

K I V O N A T

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Biciklusos ciklohexil-amin-származékok és ezeket tartalmazó, NMDA receptor antagonistaként adható gyógyászati készítmények

A találmány tárgyát az (I) általános képletű szubsztituált biciklusos ciklohexil-amin-származékok, valamint ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények képezik.

A találmány szerinti készítmények az N-metil-D-aszpartát receptor altípusok szelektív blokkolására jól reagáló olyan rendellenességek kezelésére adhatók, mint például sztrók, agyi ischemia, trauma, hipoglicémia, ~~neurodegeneratív rendellenességek~~, szorongás, migrénes fejfájás, opioid tolerancia vagy elvonási tünetek, krónikus fájdalom vagy vizelet inkontinencia, ahol a készítmények gyógyászatilag hatásos mennyiségben legalább egy 1., 7. vagy 3. igénypont szerinti vegyületet, valamint ~~gyógyászatilag megfelelő vivőanyagot vagy hígítószer~~ tartalmaznak.

Az (I) általános képletben a szubsztituensek jelentése igen sokféle lehet, így például

Ar ^{többször közt} jelentése például adott esetben szubsztituált arilcsoport vagy heteroarilcsoport, ahol a heteroaril gyűrű 5-14 atomból áll, amelyek közül 1-2 heteroatomot képez N, O és S közül választva,

Z ^{az 1. igénypont szerinti} jelentése (a), (b), (c), (d), (e), (f) vagy (g) képletű vagy általános képletű csoportok, ahol a képletekben

V  jelentése $-(CH_2)_n-$, $-C-$, $-S(O)-$ vagy $-S(O)_2-$,

~~W jelentése például $-(CH_2)_n$, $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-O-$, $-S-$, $-C\equiv C-$ (E) vagy~~

~~(Z) $-\text{CH}(R_1)=\text{CH}(R_2)-$ csoport;~~

~~d értéke 0, 1 vagy 2;~~

~~n értéke 1-6-ig terjedő egész szám;~~

~~q értéke 0-6-ig terjedő egész szám;~~

~~R_1 és R_2 jelentése például alkil-, -OH, hidoxi-alkil-, amino-alkil-, aralkil- vagy $-N(R_4)R_5$,~~

~~ahol R_4 és R_5 jelentése például alkil-, aralkil-, heteroaril-, heteroaralkil-, amino-alkil-,~~

~~hidroxi-alkil- vagy tioalkil-csoport;~~

~~R jelentése például alkilcsoport, $-\overset{\overset{ed}{C}}{O}R_6$, $-\overset{\overset{ed}{C}}{O}OR_6$, $-\overset{\overset{ed}{C}}{O}NHR_6$, -alkil-~~

~~$-\overset{\overset{ed}{C}}{O}NH_2$, aralkil-, -alkil-, hidoxi-alkil-, amino-alkil-, amino-(hidoxi)-alkil-, karboxi-alkil-,~~

~~heteroaralkil-, alkenil-alkil- vagy -OH csoport; ahol R_6 jelentése alkil- vagy aralkilcsoport;~~

X jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy elektronvonzó csoport;

$-\overset{\overset{ed}{C}}{O}-NH-N=C(OH)-$,

-E-Y- jelentése $-\text{CH}=\text{CH}-N(H)-$, $-(CH_2)_2-N(H)-$, $-\text{CH}=\text{N}-N(H)-$, $-\overset{\overset{ed}{C}}{O}-CH_2N(H)-$, $-\text{CH}_2-$

$\overset{\overset{ed}{C}}{O}-N(H)-$, $-\text{CH}_2-\overset{\overset{ed}{S}}{O}-N(H)-$, $-\text{CH}_2\overset{\overset{ed}{S}}{O}_2-N(H)-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{OH})-$, $-(CH_2)_2-\text{CH}(\text{OH})-$,

$-\overset{\overset{ed}{C}}{O}-CH_2\overset{\overset{ed}{C}}{O}-$, $-\overset{\overset{ed}{C}}{O}-NH-\overset{\overset{ed}{C}}{O}-$, $-N=\text{CH}-N(H)-$, $-N(H)-\overset{\overset{ed}{C}}{O}-N(H)-$, $-O-\overset{\overset{ed}{C}}{O}-NH-$,

$-\overset{\overset{ed}{S}}{C}(\text{O})-NH-$, $-O-N=\text{CH}(\text{OH})-$, $-\overset{\overset{ed}{S}}{N}=\text{CH}(\text{OH})-$, $-N=N-N(H)-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{C}(\text{OH})-$,

$-(CH_2)_3-\text{CH}(\text{OH})-$, $-(CH_2)_2-\overset{\overset{ed}{S}}{O}-N(H)-$, $-(CH_2)_2-\overset{\overset{ed}{S}}{O}_2-N(H)-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\overset{\overset{ed}{C}}{O}-N(H)-$,

$-\overset{\overset{ed}{C}}{O}-NH-N=\text{C}(\text{OH})-$, $-\text{CH}=\text{N}-NH-\overset{\overset{ed}{C}}{O}-$, $-\text{CH}=\text{N}(\text{O})-N=\text{C}(\text{OH})-$, $-N(H)-\overset{\overset{ed}{C}}{O}-N(H)-\overset{\overset{ed}{C}}{O}-$,

$-N=\text{CH}-\overset{\overset{ed}{C}}{O}-NH-$, $-O-CH_2-\overset{\overset{ed}{C}}{O}-NH-$, $-\overset{\overset{ed}{S}}{C}-CH_2-\overset{\overset{ed}{C}}{O}-NH-$ és

$-N(H)-\overset{\overset{ed}{C}}{O}-\overset{\overset{ed}{C}}{O}-N(H)-$ csoport közül választott;

- jelentése egyes vagy kettős vegyértékkötés; továbbá
- * jelentése cisz- vagy transz szerkezet vagy ezek elegye.

zöldes apra (1)

zöldes apra

A2

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Biciklusos ciklohexil-amin-származékok és ezeket tartalmazó, NMDA receptor antagonistaként adható gyógyászati készítmények

A találmány tárgyát szubsztituált biciklusos ciklohexil-amin-származékok képezik amelyek N-metil-D-aszpartát antagonistaként (NMDA) alkalmazhatók.

A postsynaptikus neuronokon lévő NMDA receptorcsatorna komplexek túlzott mértékű izgatása (ami a synaptosomákból túlzott mértékű glutaminsav kibocsátás és a synaptosomákból és gliásejtekből glutaminsav felszabadulás hatására következik be) az idegsejtekbe fokozott mértékű kalciumion beáramlást eredményez, ami ezek pusztulásához vezet. Feltételezik, hogy ez a jelenség következik be ischemiás vagy hypoxiás körülmények között, így sztrók, hipoglicémia, szívleállás és fizikai trauma nyomán. Egy NMDA receptor antagonisták alkalmazása ilyen esetben gyógyászatiilag hatásos lehet, minthogy az ischemiás vagy hypoxiás állapot nyomán fellépő központi idegrendszer károsodást képes minimalizálni. Az NMDA receptorcsatorna komplex legalább három kötő doménnel rendelkezik, ideértve a glutaminsav (vagy NMDA) felismerési helyet, egy csatornablokkoló kötőhelyet, valamint egy sztrichninnel szemben érzéketlen glicinkötés típusút. Fiziológiai szempontból a fenti három hely közül legalább az egyiknek a blokkolása azt eredményezi, hogy megszűnik az NMDA receptor által működtetett csatorna nyitás, ami megakadályozza a kalciumionok beáramlását [Nagata R. és munkatársa, J. Med. Chem., 37, 3956-3968 (1994)].

Az NMDA receptorcsatorna komplexeknek neurotranszmitterek által történő túlzott mértékű izgatása a felelős azért, hogy az agyér rendellenességeknél neuronok

pusztulnak el; az agyér rendellenességek közül említjük meg az agyi ischemiát vagy agyi infarktust, ami számos különböző állapotnál lép fel, így tromboembóliánál vagy vérzéses sztróknál, agyérgörcsnél, a hipoglicémia, szívleállás, epileptikus állapot, születés körüli fulladás, oxigénhiány, mint a csaknem megfulladás állapotánál, tüdősebészeti beavatkozás és agyi trauma eseteinél, lupinuszmergezésnél, Alzheimer-betegségnél és Huntington-kórnál lépnek fel. Ezen állapotok kezelésére célszerű olyan szereket alkalmazni, amelyek a fentiekben körvonalazott receptorok antagonistáiként viselkednek, így módon kezelni lehet az izomsorvadásos laterális sclerosist (ALS), skizofréniát, Parkinson-kórt, epilepsziát, szorongásos állapotokat, fájdalmat és kábítószer függést (lásd a WO 94/26747 számú nemzetközi közrebocsátási iratot, közzététel időpontja: 1994. november 24., Watjen és munkatársai, PCT/EPO 94/01492 bejelentés számú).

Az L-glutaminsav, L-aszparaginsav és egyéb rokon aminosavak képesek az idegrendszer neuronjait aktiválni, és ezáltal az emlősök központi idegrendszerében lévő izgató neuronok nagy többségét működésre készíteni. A glutaminsav által mediált neurotranszmisszió befolyásolását a neurológiai és pszichiátriai betegségek kezelésénél kedvező megoldásnak tekintik (WO 94/26746, közzététel időpontja: 1994. november 24., Jacobsen és munkatársai).

Az NMDA receptorokat blokkoló aminosav receptor antagonistákat eredményesen alkalmazzák különböző rendellenességek kezelésére. Az NMDA receptorok részt vesznek az izgatás által előidézett toxicitás jelenségének kialakulásában, ami számos neurológiai rendellenességnél a betegség alakulását döntő mértékben befolyásolja. Az NMDA receptor blokkolására kedvezően reagáló betegségek közül említjük meg az akut agyi ischemiát (sztrók vagy agyi trauma), izomgörcsöt, görcsös rendellenességeket, neuropátiás fájdalmat és szorongást, ezen kívül a fent említett toxicitás a krónikus

neurodegeneratív rendellenességeknél, mint a Parkinson-kórnál előidéző tényező is lehet [Klockgether T., Turski L., *Ann. Neurol.*, 34, 585-59 (1993)] az NMDA receptorok blokádjával befolyásolható az immunhiány vírussal (HIV) kapcsolatos neuron sérülés, az izomsorvadásos laterális sclerosis (ALS), az Alzheimer betegség [Francis P. T., Sims N. R., Procter A. W., Bowen D. M., *J. Neurochem.*, 60(5), 1589-1604 (1993)], valamint a Huntingon betegség [lásd: Lipton S., *TINS*, 16(12), 527-532 (1993); Lipton S. A., Rosenberg P. A., *New Eng. J. Med.*, 330(9), 613-622 (1994); továbbá Bigge C. F., *Biochem. Pharmacol.*, 45, 1547-1561 (1993); valamint az ezen közleményekben szereplő referenciák]. Az NMDA receptor antagonisták alkalmazhatók az ópiát analgetikumokkal szemben fellépő tolerancia kialakulásának gátlására, valamint a kábítószer függő személyeknél az elvonási szimptómák enyhítésére (488,959A számú európai szabadalmi bejelentés).

A természetben előforduló NMDA receptorok számos tulajdonsága felismerhető a rekombináns homomer NR1 receptoroknál. Ezen tulajdonságokat az NR2 alegységek befolyásolják. A *Xenopus* oocitákban expresszált rekombináns NMDA receptorokat feszültség vizsgálattal tanulmányozták és azt találták, hogy NMDA receptor alegységek expresszálása volt észlelhető. Elektrofiziológiai vizsgálatokkal tanulmányozták azon vegyületek hatását, amelyek a *Xenopus* oocitákban expresszált NMDA receptorokra fejtettek ki hatást. E vegyületeket négy alegység-kombinációban tanulmányozták klónozott patkány NMDA receptorokat alkalmazva, amely receptorok a három feltételezett NMDA receptor altípusnak felelnek meg [Moriyoshi és munkatársai, *Nature*, 354, 31-37 (1991); Monyer és munkatársai, *Science*, 256, 1217-1221 (1992); Kutsuwada és munkatársai, *Nature*, 358, 36-41 (1991); Sugihara és munkatársai, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 185, 826-832 (1992)].

