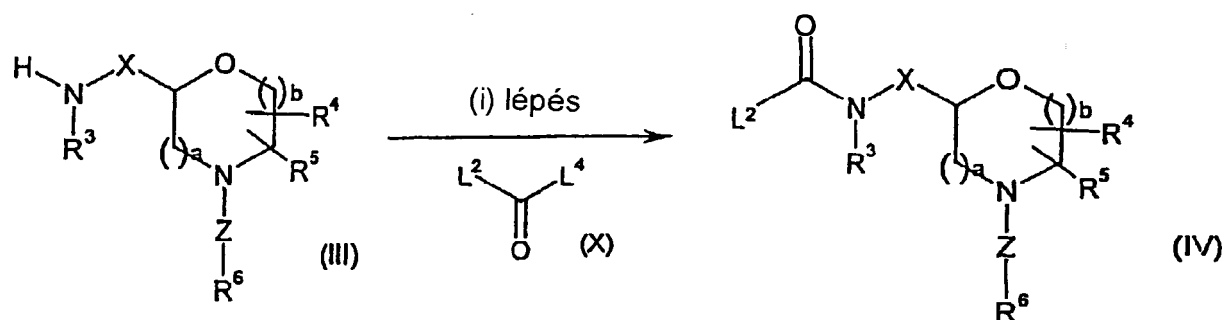
(K)

A) reakcióvázlat

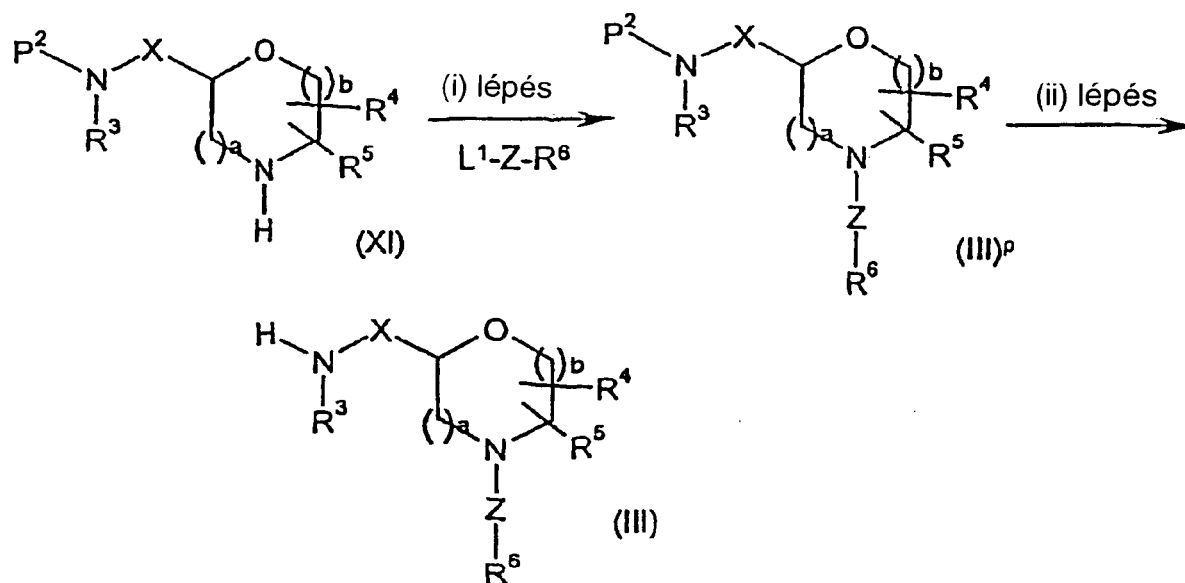
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁN



B) reakcióvázlat

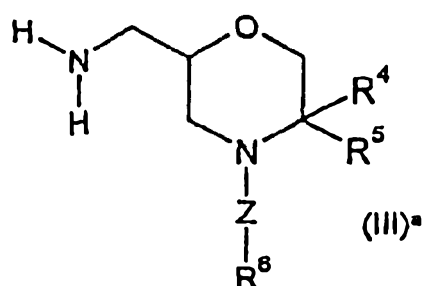
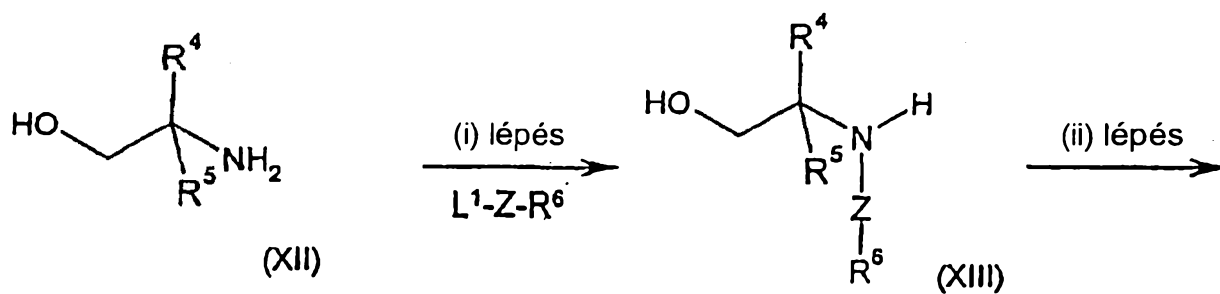


C) reakcióvázlat

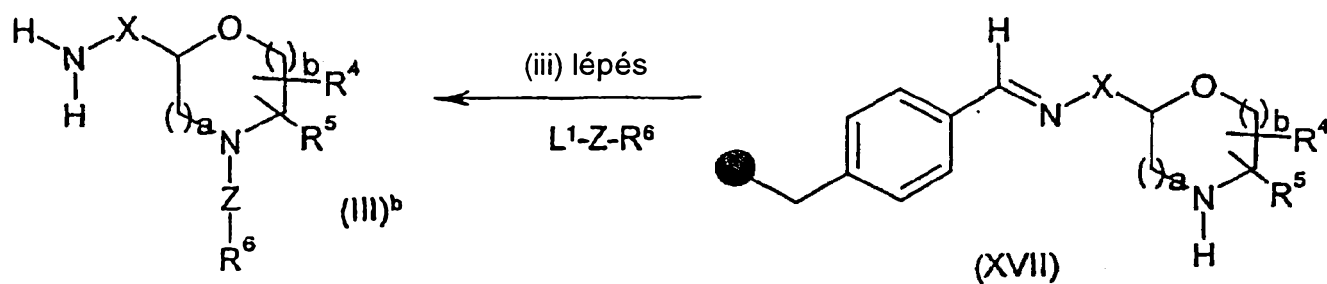
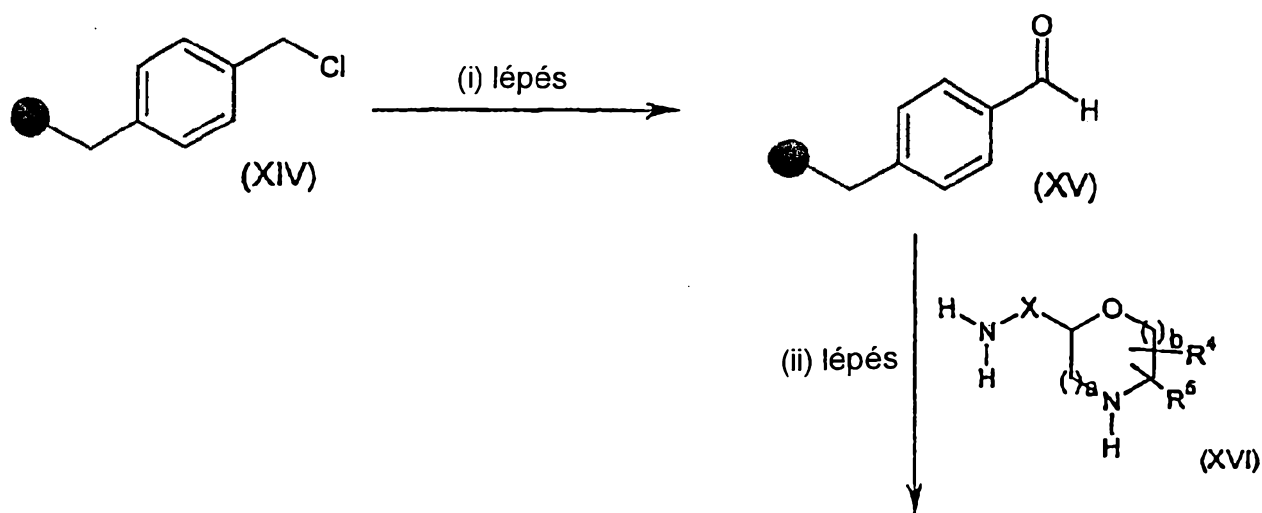


D) reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



E) reakcióvázlat



F) reakcióvázlat