Az első NMDA receptor alegységet, az NMDAR1-t (NR1), a Nakanishi laboratóriumban tanulmányozták 1991-ben, amikor az NMDA receptor szerkezetére igyekeztek fényt deríteni [lásd Moriyoshi és munkatársai fenti közleményét (1991)]. Számos egyéb szerkezetileg közelálló alegység (NMDAR2A - NMDAR2D) vesz részt az NR1-gyel együtt a receptor ioncsatorna komplex funkcióinak kifejtésében [Annu. Rev. Neurosci., 17, 31-108 (1994)]. Az NMDA receptorok heterogenitásából arra lehet következtetni, hogy az altípusokkal szemben szelektív szerek feltehetően gyógyászatilag eredményesen hasznosíthatók.

A találmány összefoglalása

A leírásban (I) általános képletű szubsztituált biciklusos ciklohexil-amin-származékokat, valamint ezek gyógyászatilag megfelelő sóit mutatjuk be, ahol a képletben

Ar jelentése adott esetben 1-3-szorosan szubsztituált arilcsoport vagy adott esetben 1-3-szorosan szubsztituált heteroarilcsoport, ahol a heteroaril gyűrű 5-14 atomból áll, amelyek közül 1-2 heteroatomot képez N, O és S közül választva, és ahol a szubsztituensek választhatók F, Cl, Br, I, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -NO₂, -OCH₃, -OC(O)CH₃, -CF₃, -OCH₂CH₂OH, -NHC(O)CH₃, -NHCH₃ vagy -N(CH₃)₂ közül;

Z jelentése (a), (b), (c), (d), (e), (f) vagy (g) képletű vagy általános képletű csoportok, ahol a képletekben

V jelentése $-(CH_2)_n-$, $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-$, $-S(O)-$ vagy $-S(O)_2-$,

W jelentése $-(CH_2)_n-$, $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-O-$, $-S-$, $-C\equiv C-$ szembenálló (E) vagy együttálló (Z) $-CH(R_1)=CH(R_2)-$ csoport,

d értéke 0, 1 vagy 2;

n értéke 1-6-ig terjedő egész szám;

q értéke 0-6-ig terjedő egész szám;

R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, -OH, hidroxil-alkil-, amino-

-alkil-, aralkil- vagy $-N(R_4)(R_5)$, ahol R_4 és R_5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, aralkil-, heteroaril-, heteroaralkil-, amino-alkil-, hidroxil-alkil- vagy tioalkil-

-csoport;

R jelentése hidrogénatom, alkilcsoport, $-C(O)R_6$, $-C(O)OR_6$, $-C(O)NHR_6$, -alkil- $-C(O)NH_2$, aralkil-, (3-7 szénatomos cikloalkil)-alkil-, hidroxil-alkil-, amino-alkil-, amino-(hidroxil)-alkil-, karboxil-alkil-, heteroaralkil-, alkenil-alkil- vagy -OH csoport, ahol R_6 jelentése alkil- vagy aralkilcsoport;

X jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy elektronvonzó (elektronvisszatartó) csoport;

-E-Y- jelentése

$-CH=CH-N(H)-$,

$-(CH_2)_2-N(H)-$,

$-CH=N-N(H)-$,

$-C(O)-CH_2N(H)-$,

$-CH_2-C(O)-N(H)-$,

$-CH_2-S(O)-N(H)-$,

-CH₂-S(O)₂-N(H)-,
-CH=CH-CH(OH)-,
-(CH₂)₂-CH(OH)-,
-C(O)-CH₂C(O)-,
-C(O)-NH-C(O)-,
-N=CH-N(H)-,
-N(H)-C(O)-N(H)-,
-O-C(O)-NH-,
-S-C(O)-NH-,
-O-N=CH(OH)-,
-S-N=CH(OH)-,
-N=N-N(H)-,
-CH=CH-CH=C(OH)-,
-(CH₂)₃-CH(OH)-,
-(CH₂)₂-S(O)-N(H)-,
-(CH₂)₂-S(O)₂-N(H)-,
-CH=CH-C(O)-N(H)-,
-C(O)-NH-N=C(OH)-,
-CH=N-NH-C(O)-,
-CH=N(O)-N=C(OH)-,
-N(H)-C(O)-N(H)-C(O),,
-N=CH-C(O)-NH-,
-O-CH₂-(O)-NH-,
-S-CH₂-(O)-NH- vagy

-N(H)-C(O)-C(O)-N(H)- csoport közül választott,

--- jelentése egyes vagy kettős vegyértékkötés; továbbá

* jelentése cisz- vagy transz szerkezet vagy ezek elegye.

A találmány tárgyát képezik a (II) általános képletű vegyületek, valamint ezek gyógyászatilag megfelelő sói is, ahol a képletben

Ar, R, X, d és -E-Y- jelentése a fentiekben megadottal azonos;

T jelentése (h) vagy (i) általános képletű csoport, ahol a képletekben

U jelentése $-\text{CH}_2-$, $-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-$, $-\text{S}(\text{O})-$ vagy $-\text{S}(\text{O})_2-$,

A jelentése CH_2- , $-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-$, $-\text{S}(\text{O})-$ vagy $-\text{S}(\text{O})_2-$,

t értéke 1, 2 vagy 3;

R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, -OH, hidroxil-alkil-, amino-alkil-, tio-alkil-, aril-, aralkil-, heteroaril-, heteroaralkil-, guanidinil-, (amino-karbonil)-alkil-, karboxi-alkil-, (metil-tio)-alkil- vagy $-\text{N}(\text{R}_4)(\text{R}_5)$ képletű csoport, ahol R_4 és R_5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, aralkil-, heteroaril-, heteroaralkil-, ureido-alkil-, amino-alkil-, hidroxil-alkil- vagy tio-alkil-csoport közül választott;

R_3 jelentése hidrogénatom, alkil-, OH vagy arilcsoport;

R jelentése hidrogénatom, alkilcsoport, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_6$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_6$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}_6$, alkil- $-\text{CO}_2\text{NH}_2$, aralkil-, hidroxil-alkil-, (3-7 szénatomos cikloalkil)-alkil-, amino-alkil-, amino-

-(hidroxi)-alkil-, karboxi-alkil-, heteroaralkil-, alkenil-alkil- vagy -OH csoport, ahol R_6 jelentése alkil- vagy aralkilcsoport;

X jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy elektronvonzó csoport;

-- jelentése egyes vagy kettős vegyértékkötés; továbbá

* jelentése cisz- vagy transz szerkezet vagy ezek elegye.

A találmány tárgyát képezik a (III) általános képletű vegyületek, ahol a képletben a szubsztituensek jelentése a fentiekben megadottal azonos.

A találmány tárgyát képezik gyógyászati készítmények is, amelyek eredményesen adhatók az N-metil-D-aszpartát receptor altípusok szelektív blokkolására jól reagáló betegségek kezelésére, a gyógyászati készítményekben (I), (II) vagy (III) általános képletű vegyületek és ezek gyógyászatilag megfelelő sói vannak jelen; adott esetben betegségként kezelhető sztrók, agyi ischemia, trauma, hipoglicémia, neurodegeneratív rendellenességek, szorongásos állapot, depresszió, migrénes fejfájás, görcsös állapotok, az aminoglikozid antibiotikumokkal végzett kezelés nyomán fellépő halláselvesztés, pszichózis, glaukoma, CMV retinitis, opioid tolerancia és az elvonás nyomán fellépő tünetek, krónikus fájdalom vagy vizelet inkontinencia.

A találmány tárgyát képezi ezen kívül eljárás is olyan rendellenességek kezelésére, amelyek jól válaszolnak az N-metil-D-aszpartát receptor altípusok szelektív blokkjára emlősöknél, amikor is az emlősnek, aki valamely fenti betegségében szenved, dózisegység alakjában legalább egy (I), (II) vagy (III) általános képletű vegyületet vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sóját adjuk.

A találmány részletes ismertetése

A találmány tárgyát (I) általános képletű szubsztituált biciklusos ciklohexil-amin-származékok és ezek gyógyászatilag megfelelő sói képezik, ahol a képletben

Ar jelentése adott esetben 1-3-szorosan szubsztituált arilcsoport vagy adott esetben 1-3-szorosan szubsztituált heteroarilcsoport, ahol a heteroaril gyűrű 5-14 atomból áll, amelyek közül 1-2 heteroatomot képez N, O és S közül választva, és ahol a szubsztituensek választhatók F, Cl, Br, I, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -NO₂, -OCH₃, -OC(O)CH₃, -CF₃, -OCH₂CH₂OH, -NHC(O)CH₃, -NHCH₃ vagy -N(CH₃)₂ közül;

Z jelentése (a), (b), (c), (d), (e), (f) vagy (g) képletű vagy általános képletű csoportok, ahol a képletekben

V jelentése $-(CH_2)_n-$, $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-$, $-S(O)-$ vagy $-S(O)_2-$,

W jelentése $-(CH_2)_n-$, $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-O-$, $-S-$, $-C\equiv C-$ szembenálló (E) vagy együtt álló (Z), $-\text{CH}(R_1)=\text{CH}(R^2)-$,

d értéke 0, 1 vagy 2;

n értéke 1-6-ig terjedő egész szám;

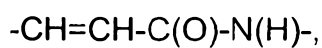
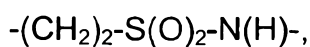
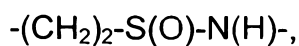
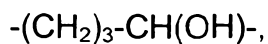
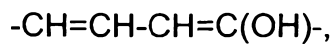
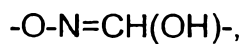
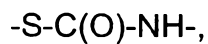
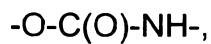
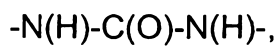
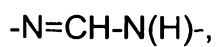
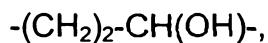
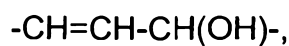
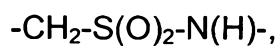
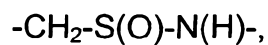
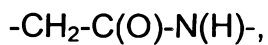
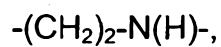
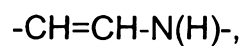
q értéke 0-6-ig terjedő egész szám;

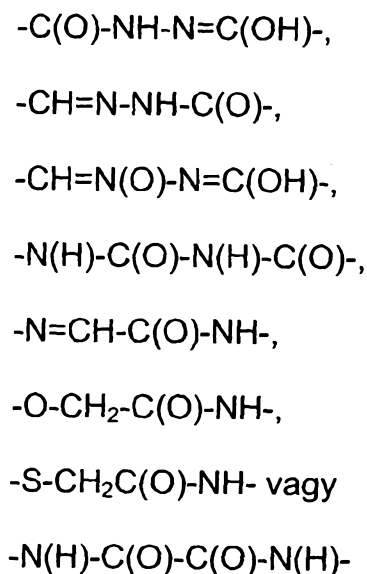
R₁ és R₂ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, -OH, hidroxil-alkil-, amino-alkil-, aralkil- vagy -N(R₄)(R₅), ahol R₄ és R₅ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, aralkil-, heteroaril-, heteroaralkil-, amino-alkil-, hidroxil-alkil- vagy tioalkil-csoport;

R jelentése hidrogénatom, alkilcsoport, -C(O)R₆, -C(O)OR₆, -C(O)NHR₆, -alkil-, -C(O)NH₂, aralkil-, (3-7 szénatomos cikloalkil)-alkil-, hidroxil-alkil-, amino-alkil-, amino-(hidroxil)-alkil-, karboxil-alkil-, heteroaralkil-, alkenil-alkil- vagy -OH csoport, ahol R₆ jelentése alkil- vagy aralkilcsoport;

X jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy elektronvonzó csoport;

-E-Y- jelentése





--- jelentése egyes vagy kettős vegyértékkötés; továbbá

* jelentése cisz- vagy transz szerkezet vagy ezek elegye.

A találmány szerinti vegyületek közül előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek vagy ezek gyógyászatilag megfelelő sói, amelyek képletében

X jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy elektronvonzó csoport halogénatom, nitro-, ciano-, amino-alkil-, $-\text{CF}_3$, $-\text{C(O)CH}_3$ és halogén-alkil-csoport közül választva.

Még előnyösebbek azok az (I) általános képletű vegyületek vagy ezek gyógyászatilag megfelelő sói, amelyek képletében

Ar jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport;

X jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy elektronvonzó csoport halogénatom, nitro-, ciano-, amino-alkil-, CF_3 , C(O)CH_3 és halogén-alkil-csoport közül választva;

-E-Y- jelentése $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}$, $-\text{S}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}$ -, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}$ -, $-\text{N}=\text{CH}-\text{NH}$ -,

$\text{-NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-$, $-\text{N}=\text{N}-\text{NH}-$ vagy $-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-$, továbbá

* jelentése transz szerkezet.

Még előnyösebbek azok az (I) általános képletű vegyületek vagy ezek gyógyászatiilag megfelelő sói, amelyek képletében

Ar jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport;

R jelentése hidrogénatom, metil-, heteroaralkil-, (3-7 szénatomos cikloalkil)-alkil-, alkenil-alkil-, $\text{H}_2\text{NC}(\text{O})$ alkil- vagy $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ csoport;

Z jelentése $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_m-$, $-(\text{CH}_2)_m-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-$, $-(\text{CH}_2)_m-\overset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-$,

$-(\text{CH}_2)_m-\overset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$, $-\text{S}-(\text{CH}_2)_m-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ vagy
 $-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_2-$

ahol m értéke 2 vagy 3;

-E-Y- jelentése $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-$, $-\text{S}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}-$, $-\text{N}=\text{CH}-\text{NH}-$,

$-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-$, $-\text{N}=\text{N}-\text{NH}-$ vagy $-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-$, továbbá

X jelentése hidrogénatom és

* jelentése transz szerkezet.

Még előnyösebbek az alábbiak közül választott (I) általános képletű vegyületek:

6-[transz-4-(3-fenil-propil-amino)-ciklohexil]-3H-benzoxazol-2-on,

- 6-{transz-4-[2-(4-fluor-fenoxi)-etil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on,
6-[transz-4-(2-fenoxi-etil-amino)-ciklohexil]-3H-benzoxazol-2-on,
6-{transz-4-[3-(4-fluor-fenil)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on,
6-{cisz-4-[3-(4-fluor-fenil)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on,
6-[transz-4-(2-fenil-szulfanil-etil-amino)-ciklohexil]-3H-benzoxazol-2-on,
6-[cisz-4-(2-fenil-szulfanil-etil-amino)-ciklohexil]-3H-benzoxazol-2-on,
6-[4-(3-fenil-propil-amino)-ciklohex-1-enil]-3H-benzoxazol-2-on,
6-{transz-4-[2-(4-fluor-fenil-szulfanil)-etil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on,
6-{transz-4-[(R)-1-metil-3-fenil-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on,
6-{transz-4-[(S)-1-metil-3-fenil-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on,
6-{transz-4-[(1S,2S)-2-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil-amino]-ciklohexil}-
-3H-benzoxazol-2-on,
6-{cisz-4-[(1S,2S)-2-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil-amino]-ciklohexil}-3H-
-benzoxazol-2-on,
6-{transz-4-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-metil-2-fenil-etil-amino]-ciklohexil}-3H-benz-
oxazol-2-on,
6-[cisz-4-(3-p-tolil-propil-amino)-ciklohexil]-3H-benzoxazol-2-on,
6-[transz-4-(3-p-tolil-propil-amino)-ciklohexil]-3H-benzoxazol-2-on,
6-[transz-4-(2-benzolszulfonil-etil-amino)-ciklohexil]-3H-benzoxazol-2-on,
6-[transz-4-(2-benzolszulfonil-etil-amino)-ciklohexil]-3H-benzoxazol-2-on,
6-{transz-4-[metil-(3-fenil-propil)-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on,
6-(transz-4-{[3-(4-fluor-fenil)-propil]-metil-amino}-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on,
6-(cisz-4-{[3-(4-fluor-fenil)-propil]-metil-amino}-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on,
6-{transz-[4-(2-metil-3-fenil-propil-amino)-ciklohexil]}-3H-benzoxazol-2-on,

6-{transz-4-[metil-(2-metil-3-fenil-propil)-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on,
6-{transz-4-(3-fenil-prop-2-inil-amino)-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on,
6-{transz-4-[metil-(3-fenil-prop-2-inil)-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on,
6-{transz-4-[2-(4-fluor-fenil-szulfanil-etil)-metil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on,
6-{transz-4-[3-(4-trifluor-metil-fenil)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on,
6-{transz-4-[metil-3-(p-tolil-propil)-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on,
6-{transz-4-[metil-(2-fenoxi-etil)-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on,
6-{transz-4-[metil-3-(4-trifluor-metil-fenil)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on,
6-{transz-4-[3-(2,4-difluor-fenil)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on,
6-(transz-4-{[3-(2,4-difluor-fenil)-propil]-metil-amino}-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on,
6-(transz-4-{[3-(4-izopropil-fenil)-propil]-metil-amino}-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on,
6-(transz-4-{[3-(4-izobutil-fenil)-propil]-metil-amino}-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on,
6-(transz-4-{[etil-[3-(4-fluor-fenil)-propil]-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on,
6-(transz-4-{etil-[3-(4-trifluor-metil-fenil)-propil]-amino}-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on,
6-(transz-4-{etil-[(R)-1-metil-3-fenil-propil]-amino}-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on,

6-(transz-4-{etil-[S]-1-metil-3-fenil-propil}-amino)-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on,

6-{transz-4-[[3-(4-fluor-fenil)-propil]-(2-hidroxi-etil)-amino]-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on,

6-(transz-4-{ciklopropil-metil-[3-(4-fluor-fenil)-propil]-amino}-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on,

6-(transz-4-[[3-(4-fluor-fenil)-propil]-fur-3-il-metil-amino]-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on,

6-(transz-4-{allil-[3-(4-fluor-fenil)-propil]-amino}-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on,

6-(transz-4-[[3-(4-fluor-fenil)-propil]-izobutil-amino]-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on,

6-(transz-4-[[2-amino-etil]-[3-(4-fluor-fenil)-propil]-amino]-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on,

2-[[3-(4-fluor-fenil)-propil]-[4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)-ciklohexil]-amino}-acetamid,

(S)-6-{transz-4-[1-(4-fluor-fenil-szulfanil)-pentán-2-il-amino]-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on,

(S)-6-{transz-4-[etil-(1-(4-fluor-fenil-szulfanil)-pentán-2-il)-amino]-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on,

6-[transz-4-(3-fenil-butyl-amino)-ciklohexil]-3H-benzoxazol-2-on,

6-[transz-4-(metil-3-fenil-butyl-amino)-ciklohexil]-3H-benzoxazol-2-on,

6-{transz-4-[3-(4-klór-fenil)-propil]-amino}-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on,

6-(transz-4-[[3-(4-klór-fenil)-propil]-metil-amino]-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on,

6-(transz-4-[[3-(2,4-diklór-fenil)-propil]-metil-amino]-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on,

6-(transz-4-[3-(3,5-difluor-fenil)-propil-amino]-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on,

6-(transz-4-[[3-(3,5-difluor-fenil)-propil]-metil-amino]-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on,

6-(transz-4-[3-(3,4-difluor-fenil)-propil-amino]-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on,

6-(transz-4-[[3-(3,4-difluor-fenil)-propil]-metil-amino]-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on,

6-(transz-4-[[3-(2,3,4-trifluor-fenil)-propil]-metil-amino]-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on,

6-(4-[[3-(transz-4-dimetil-amino-fenil)-propil]-metil-amino]-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on,

6-(transz-4-[[3-(2,4,6-trifluor-fenil)-propil]-metil-amino]-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on,

6-(transz-4-[3-(2,4-dimetil-fenil)-propil-amino]-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on,

6-(transz-4-[4-[metil-(2,4-dimetil-fenil)-propil]-amino]-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on,

6-(transz-4-[3-(2-klór-4-fluor-fenil)-propil-amino]-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on,

6-(transz-4-[[3-(2-klór-4-fluor-fenil)-propil]-metil-amino]-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on,

6-(transz-4-[3-(4-klór-2-fluor-fenil)-propil-amino]-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on,

6-(transz-4-[[3-(4-klór-2-fluor-fenil)-propil]-metil-amino]-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on,

6-(transz-4-[3-(4-fluor-2-metil-fenil)-propil-amino]-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on,

6-(transz-4-[metil-(4-fluor-2-metil-fenil-propil)-amino]-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on,

6-{transz-4-[3-(3-fluor-2-metil-fenil)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on,

6-(transz-4-[[3-(3-fluor-2-metil-fenil)-propil]-metil-amino]-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on,

6-{transz-4-[3-(2-fluor-fenil)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on,

6-(transz-4-[[3-(2-fluor-fenil)-propil]-metil-amino]-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on,

6-{transz-4-[3-(3-fluor-fenil)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on,

6-(transz-4-[[3-(3-fluor-fenil)-propil]-metil-amino]-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on,

6-{transz-4-[3-ciklohexil-propil)-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on,

6-{transz-4-[3-ciklohexil-propil)-metil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on,

6-{transz-4-[4-(3-tiofén-3-il)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on,

6-[transz-4-[[3-(3-tiofén-3-il)-propil]-metil-amino]-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on,

6-{transz-4-[metil-(3-tiazol-2-il-propil)-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on,

6-(transz-4-{metil-[2-(metil-fenil-amino)-etil]-amino}-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on,

N-(2-{metil-[4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)-ciklohexil]-amino}-etil)-benzamid,

N-{2-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-ciklohexil-amino]-etil}-benzamid,

6-{transz-4-[3-(4-fluor-fenil)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzotiazol-2-on,

3-(4-fluor-fenil)-N-metil-N-[transz-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)-ciklohexil]-propionamid,

6-(transz-4-{{3-(4-fluor-fenil)-propil}-metil-amino}-ciklohexil)-3H-benzotiazol-2-on,

5-{transz-4-[3-(4-fluor-fenil)-propil-amino]-ciklohexil}-1,3-dihidrobenzimidazol-2-on,

5-(transz-4-{{3-(4-fluor-fenil)-propil}-metil-amino}-ciklohexil)-1,3-dihidrobenzimidazol-2-on,

6-(4-{{3-(4-fluor-fenil)-propil}-metil-amino}-ciklohexil)-5-metil-3H-benzoxazol-2-on és

6-(transz-4-{{3-(4-fluor-fenil)-propil}-metil-amino}-ciklohexil)-5-metoxi-3H-benzoxazol-2-on.

Előnyösek azok a (II) általános képletű vegyületek vagy ezek gyógyászatilag megfelelő sói, ahol a képletben

Ar jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport;

X jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy elektronvonzó csoport halogénatom, nitro-, ciano-, amino-alkil-, $-\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ és halogén-alkil-csoport közül választva;

-E-Y- jelentése $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-$, $-\text{S}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}-$, $-\text{N}=\text{CH}-\text{NH}-$,

$-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-$, $-\text{N}=\text{N}-\text{NH}-$ vagy $-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-$ csoport közül választott; továbbá

* jelentése transz szerkezet.

Még előnyösebbek azok a (II) általános képletű vegyületek vagy ezek gyógyászatilag

megfelelő sói, ahol a képletben

Ar jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport; ahol Ar-t és az R csoportot hordozó nitrogénatomot három vagy négy atom választja el,

X jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy elektronvonzó csoport halogénatom, nitro-, ciano-, $-\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ vagy halogén-alkil-csoport közül választva;

-E-Y- jelentése $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-$, $-\text{S}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}-$, $-\text{N}=\text{CH}-\text{NH}-$,

$-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-$, $-\text{N}=\text{N}-\text{NH}-$ vagy $-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-$ csoport közül választott, továbbá

* jelentése transz szerkezet.

Még előnyösebbek azok a (II) általános képletű vegyületek vagy ezek gyógyászatilag megfelelő sói, amelyek képletében

Ar jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport;

T jelentése (j), (k), (m), (n), (o), (p), (r) vagy (s) általános képletű csoport,

R jelentése hidrogénatom vagy metil- vagy heteroaralkil- vagy 3-7 szénatomos cikloalkil)-alkil-csoport; $\text{H}_2\text{NC}(\text{O})\text{alkil}-$, alkenil-alkil- vagy $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ csoport;

X jelentése hidrogénatom, és

-E-Y- jelentése $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-$, $-\text{S}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-$ képletű csoport közül választott, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}-$, $-\text{N}=\text{CH}-\text{NH}-$,

$-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-$, $-\text{N}=\text{N}-\text{NH}-$ vagy $-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-$ csoport közül választott, továbbá

* jelentése transz szerkezet.

Előnyösek az alábbi (II) általános képlet alá tartozó vegyületek:

6-[transz-4-(2-fenil-amino-etil-amino)-ciklohexil]-3H-benzoxazol-2-on;

N-(2-{metil-[4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)-ciklohexil]-amino}-etil)-

-benzamid.

A (III) általános képletű vegyületek közül előnyösek azok, amelyek képletében a szubsztituensek jelentése az (I) általános képletnél megadottal azonos.

A (III) általános képletű vegyületek közül további előnyös vegyületeket képeznek azok, amely képletében

Ar jelentése szubsztituálatlan vagy szubsztituált fenilcsoport;

X jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy elektronvonzó csoport, amely halogénatom, nitro-, ciano-, amino-alkil-, $-\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ és halogén-alkil-csoport közül választott; továbbá

-E-Y- jelentése $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-$, $-\text{S}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-$, $-\text{S}-\text{C}-\text{NH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}-$, $-\text{N}=\text{CH}-\text{NH}-$

$-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-$, $-\text{N}=\text{N}-\text{NH}-$ vagy $-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-$; és

* jelentése cisz- vagy transz szerkezet.

A (I), (II) és (III) általános képletű vegyületek közül előnyösek továbbá azok, amelyek képletében

-E-Y- jelentése $-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-$.

Az (I), (II) és (III) általános képletű vegyületek közül további előnyös csoportokat képeznek azok, amelyek képletében



Előnyösek azok a találmány szerinti gyógyászati készítmények, amelyek eredményesen adhatók neurodegeneratív rendellenességgként Parkinson-kór kezelésére.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények hatásos mennyiségben eredményesen adhatók dopaminként vagy ennek prekursorjaként a Parkinson-kór kezelésére.

További előnyös vegyületeket képeznek azok, amelyek képletében a * cisz szerkezetet jelöl.

A kétértékű -E-Y csoportban egy hidrogén donor funkciós csoport kell jelen lenni.

A leírásban szereplő „alkil” kifejezés egyenes vagy elágazó láncú 1-12 szénatomos szénhidrogén csoportokat jelöl, amelyeket 1-12 szénatomos alkilcsoportként is ismernek, ezen csoportokhoz tartozik például a metil-, etil-, 1-propil-, 2-propil-, 1-butil-, 2-butil-, 2-metil-1-propil-, 1,1-dimetil-etil-, 1-pentil-, 2-pentil-, 3-pentil-, 2,2-dimetil-propil-, 1-hexil-, 2-hexil-, 3-hexil-, 4-metil-1-pentil-, 1-heptil-, 2-heptil-, 3-heptil-, 4-heptil-, 5-metil-1-hexil-, 1-oktil-, 2-oktil-, 3-oktil-, 4-oktil-, 6-metil-1-heptil-, 5,5-dimetil-hexil-, 1-nonil-, 2-nonil-, 1-decil-, 2-decil-, 1-undecil-, 2-undecil-, 1-dodecil- és 5-dodecil-csoport. Az alkilcsoportok lehetnek szubsztituátlanok vagy egymástól függetlenül 1-3 csoporttal szubsztituáltak, ahol szubsztituensként választható F, Cl, Br, I, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -NO₂, -OCH₃, -OC(O)CH₃, -CF₃, -OCH₂CH₂OH, -NHC(O)CH₃, -NHCH₃ vagy -N(CH₃)₂ csoport közül.

A 2 vagy több szénatomot tartalmazó alkilcsoportok adott esetben egy vagy két telítetlen kötést tartalmazhatnak, ezen csoportok alkenilcsoport néven ismertek. Az alkenilcsoportokra példaként említjük a 2-12 szénatomos csoportokat, amelyeket 2-12 szénatomos alkenilcsoportként neveznek, ezen csoportokra példaként említjük az

etenil-, 1-propenil-, 2-propenil-, 2-buten-1-il-, 1-buten-1-il-, 1-penten-1-il-, 2-penten-1-il-, 1-penten-3-il-, 1-penten-5-il-, hexen-1-il-, 1-hexen-4-il-, 2-hexen-1-il-, 3-hexen-1-il-, 2-okten-3-il-, 5-nonen-2-il-, 4-undecen-4-il- vagy 5-dodecen-2-il-csoportot.

A leírásban szereplő „aril” megjelölés 6-10 szénatomos aromás karbociklusos gyűrűt jelent. Az arilcsoportra szemléltető példaként említjük meg a fenil-, 1-naftil- és 2-naftil-csoportot. Az arilcsoportok lehetnek szubsztituálatlanok vagy egymástól függetlenül 1-3 csoporttal szubsztituáltak, ahol a szubsztituensek választhatók F, Cl, Br, I, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -NO₂, -OCH₃, -OC(O)CH₃, -CF₃, -OCH₂CH₂OH, -NHC(O)CH₃, -NHCH₃ vagy -N(CH₃)₂ csoport közül.

Az „aralkil” kifejezés olyan aril-alkil-csoportot jelent, amelyben az aril- és alkil rész a fentiek szerint definiált. Az aril-alkil-csoportokra példaként említjük meg a benzil-, 4-fluor-fenil-metil-, 2-fenil-etil-, 3-fenil-propil-, 4-fenil-butil-, 3-metil-3-fenil-propil-, 1-naftil-metil-, 1-naftil-etil-, 3-(1-naftil)-propil-, 4-(1-naftil)-butil-, 4-(2-naftil)-butil-, 4-fenil-heptil- és 12-(2-hidroxi-fenil)-dodec-3-il-csoportot.

A („3-7 szénatomos cikloalkil”) -alkil megjelölés olyan alkilcsoportot jelent (a fentiek szerint definiálva), amely 3-7 szénatomos cikloalkilcsoporttal van szubsztituálva, a cikloalkilcsoportokra példaként említjük a ciklopentil-, ciklopropil-, ciklohexil- vagy cikloheptil-csoportokat.

A „heteroatom” jelentése nitrogénatom, oxigénatom vagy kénatom.

A „heteroaril” megjelölés 5- vagy 6 atomból álló telítetlen monociklusos csoportra, 8-10 atomból álló telítetlen kondenzált biciklusos csoportra vagy 11-14 atomból álló telítetlen, kondenzált triciklusos csoportra vonatkozik, ahol a gyűrűs csoportok egy vagy két heteroatomot tartalmaznak egymástól függetlenül O, N vagy S közül választva. A heteroarilcsoportok nem tartalmazzak -E-Y- képletű kétértékű hidrogén donor csoportot. A monociklusos heteroarilcsoportokra példaként említjük meg a 2- vagy 3-

tienil-, 2- vagy 3-furil-, 1-pirrolil-, 1-imidazolil-, 1-pirazolil-, 2-, 4- vagy 5-oxazolil-, 2-, 4- vagy 5-tiazolil-, 3-, 4- vagy 5-izoxazolil-, 3-, 4- vagy 5-izotiazolil-, 2-, 3- vagy 4-piridil-, 3- vagy 4-piridazinil-, 2- vagy 3-pirazinil- és 2-, 4- vagy 5-pirimidinil-csoportot. A biciklusos heteroarilcsoportokra szemléltető példaként említjük a 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-kinolil-, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-izokinolil-, 1-inodolil-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benzo[b]tienil-, 2-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benzofuril-, 2-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benzoxazolil-, 2-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benzotiazolil- és 1-benzimidazolil-csoportot. A triciklusos heteroarilcsoportokra szemléltető példaként említhető az 1-, 2-, 3- vagy 4-dibenzofuril-, 1-, 2-, 3- vagy 4-dibenzotienil- és 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- vagy 9-(1,2,3,4-tetrahidroakridinil)-csoport. Amennyiben az (I) általános képletben Z egy heteroatomon keresztül kapcsolódik, úgy Z a heteroarilcsoport szénatomjához kötődik. A heteroarilcsoportok adott esetben 1-3 csoporttal szubsztituálva lehetnek, szubsztituensként választható F, Cl, Br, I, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -NO₂, -OCH₃, -OC(O)CH₃, -CF₃, -OCH₂CH₂OH, -NHC(O)CH₃, -NHCH₃ vagy -N(CH₃)₂ csoport közül.

A leírásban szereplő kondenzált biciklusos csoport két gyűrűből álló rendszer, ahol a két gyűrűben 2 (és csak 2) atom közös.

A leírásban szereplő kondenzált triciklusos csoport 3 gyűrűből álló rendszer, ahol a gyűrűrendszerben 4 (és csak 4) atom közös.

„---„ jelentése egyes vagy kettős vegyértékkötés.

A leírásban szereplő „heteroaralkil” megjelölés jelentése heteroaril-alkil-csoport, amelyben a heteroaril- és alkilcsoport jelentése a fentiek szerint definiált. A heteroaralkil csoportra szemléltető példaként említjük meg a 4-piridil-metil-, (4-fluor-kinolin-2-il)-metil-, 2-(izoxazol-3-il)-etil- és 12-(5-klór-tiofén-2-il)-dodec-3-il-csoportot.

A „halogén” megjelölés brómatomot, klóratomot, fluoratomot vagy jódatomot jelent. Az „amino-alkil” megjelölés H_2N -alkilcsoportot jelent, ahol az alkilcsoport a fentiek szerint definiált, ahol az alkilcsoport 1-3 szubsztituenset hordozhat, amelyek közül legalább az egyik $-\text{NH}_2$ csoportot képez.

A „hidroxi-alkil” megjelölés HO -alkil-csoportot jelent, ahol az alkilcsoport a fentiek szerint definiált és ahol az alkilcsoport 1-3 szubsztituenset hordozhat, amelyek közül legalább az egyik $-\text{OH}$ csoportot képez.

A leírásban szereplő „amino-(hidroxi)-alkil” megjelölés $\text{H}_2\text{N}(\text{OH})$ -alkil-csoportot jelent, ahol az alkilcsoport a fentiek szerint definiált és 2-3 szubsztituenset hordozhat, amelyek közül legalább az egyik szubsztituens $-\text{OH}$ csoportot, továbbá egy másik szubsztituens $-\text{NH}_2$ csoportot képez.

Az „(amino-karbonil)-alkil” megjelölés $\text{H}_2\text{NC}(\text{O})$ -alkil-csoportot jelent, ahol az alkilcsoport a fentiek szerint definiált és 1-3 szubsztituenset hordoz, ahol a szubsztituensek közül legalább az egyik $-(\text{O})\text{C}-\text{NH}_2$ csoportot képez.

A „tioalkil” kifejezés HS -alkil-csoportra vonatkozik, amelyben az alkilcsoport a fentiek szerint definiált és 1-3 szubsztituenset hordoz, amelyek közül legalább az egyik szubsztituens $-\text{SH}$ - csoportot képez.

Az „alkenil-alkil” kifejezés (2-12 szénatomos alkenil)-(1-12 szénatomos alkil)-csoportot jelent, ahol ezen 2-12 szénatomos alkenil- és 1-12 szénatomos alkilcsoportok a fentiek szerint definiáltak.

A „(metil-tio)-alkil-” megjelölés CH_3S -alkil-csoportot jelent, amelyben az alkilcsoport a fentiek szerint definiált és 1-3 szubsztituenset hordoz, amelyek közül legalább az egyik szubsztituens $-\text{SCH}_3$ csoportot képez.

A „karboxi-alkil” megjelölés HO_2C -alkil- csoportot jelent, amelyben az alkilcsoport a fentiek szerint definiált és 1-3 szubsztituenset hordoz, ahol legalább az egyik szubsztituens $-\text{CO}_2\text{H}$ csoportot képez.

A „halogén-alkil” megjelölés olyan csoportot jelent, amelyben a halogénatom és alkilcsoport a fentiek szerint definiált, ahol az alkilcsoport 1-3 szubsztituenset hordoz, ahol legalább az egyik szubsztituens fluoratomot, klóratomot, brómatomot vagy jód-atomot képez.

Az „ureidoalkil” kifejezés $\text{H}_2\text{N}-(\text{C}=\text{O})-\text{NH}$ -alkil- csoportot jelent, amelyben az alkilcsoport a fentiek szerint definiált és, amely 1-3 szubsztituenset hordoz, amelyek közül legalább az egyik szubsztituens $\text{H}_2\text{N}-(\text{C}=\text{O})-\text{NH}$ - csoportot képez.

Az „elektronvonzó csoport” kifejezés olyan csoportra vonatkozik, amely választható halogénatom, nitro-, ciano-, alkil-, $-\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{P}(\text{O})(\text{O}-\text{R}_9)_2$, $-\text{SO}_2-\text{R}_9$, $-\text{SO}_2\text{NHR}_9$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$, ahol R_9 jelentése egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkil- vagy adott esetben szubsztituált fenilcsoport, $-(\text{C}=\text{NH})-\text{NH}_2$, $-(\text{C}=\text{NH})-\text{O}$ -alkil, metoxi-metil- vagy halogén-alkil-csoport, ahol szubsztituensként jelen lehet F, Cl, Br, I, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHCH}_3$ - vagy $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ csoport.

A „heterociklusos csoport, amely karbonsavat vagy amidizosztart képez” kifejezés 5- vagy 6 tagú monociklusos gyűrűt jelent, amelyben 1-4 heteroatom van jelen nitrogénatom, oxigénatom és kénatom közül választva, amely csoport hidrogén donor csoportot tartalmaz $-\text{NH}$, $-\text{OH}$ és $-\text{SH}$ csoport közül választva. Ezekre példaként szolgálnak a (H-1)-től (H-16) képletig terjedő csoportok [lásd Greenwood J. R., Vaccarella, G., Cooper H. R., Allan R. D., Johnston G. A. R., Internet Journal of Chemistry, 1(38) (1998)]. A szakember számára jól ismertek egyéb példák is [lásd például (i) Lipinski C. A., Annual Reports in Medicinal Chemistry, 21 és 27. fejezetek (1986); (ii) Thornber C.

W., Chem. Soc. Rev. 8, 563 (1979); (iii) Burger A., Progress in Drug Research, 37, 288-371 (1991)].

A leírásban szereplő „szembenálló” (entgegen) kifejezés egy szén-szén kettős-kötés sztereoszerkezetére utal, ahol a kettős kötéshez tartozó két szénatomon a két legmagasabb rangú szubsztituens a szénatomok ellenkező oldalára kapcsolódik; ahol a szubsztituensek rang szerinti besorolása Cahn-Ingold-Prelog rendszerrel történik [March, J. Advanced Organic Chemistry, 4. kiadás, John Wiley & Sons New York, 109-127 (1992), valamint ezen műben szereplő referenciák).

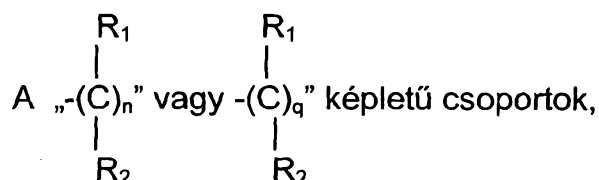
Az „együttálló” (zusammen) kifejezés egy szén-szén kettős kötés sztereoszerkezetére utal, ahol a kettős kötéshez tartozó két szénatomon a két legmagasabb rangú szubsztituens azonos oldalra kapcsolódik, ahol a szubsztituensek rang szerinti besorolásánál a Cahn-Ingold-Prelog rendszert vesszük figyelembe [lásd March J. fentiekben megadott monográfiáját (1992)].

A „cisz” kifejezés egy szén-szén kettős kötés, vagy monociklusos gyűrű, kondenzált biciklusos gyűrű vagy híddal kötött biciklusos gyűrű sztereoizomer szerkezetét jelöli, ahol a két legmagasabb rangú szubsztituens a két érintett szénatom vonatkozásában azonos oldalon helyezkedik el, ahol a szubsztituensek rang szerinti besorolásánál a Cahn-Ingold-Prelog rendszert vesszük figyelembe [lásd March J. fentiekben megadott monográfiáját (1992)].

A „transz” kifejezés egy szén-szén kettős kötés, vagy monociklusos gyűrű, kondenzált biciklusos gyűrű vagy híddal kötött biciklusos gyűrű sztereoizomer szerkezetét jelöli, ahol a két legmagasabb rangú szubsztituens a két érintett szénatom vonatkozásában ellentétes oldalon helyezkedik el, ahol a szubsztituensek rang szerinti besorolásánál a Cahn-Ingold-Prelog rendszert vesszük figyelembe [lásd March J. fentiekben megadott monográfiáját (1992)].

A leírásban szereplő „cisz” vagy „transz” megjelölés az (I) vagy (II) általános képletben a *-gal jelölt szénatomokhoz kapcsolódó ciklohexil gyűrűn lévő csoportok relatív sztereoszerkezetét jelöli.

A leírásban szereplő „(X)_d” olyan X csoportot jelent, amely egyszeresen vagy kétszeresen van jelen a fenilénecsoporton, amelyhez kapcsolódik, amely X csoport egymástól függetlenül választható hidrogénatom vagy elektronvonzó csoportok közül, ahol az elektronvonzó csoport kifejezés a fentiek szerint definiált, hacsak másként nincs megadva. Az X csoportok lehetnek azonosak vagy egymástól eltérőek.



ahol a képletben n értéke 1-től 6-ig terjedő egész szám és q értéke 0-6-ig terjedő egész szám, 1-6 szénatomosak vagy 0-6 szénatomosak, ahol mindegyik szénatom egymástól függetlenül van szubsztituálva, ahol szubsztituensként R₁ és R₂ csoportok vannak jelen, ahol R₁ és R₂ jelentése egymástól függetlenül (ahol R₁ és R₂ mindegyik előfordulásánál lehet azonos vagy egymástól eltérő) választható hidrogénatom, alkil-, -OH, hidroxil-alkil-, amino-alkil-, aralkil- vagy -N(R₄)(R₅) közül, ahol R₄ és R₅ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, aralkil-, heteroaril-, heteroaralkil-, amino-alkil-, hidroxil-alkil- és tioalkil-csoport közül, hacsak másként nincs feltüntetve. Az R₁ csoportok lehetnek azonosak vagy egymástól eltérőek, hasonlóképpen az R₂ csoportok lehetnek azonosak vagy egymástól eltérőek.

A -E-Y- csoport a fenilcsoporttal együtt, amelyhez kapcsolódik, biciklusos gyűrűt képez, amelyben hidrogén donor funkciós csoport van jelen.

A találmány szerinti vegyületek előállítására céljából a kiindulási vegyületekben, közbenső termékekben vagy a végtermékben lévő reakcióképes funkciós csoportokat

védőcsoporttal láthatjuk el a kémiai reakciók alatt, ily módon a reakcióképes funkciócsoportokat a reakció körülményeivel szemben közömbössé tehetjük [lásd például Green T., Wuts, P. G., Protective Groups in Organic Synthesis, 2. kiadás, New York, John Wiley & Sons (1991)]. Így például a amino-, hidroxil- és egyéb csoportok védelmére alkalmazhatók az alábbi csoportok: karboxilsavcsoportok, mint formil-, acetyl-, trifluor-acetyl-csoport; alkoxi-karbonil-csoportok, mint etoxi-karbonil-, terc-butoxi-karbonil- (BOC), β,β,β -triklór-etoxi-karbonil- (TCEC), β -jód-etoxi-karbonil-csoportok; aril-oxi-karbonil-csoportok, mint benzil-oxi-karbonil-, p-metoxi-benzil-oxi-karbonil-, fenoxi-karbonil-csoport; trialkil-szilil-csoportok, mint trimetil-szilil- és terc-butyl-dimetil-szilil-csoport (TBDMS); továbbá olyan csoportok, mint a tritil-, tetrahidropiranil-, vinil-oxi-karbonil-, o-nitro-fenil-szulfenil-, difenil-foszfinil-, p-toluolszulfonil- és benzilcsoportok szintén alkalmazhatók. A szóbanforgó reakció befejeződése után a védőcsoportok eltávolíthatók, ez a szakember számára jól ismert módon történhet. Így például a BOC csoport acidolízissel, a tritilcsoport hidrogenolízissel, a TBDMS csoport fluoridionokkal való kezeléssel, a TCEC csoport pedig Zn-cel való kezeléssel történhet.

A találmány szerinti vegyületek némelyike királis, optikailag aktív központokat tartalmaz, ezek R- vagy S-konfigurációjúak lehetnek. Mindegyik diasztereomer, enantiomer és epimer alak, valamint ezek megfelelő elegye a találmány oltalmi körébe tartozik. Ezen kívül a találmány szerinti vegyületek geometriai izomerek formájában is képződhetnek. A találmány oltalmi körébe tartozik az összes cisz-, transz-, syn, anti-, szembenálló (E)-, (entgegen) és együttálló (Z) (zusammen) izomer valamint ezek elegyei.

Az (I) - (III) általános képletű vegyületek némelyike gyógyászatilag megfelelő savaddíciós sókat és/vagy bázikus sókat képezhet. Mindezen alakok a találmány oldalmi körébe tartoznak.

Az (I) - (III) általános képletű vegyületek gyógyászatilag megfelelő savaddíciós sói képezhetők nem-toxikus szervetlen savakból, így sósav, salétromsav, foszforsav, kénsav, hidrogén-bromid, hidrogén-jodid, hidrogén-fluorid, foszforsav és hasonló alkalmazásával, továbbá a savaddíciós sók képezhetők nem-toxikus szerves savakkal, mint alifás mono- és dikarbonsavakkal, fenilcsoporttal szubsztituált alkánsavakkal, hidroxialkánsavakkal, alkán-disavakkal, aromás savakkal, alifás- és aromás szulfonsavakkal és így tovább. Ezen sókhoz tartoznak a szulfát, piro-szulfát, hidrogén-szulfát, szulfit, hidrogén-szulfit, nitrát, foszfát, monohidrogén-foszfát, dihidrogén-foszfát, metafoszfát, pirofoszfát, klorid, bromid, jodid, acetát, trifluor-acetát, propionát, kaprilát, izobutirát, oxalát, malonát, szukcinát, szuberát, szebakát, fumarát, maleát, mandelát, benzoát, klór-benzoát, metil-benzoát, dinitro-benzoát, ftalát, benzolszulfonát, toluolszulfonát, fenil-acetát, citrát, laktát, maleát, tartarát, metánszulfonát és hasonló sók. Számításba jöhetnek az aminosavakkal képzett sók is, mint arginát és hasonló, valamint a glükonát és galakturonátsók [lásd például Berge S. M., és munkatársai, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 66, 1-19 (1977)].

A bázikus vegyületekből képzett savaddíciós sók előállításánál úgy járunk el, hogy a szabad bázisalakot elegendő mennyiségű kiválasztott savval hozzuk érintkezésbe, így szokásos módon sót állítunk elő.

A gyógyászatilag megfelelő bázisaddíciós sók fémekkel vagy aminokkal, így alkáli- és alkáliföldfémekkel vagy szerves aminokkal képezhetők. A kationként alkalmazott fémekre példaként említjük a nátriumot, káliumot, magnéziumot, kalciumot és hasonlókat. Megfelelő aminként használható például N,N-dibenzil-etilén-diamin, klór-

-prokain, kolin, dietanol-amin, diciklohexil-amin, etilén-diamin, N-metil-glükamin és prokain [lásd például Berge fenti közelményét (1977)].

A savas vegyületekből a bázisaddíciós sók előállításánál úgy járunk el, hogy a szabad sav alakot kellő mennyiségű kiválasztott bázissal hozzuk érintkezésbe, így szokásos módon só keletkezik.

A találmány szerinti vegyületek némelyike nem szolvatált alakban képződik, de keletkezhetnek szolvatált alakban is, ide értve a hidrátokat is. Általában a szolvatált alakok, ide értve a hidrátokat is, ekvivalensek a nem szolvatált alakokkal, ezek mind a találmány oltalmi körébe tartoznak.

A találmány szerinti vegyületek elkészíthetők különböző orális és parenterális dózisalakok formájában. A találmány szerinti vegyületek beadhatók injekcióként, így intravénás, intramuszkuláris, intrakután, szubkután, intraduodenálisan vagy intraperitoneálisan. Ezen kívül a találmány szerinti vegyületek adhatók belélegzés útján, így például intranazálisan is. A találmány szerinti vegyületek ezen kívül adhatók transzdermális úton is. A szakember számára nyilvánvaló, hogy az alábbiakban említett dózisalakok hatóanyagként tartalmazhatnak (I) - (III) általános képletű vegyületet vagy az (I) - (III) általános képletű vegyületek gyógyászatilag megfelelő sóit.

A találmány szerinti vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállításához alkalmazhatunk gyógyászatilag megfelelő vivőanyagot, ezek lehetnek szilárdak vagy folyékonyak. A szilárd készítményekhez tartoznak a porok, tabletták, drazsék, kapszulák, tasakok, kúpok, valamint diszpergálható granulátumok. Szilárd vivőanyagként használható egy vagy több vegyület, amely hígítószerként is szolgálhat, ezen kívül alkalmazhatók ízanyagok, megkötőanyagok, konzerválószerke, a tabletták szétesését elősegítő szerek vagy kapszulázó anyagok.

Porok esetében vivőanyagként finoman elporított szilárd anyagot használunk, ami a finoman elporított hatóanyaggal elegyet képez.

Tabletták esetében a hatóanyagot olyan vivőanyaggal elegyítjük, ami megfelelő arányban véve a szükséges megkötő tulajdonságokat biztosítja, amikor is a tablettákat kívánt alakúra és méretűre készítjük.

A porok és tabletták előnyösen 5 % vagy 10 % és mintegy 70 % közötti mennyiségben tartalmazzák a hatóanyagot. Megfelelő vivőanyagként számításba jöhet magnézium-karbonát, magnézium-sztearát, talkum, cukor, laktóz, pektin, dextrin, keményítő, zselatin, tragakant, metil-cellulóz, nátrium-karboxi-metil-cellulóz, alacsony olvadáspontú viasz, kakaóvaj és hasonlóak. Az „előállítás” kifejezés magában foglalja a hatóanyagnak a kapszulázó szerrel való formálását is, ahol a kapszulázó szer vivőanyagként szerepel, amiből kapszula képezhető, ahol a hatóanyag egyéb segédanyagokkal együtt vagy ezek nélkül a vivőanyaggal van körbevéve. Hasonlóképpen készülhetnek tasakok és gyógycukorkák is. A tabletták, porok, kapszulák, drazsék, tasakok és gyógycukorkák orális beadásra alkalmas szilárd dózisalakokat képeznek, és mint ilyenek, kerülnek beadásra.

A kúpok előállításnál alacsony olvadáspontú viaszt, így zsírsavgliceridek elegyét vagy kakaóvaját először megolvasztunk, majd a hatóanyagot ebben keveréssel homogénen diszpergáljuk. A megolvasztott homogén elegyet ezután szokásos méretű kúpöntő formákba öntjük, hagyjuk lehűlni és így megszilárdulni.

A folyékony készítményekhez tartoznak az oldatok, szuszpenziók és emulziók, így például a vizes vagy vizes-propilénglikolos oldatok. Parenterális beadás céljára a folyékony készítmények készülhetnek oldatok formájában vizes, polietilénglikol tartalmú oldatban.

Az orális beadásra szánt vizes oldatokat oly módon állítjuk elő, hogy a hatóanyagot vízben feloldjuk és ehhez kívánság szerint megfelelő színezéket, ízanyagot, stabilizálószeret vagy sűrítőszeret adunk.

Az orális beadásra szánt vizes szuszpenziók oly módon készíthetők el, hogy a finoman elporított hatóanyagot vízben diszpergáljuk viszkózus anyaggal együtt, ez utóbbi lehet természetes vagy szintetikus gumi, gyanta, metil-cellulóz, nátrium-karboxi-metil-cellulóz vagy egyéb jól ismert szuszpendálószer.

Ide tartoznak azon szilárd készítmények is, amelyek közvetlenül a felhasználás előtt alakíthatók orálisan beadható folyékony készítménnyé. Ezen folyékony készítményekhez tartoznak az oldatok, szuszpenziók és emulziók. A hatóanyag mellett ezen készítmények tartalmazhatnak színezékeket, ízanyagokat, stabilizáló szereket, pufferanyagot, mesterséges vagy természetes édesítőszereket, diszpergálószeret, sűrítőszereket, szolubilizáló szereket és hasonlókat.

A gyógyászati készítmények előnyösen dózisegységek formájában készülnek. Ez esetben a készítményt felosztjuk megfelelő mennyiségű hatóanyagot tartalmazó dózisegységekre. A dózisegységek képezhetnek csomagolt készítményt, ahol a csomag a készítmény meghatározott mennyiségét, így csomagolt tablettákat, kapszulákat és porokban vagy ampullákban adagolt porokat tartalmaz. Dózisegységet képezhet egy kapszula, tablettá, tasak vagy gyógycukorka. A csomagolt formában ezekből megfelelő számú egység lehet jelen.

A dózisegységek alakjában előállított készítményekben a hatóanyag mennyisége változhat 0,1 és 100 mg között, előnyösen ez az érték 0,5 - 100 mg, függően az alkalmazás céljától és a hatóanyag hatáserősségétől. A készítmény kívánt esetben tartalmazhat egyéb kompatibilis gyógyászati hatóanyagot is.

Antagonistaként vagy valamely betegség kezelésére használható szerként a találmány szerinti vegyületeket gyógyászati célra kezdeti dózisként mintegy 0,01 és mintegy 100 mg/kg közötti napi adagban adjuk. Napi dózisként előnyösen mintegy 0,01 és mintegy 10 mg/kg közötti mennyiség adható. A beadott dózis nagysága azonban számos körülménytől függ, így a kezelt beteg igényeitől, a kezelt állapot súlyosságától, valamint az alkalmazott vegyülettől. Egy adott helyzetben a megfelelő dózis kiválasztása a szakember köteles tudásához tartozik. Általában a kezelést kisebb dózissal kezdjük, a vegyület optimális dózisánál kisebb mennyiségben. Ezután a dózist kis adagokban növeljük, amíg az adott körülmények között az optimális hatást el nem érjük. A célszerűség kedvéért a napi összdózist kisebb adagokra oszthatjuk fel és ezeket kívánt esetben a nap során ezen kisebb részletekben adjuk be.

Tabletta készítmény

komponensek	mennyiség (mg)
1. példa szerinti hatóanyag	25
laktóz	50
kukorica keményítő (a keveréshez)	10
kukorica keményítő (a pasztához)	10
magnézium-sztearát (1 %)	5
összesen:	100

Az 1. példa szerinti hatóanyagot, laktózt és kukorica keményítőt (a keveréshez szánt adagot) egyenletesen elkeverjük. A pasztához szánt kukoricakeményítőt 200 ml vízben szuszpendáljuk, majd keverés és hőkezelés közben pasztává alakítjuk. A pasztát az elkevert porelegy granulálásához használjuk. A nedves granulátumot 8-as számú kézi szitán áttörjük, majd 80°C hőmérsékleten szárítjuk. A száraz granulátum-

hoz csúsztatószerként 1 % magnézium-sztearátot adunk, majd az elegyből tablettát készítünk. Ezen tablettákból naponta 1-4 alkalommal adhatunk be olyan betegségek kezelésére, amelyek az NMDA receptor csatorna komplexek túlzott izgatása révén léptek fel.

A találmány szerinti vegyületek az alábbiakban bemutatott módszerekkel állíthatók elő. Amennyiben indokolt, védőcsoportok alkalmazhatók a különböző módszereknél. Annak ellenére, hogy a reakcióvázlatoknál megnevezzük az alkalmazott védőcsoportokat, azonban a védőcsoportok megválasztása és megfelelő alkalmazása a szakember tudásához tartozik és a védőcsoport megválasztása nem korlátozódik a bemutatott példákra. Hangsúlyozni kívánjuk, hogy ezen csoportok nemcsak védelmet biztosítanak a reakcióképes helyeken, hanem fokozzák a vegyület oldékonyságát vagy megváltoztatják egyéb vonatkozásban a vegyület fizikai tulajdonságait. A védőcsoportok felvitelére és ezek eltávolítására általános információt nyújt a „Protective Groups in Organic Synthesis” című monográfia [(„Védőcsoportok a szerves szintéziseknél”, lásd Green T. fent megadott monográfiáját (1991)]. Számos, általában alkalmazott műveletet, mint az oxidációt és a redukciót nem mutatjuk be részletesen, ezen módszerek a szakember számára jól ismertek. Az általános átalakítások ismertetését a „Comprehensive Organic Transformation” műben [Larock R.), valamint a „Compendium of Organic Synthetic Methods” (kiadó: Wiley-Interscience (1989)) sorozatban találjuk. Általában, hacsak másként nincs feltüntetve, a kiindulási vegyületek a kereskedelemben beszerezhetők.

A vegyületek előállítása

Benzoxazolin származékok

Általában e vegyületek előállítása redukatív aminézéssel történik, kiindulási anyagként egy aminvegyületet és (5) képletű 6-(4-ciklohexanoil)-benzoxazolin-2-on

vegyületet alkalmazva; a műveletet az I. reakcióvázlat mutatja be. Az (5) képletű vegyület előállítását a II. reakcióvázlat szemlélteti.

6-(4-Ciklohexanoil)-benzoxazolin-2-on előállítása; (5) képletű vegyület; II. reakcióvázlat

1. Lépés: 20,0 g (0,15 mól) 2-benzoxazolinon 220 ml jégecettel készült oldatához keverés közben 26,6 (0,15 mól) N-bróm-szukcinimidet adagolunk, majd az elegyet szobahőmérsékleten 3 napig keverjük. A reakcióelegyet 1,2 liter vízhez öntjük, majd a keletkezett fehér színű szilárd anyagot elkülönítjük. A szilárd anyagot 300 ml forró EtOH-ból átkristályosítva 22,1 g (1) képletű bromidszármazékhoz jutunk csaknem fehér színű szilárd anyag formájában. Op.: 190-195°C. IR (KBr): 3278, 1779, 1736, 1623 cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, CDC₃OD): 7,41 (d, 1H, J = 2 Hz), 7,32 (dd, 1H, J = 5, 2 Hz), 6,99 (d, 1H, J = 5 Hz). CI-MS (metán) (m/z): 215 [M+H]⁺.

2. Lépés: 12,8 g (59,6 mmól) (1) képletű bromid vegyületet 220 ml vízmentes THF-ben feloldunk, majd az oldatot -78°C hőmérsékletre lehűtjük. Ehhez egymást követően 30 perces időközökben 21,9 ml MeMgBr oldatot (65,6 mmól, Et₂O-val készült 3,0 mól/l koncentrációjú oldat), 50,4 ml szek-BuLi oldatot (65,6 mmól, ciklohexánnal készült 1,3 mól/l koncentrációjú oldat) és 11,2 g (71,5 mmól) 1,4-ciklohexán-dion-monoetilén-ketál vízmentes THF-fel készült oldatát (10 ml) adjuk; az adagolás befejeződése után a reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni. 25 ml 1 normál HCl oldat hozzáadásával a reakciót leállítjuk. Az elegyet 500 ml EtOAc-vel meghígítjuk, 250 ml telített NaCl oldattal mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd csökkentett nyomáson betöményítjük; így a (2) és (3) képletű vegyületek elegyéhez jutunk barna színű olaj formájában.

3. Lépés: A 2. lépés szerint előállított nyers terméket szobahőmérsékleten 20 percig 20 ml TFA-val keverjük. A vörös színű oldatot 500 ml CHCl_3 -hoz öntjük, majd a szerves fázist 2x100 ml vízzel, telített NaHCO_3 -mal és telített NaCl oldattal mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd csökkentett nyomáson betöményítjük. A tisztítás során az oldatot szilikagélen átszűrve (eluens: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 9:1) sárga színű olajhoz jutunk. Hexán/ EtOAc 3:1 elegyből krsitályosítást végezve 8,1 g (4) képletű vegyületet kapunk (hozam: 59 %).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6), δ : 7,40 (d, 1H, $J = 1$ Hz), 7,30 (dd, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,06 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 6,11 (t, 1H, $J = 4$ Hz), 3,01 (d, 2H, $J = 2$ Hz), 2,83 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 2,53 (m, 2H), CI-TS (metán) (m/z): 230 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

4. Lépés: 3,5 g (15,3 mmól) (4) képletű vegyület 100 ml EtOAc/EtOH 3:2 eleggyel és 0,5 g 10 %-os Pd/C-vel készült szuszpenzióját $3,45 \times 10^5$ Pa nyomású H_2 atmoszférában 4 óra hosszat rázatjuk. Az oldatot Celiten átszűrjük és csökkentett nyomáson betöményítjük. Hexán/ EtOAc 3:1 eleggyel végzett kristályosítás után 3,45 g (5) képletű 6-(4-ciklohexa-noil)-benzoxazolin-2-onhoz jutunk fehér színű szilárd anyag formájában (hozam: 98 %). Op.: 202-211°C. IR (KBr): 3339, 1777, 1713, 1618 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6), δ : 7,26 (s, 1H), 7,08 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,01 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 3,08 (tt, 1H, $J = 14, 4$ Hz), 2,63-2,51 (m, 2H), 2,24 (széles d, 2H, $J = 14$ Hz), 2,07-2,02 (m, 2H), 1,95-1,85 (dddd, 2H, $J = 14, 14, 14, 4$ Hz).

α -(1-Amino-etil)-4-metoxi-benzil-alkohol-hidroklorid előállítása; (8) képletű vegyület; III. reakcióvázlat

1. Lépés: 5,0 g (25 mmól) (6) képletű α -(1-amino-etil)-4-hidroxi-benzil-alkohol-hidroklorid 100 ml CH_2Cl_2 -vel készült szuszpenziójához 0°C hőmérsékleten keverés közben 10,6 ml (76 mmól) Et_3N -t és 5,9 g (27 mmól) $(\text{BOC})_2\text{O}$ -t adunk. A reakcióelegyet ez-

után szobahőmérsékletre felmelegítjük és 2 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyet 2x50 ml 2 normál HCl oldattal mossuk. A szerves fázist elkülönítjük, a vizes fázist CH_2Cl_2 -vel extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat telített NaCl oldattal mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk és szűrjük. A szűrletet csökkentett nyomáson betöményítve 7,01 g (7) képletű vegyületet kapunk (hozam: 93 %), az így nyert terméket további tisztítás nélkül használjuk fel a következő reakciólépésben.

2. Lépés: 7,0 g (23 mmól) (7) képletű vegyület 120 ml acetonnal készült oldatához 10,2 g (73 mmól) K_2CO_3 -mat, majd 3,3 ml (52 mmól) MeI-t adunk. A reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával nitrogénatmoszférában 15 óra hosszat forraljuk. Szobahőmérsékletre történő lehűtés után a reakcióelegyet leszűrjük, a szűrletet csökkentett nyomáson betöményítjük. Flash-kromatográfiás tisztítás után (szilikagél, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5, majd szilikagél, EtOAc/hexán 1:4) 3,0 g előállítani kívánt vegyületet kapunk (hozam: 41 %), az így nyert anyagot további tisztítás nélkül használjuk fel a következő lépésben.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ : 7,25 (d, 2H, $J = 7$ Hz), 6,88 (d, 2H, $J = 7$ Hz), 4,80-4,75 (m, 1H), 4,60-4,54 (széles s, 1H), 4,00-3,93 (széles s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,12-3,04 (széles s, 1H), 1,46 (s, 9H), 0,99 (d, 3H, $J = 7$ Hz).

3. Lépés: 3,0 g (9,4 mmól) (7) képletű karbamátot 25 ml HCl oldattal (100 mmól, dioxánnal készült 4 normál oldat) 3 óra hosszat keverünk. A reakcióelegyet Et_2O -val meghígítjuk, a keletkezett fehér színű csapadékot szűréssel elkülönítve és szárítva 1,3 g (8) képletű előállítani kívánt amin vegyület HCl sóját kapjuk (hozam: 54 %).

$^1\text{H-NMR}$ 500 MHz, CDCl_3OD), δ : 7,32 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 6,94 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 4,85 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,49-3,45 (m, 1H), 1,25 (d, 3H, $J = 7$ Hz).

Reduktív aminezés

Általános módszerek:

HCl sókat állítunk elő oly módon, hogy az amin vegyületek metanollal készült oldatát felesleges mennyiségű HCl oldattal (1,0 normál, Et₂O-val készült) kezeljük. A képződött sókat szűréssel elkülönítjük, amennyiben közvetlenül az éteres oldatból kiváljuk vagy először csökkentett nyomáson az oldószert eltávolítjuk, majd ezután kristályosítjuk (Et₂O/MeOH).

Az így nyert termék tisztaságát fordított fázisú HPLC művelettel ellenőrizzük az alábbi módszerekkel:

A módszer: oszlop: YMC J'Sphere C18, ODS-M80, 150x4,6 mm, 4 μ; A oldószer: 0,1 % H₃PO₄/H₂O; B oldószer: 0,1 % H₃PO₄/CH₃CN; gradiens: 10 % → 100 % B, 15 percig; áramlási sebesség: 1 ml/perc; detektálás 210 nm-nél.

B módszer: oszlop: YMC J'Sphere C18, ODS-M80, 150x4,6 mm, 4 μ; A oldószer: 0,1 % H₃PO₄/H₂O; B oldószer: 0,1 % H₃PO₄/MeOH; gradiens: 10 % → 100 % B, 15 percig; áramlási sebesség: 1 ml/perc; detektálás 210 nm-nél.

C módszer: oszlop: Dynamax 300 Å C18, 250x4,6 mm, 5 μ; A oldószer: 0,1 % H₃PO₄/H₂O; B oldószer: 0,1 % H₃PO₄/CH₃CN; gradiens: 10 % → 100 % B, 25 percig; áramlási sebesség: 1 ml/perc; detektálás 215 nm-nél.

D módszer: oszlop: Dynamax 300 Å C18, 250x4,6 mm, 5 μ; A oldószer: 0,1 % H₃PO₄/H₂O; B oldószer: 0,1 % H₃PO₄/MeOH; gradiens: 10 % → 100 % B, 30 percig; áramlási sebesség: 1 ml/perc; detektálás 215 nm-nél.

E módszer: oszlop: YMC J'Sphere C18, ODS-M80, 150x4,6 mm, 4 μ; A oldószer: 0,1 % hangyasav/víz; B oldószer: 0,1 % hangyasav/MeOH; gradiens: 10 % → 100 % B, 20 percig; áramlási sebesség: 1 ml/perc; detektálás 225 nm-nél.

Irodalom:

- 2-(4-Fluor-fenoxi)-etil-amin: Beilstein referencia szám: 1941572; # 6096-89-5; Shtacher G., Taub W., J. Med. Chem., 9, 197-203 (1966);
- 3-(4-Fluor-fenil)-propil-amin: Beilstein referencia szám: 7757402; Fujimura K., Matsumoto J., Niwa M., Kobayshi T., Kawashima Y., és munkatársai, Bioorg. Med. Chem., 5, 1675-1684 (1997);
- 3-Fenil-szulfanil-propil-amin: Beilstein referencia szám: 3695289; # 34946-13-9; az alkalmazásra vonatkozó referenciák: Uher M., Jendrichovsky J., Collect. Czech Chem. Commun., 38, 620-624 (1973); Tucker H., Coope J. F., J. Med. Chem., 21, 769-773 (1978);
- 3-p-Tolil-propil-amin: Beilstein referencia szám: 3235743; # 54930-39-1; v. Braun, Wirz, Chem. Ber., 60, 107 (1927);
- 2-Metil-3-fenil-propil-amin: Beilstein referencia szám: 3237614; # 77916-78-0; Belletire J. L., Fry D. F., Synth. Commun. 18, 29-36 (1988);
- 3-Fenil-prop-2-inil-amin: Beilstein referencia szám: 2802264; # 78168-74-8; Tomassy B., Zwierzak A., Synth. Commun. 28, 1201-1214 (1988);
- 3-(4-Fluor-fenil)-propionsav-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il-észter: Beilstein referencia szám: 6657466; Shiosaki K., Lin C. W., Kopelka H. K., Craig R. A., Bruce és munkatársai, J. Med. Chem., 35, 2007-2014 (1992);
- 6-Bróm-5-metil-3H-benzoxazol-2-on; Kalcheva V. B., Deligeorgiev T. G., Zaneva D. A., Dyes and Pigments, 15, 275-278 (1991);
- (4-Jód-fenil)-dimetil-amin: # 698-70-4; Yang S. G., Kim Y. H., Tetrahedron-Lett., 40, 6051-6054 (1999).

1. példa

6-[transz-4-(3-Fenil-propil-amino)-ciklohexil]-3H-benzoxazol-2-on; 4. reakció-vázlat

0,50 g (2,0 mmól) (5) képletű keton vegyület 30 ml 2-propanollal készült oldatához 3 Å méretű molekulaszűrőt és 0,39 g (2,0 mmól) (10) képletű 3-fenil-1-propil-amint adunk. A reakcióelegyet 4 óra hosszat keverjük. 0,11 g (2,83 mmól) nátrium-bór-hidrid hozzáadása után a reakcióelegyet egy éjszakán át keverjük, majd MeOH-val meghígítjuk és csökkentett nyomáson betöményítjük. A maradékot flash-kromatográfiás művelettel tisztítva (szilikagél, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 9,5:5:1) 0,30 g 6-[transz-4-(3-fenil-propil-amino)-ciklohexil]-3H-benzoxazol-2-ont kapunk (hozam: 42 %). Op.: 166-170°C. IR (KBr): 2933, 1761, 1653, 1582 cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆), δ: 9,09 (s, 1H), 7,30-7,19 (m, 6H), 7,03 (d, 1H, J = 9 Hz), 6,68 (d, 1H, J = 9 Hz), 2,66 (m, 1H), 2,55 (t, 2H, J = 8 Hz), 2,37 (tt, 1H, J = 10, 2 Hz), 1,98 (d, 1H, J = 10 Hz), 1,96 (d, 1H, J = 10 Hz), 1,76 (d, 1H, J = 3 Hz), 1,56 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,39 (m, 1H), 1,18-1,05 (m, 6H).

CI-TS (metán) (m/z): 351 (M+H)⁺, HRMS-API (m/z): (M+H)⁺ a C₂₂H₂₆N₂O₂ képletre számított: 351,2072, talált: 351,2178. HPLC: A módszer, 7,66 perc (96,9 %); B módszer: 14,14 perc (97,7 %).

Elemanalízis a C₂₂H₂₆N₂O₂ · H₂O képlet alapján:

számított: C: 71,71, H: 7,66, N: 7,60 %;

talált: C: 71,70, H: 7,62, N: 7,20 %.

Az alább következő vegyületek előállítása a megfelelő amin származékokból kiindulva történik, az előállítást standard körülmények között végezzük. Némely esetben a kiindulási vegyületek oldékonyságának növelésére társoldószerként THF-et al-

kalmaztunk. Általában nagyobb arányban a transz izomer képződik. A cisz izomert az esetben jellemezzük, amennyiben kellő mennyiségű terméket lehetett elkülöníteni.

2. példa

6-{transz-4-[2-(4-Fluor-fenoxi)-etil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on; (112)

képletű vegyület

Az (5) képletű keton vegyületet és 2-(4-fluor-fenoxi)-etil-amint összekapcsolva 0,14 g 6-{transz-4-[2-(4-fluor-fenoxi)-etil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-ont kapunk (hozam: 20 %). Op.: 172-176°C. IR (KBr): 2931, 1759, 1654 cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD), δ: 7,10-6,90 (m, 7H), 4,08 (t, 2H, J = 5 Hz), 3,04 (t, 2H, J = 5 Hz), 2,62 (tt, 1H, J = 14, 2 Hz), 2,56 (tt, 1H, J = 14, 2 Hz), 2,11 (széles d, 2H, J = 12 Hz), 1,92 (széles, d, 2H, J = 12, Hz), 1,57 (dddd, 2H, 12, 12, 12, 2 Hz), 1,33 (dddd, 2H, J = 12, 12, 12, 2 Hz).

FAB-TS (m/z): 371 (M+H)⁺, HRMS-API (m/z): (M+H)⁺ a C₂₁H₂₃FN₂O₃ képletre számított: 371,1771, talált: 371,1784. HPLC: A módszer, 7,51 perc (96,4 %); B módszer: 13,82 perc (96,0 %).

Elemanalízis a C₂₁H₂₃FN₂O₃ · 0,25 H₂O képlet alapján:

számított: C: 67,27, H: 6,32, N: 7,47 %;

talált: C: 67,09, H: 6,40, N: 7,33 %.

3. példa

6-[transz-4-(2-Fenoxi-etil-amino)-ciklohexil]-3H-benzoxazol-2-on; (113) képletű

vegyület

Az (5) képletű keton vegyületet és 2-fenoxi-etil-amint összekapcsolva 0,18 g 6-[transz-4-(2-fenoxi-etil-amino)-ciklohexil]-3H-benzoxazol-2-on származékhoz jutunk (hozam: 24 %). Op.: 159-162°C. IR (KBr): 3262, 2926, 1759, 1654, 1600 cm⁻¹.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6), δ : 7,34 (t, 2H, $J = 2$ Hz), 7,21 (s, 1H), 7,05-6,96 (m, 5H), 4,06 (t, 2H, $J = 5$ Hz), 2,98 (t, 2H, $J = 5$ Hz), 2,51 (tt, 1H, $J = 11, 2$ Hz), 2,49 (tt, 1H, $J = 11, 2$ Hz), 2,04 (széles d, 2H, $J = 11$ Hz), 1,83 (széles d, 2H, $J = 11$ Hz), 1,52 (dddd, 2H, $J = 11, 11, 11, 2$ Hz), 1,19 (dddd, 2H, $J = 11, 11, 11, 2$ Hz).

API-TS (m/z): 353 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, HRMS-API (m/z): ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ a $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ képletre számított: 353,1865, talált: 353,1868. HPLC: A módszer, 7,39 perc (99,5 %); B módszer: 13,49 perc (100 %).

Elemanalízis a $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0,25 \text{H}_2\text{O}$ képlet alapján:

számított: C: 70,67, H: 6,92, N: 7,85 %;

talált: C: 70,43, H: 6,89, N: 7,49 %.

4. példa

(a) 6-{transz-4-[3-(4-Fluor-fenil)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on;

(b) 6-{cisz-4-[3-(4-fluor-fenil)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on;

(114) képletű vegyület

Az (5) képletű keton vegyületet és 3-(4-fluor-fenil)-1-propil-amint összekapcsolva

(a) transz izomert kapunk: 6-{transz-4-[3-(4-fluor-fenil)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on (HCl só) (0,15 g, 21 %). Op.: 293-307°C. IR (KBr): 2941, 1759 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6), δ : 8,83 (széles s, 1H), 7,28 (t, 1H, $J = 6, 3$ Hz), 7,26 (s, 1H), 7,15 (t, 2H, $J = 6,3$ Hz), 7,00 (m, 4H), 3,07 (m, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,66 (t, 2H, $J = 2,66$ Hz), 2,50 (m, 1H), 2,13 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,85 (m, 3H), 1,49 (m, 4H).

API-TS (m/z): 369 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, HRMS-API (m/z): ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ a $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}_2$ képletre számított: 369,1978, talált: 369,1980. HPLC: A módszer, 7,78 perc (99,8 %); B módszer: 14,29 perc (100 %).

Elemanalízis a $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$ képlet alapján:

számított: C: 63,84, H: 6,57, N: 6,77 %;

talált: C: 63,64, H: 6,50, N: 6,57 %,

valamint (b) cisz-izomert kapunk: 6-{cisz-4-[3-(4-fluor-fenil)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on (750 mg, 35 %).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD), δ : 7,27-7,22 (m, 3H), 7,13 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,05-7,10 (m, 3H), 3,43-3,39 (m, 1H), 3,08-3,04 (m, 2H), 2,85-2,80 (m, 1H), 2,76-2,72 (m, 2H), 2,08-1,81 (m, 10H).

5. példa

(a) 6-[transz-4-(2-Fenil-szulfanil-etil-amino)-ciklohexil]-3H-benzoxazol-2-on;

(b) 6-[cisz-4-(2-Fenil-szulfanil-etil-amino)-ciklohexil]-3H-benzoxazol-2-on; (115)

képletű vegyület

Az (5) képletű keton vegyületet 2-fenil-szulfanil-etil-aminnal összekapcsolva (a) 0,13 g transz izomert kapunk: 6-[transz-4-(2-fenil-szulfanil-etil-amino)-ciklohexil]-3H-benzoxazol-2-on, HCl só formájában (hozam: 14 %). Op.: 241-243°C. IR (KBr): 2940, 2858, 1762 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DC_3OD), δ : 7,50-7,30 (m, 5H), 7,11 (s, 1H), 7,03-6,98 (m, 2H), 3,30 (s, 4H), 3,24 (tt, 1H, $J = 14, 2$ Hz), 2,60 (tt, 1H, $J = 14, 2$ Hz), 2,18 (széles d, 2H, $J = 12, \text{Hz}$), 1,99 (széles d, 2H, $J = 12 \text{ Hz}$), 1,57 (dddd, 4H, $J = 12, 12, 12, 2 \text{ Hz}$).

API-TS (m/z): 369 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, HRMS-API (m/z): ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ a $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ képletre számított: 369,1636, talált: 369,1638. HPLC: A módszer, 7,86 perc (98,0 %); B módszer: 14,46 perc (99,1 %).

Elemanalízis a $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 0,25 \cdot \text{H}_2\text{O}$ képlet alapján:

számított: C: 61,60, H: 6,28, N: 6,84 %;

talált: C: 61,60, H: 6,16, N: 6,68 %,

valamint 0,14 g (b) cisz-izomert kapunk: 6-[cisz-4-(2-fenil-szulfanil-etil-amino)-ciklohexil]-3H-benzoxazol-2-on HCl só formájában (hozam: 9 %). Op.: 182-190°C.

IR (KBr): 2939, 1762 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 8,80 (széles s, 2H), 7,44-6,98 (m, 8H), 3,37-3,28 (m, 4H), 3,15-3,13 (m, 1H), 2,80-2,75 (m, 1H), 1,95-1,63 (m, 8H).

API-TS (m/z): 369 ($M+H$) $^+$. HPLC: A módszer, 7,92 perc (98,4 %); B módszer: 14,47 perc (98,2 %).

Elemanalízis a $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 0,50 \text{ H}_2\text{O}$ képlet alapján:

számított: C: 60,93, H: 6,33, N: 6,77 %;

talált: C: 60,91, H: 6,37, N: 6,69 %.

6. példa

6-[4-(3-Fenil-propil-amino)-ciklohex-1-enil]-3H-benzoxazol-2-on; (116) képletű vegyület

0,50 g (2,0 mmól) (3) képletű keton vegyület 30 ml 2-propanollal készült oldatához 3 Å méretű molekulaszűrőt és 0,39 g (2,0 mmól) (10) képletű 3-fenil-1-propil-amint adunk. A reakcióelegyet 4 óra hosszat keverjük. 0,11 g (2,83 mmól) nátrium-bór-hidrid hozzáadása után a reakcióelegyet egy éjszakán át keverjük, ezután MeOH-val meghígítjuk, majd csökkentett nyomáson betöményítjük. Flash-kromatográfiás tisztítás után (szilikagél, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 9,5:5:1) 0,12 g 6-[4-(3-fenil-propil-amino)-ciklohex-1-enil]-3H-benzoxazol-2-ont kapunk (hozam: 21 %). Op.: 293-295°C.

IR (KBr): 2950, 1779, 1496 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 7,32 (s, 1H), 7,30-7,17 (m, 6H), 7,00 (d, 1H, $J = 1$ Hz), 6,03 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,65 (m, 4H), 2,50 (m, 4H), 1,94 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,47 (m, 2H). API-TS (metán) (m/z): 349 ($M+H$) $^+$, HRMS-API (m/z): ($M+H$) $^+$ a

$C_{22}H_{24}N_2O_2$ képletre számított: 349,1916, talált: 349,1917. HPLC: A módszer, 7,67 perc (97,9 %); B módszer: 14,06 perc (99,8 %).

Elemanalízis a $C_{22}H_{24}N_2O_2 \cdot 0,8 H_2O$ képlet alapján:

számított: C: 72,82, H: 7,11, N: 7,72 %;

talált: C: 72,55, H: 7,13, N: 7,34 %.

7. példa

6-[transz-4-(2-Fenil-amino-etil-amino)-ciklohexil]-3H-benzoxazol-2-on; (117) képletű vegyület

Az (5) képletű ketont és 2-(4-amino-fenil)-etil-amint összekapcsolva 0,18 g 6-[transz-4-(2-fenil-amino-etil-amino)-ciklohexil]-3H-benzoxazol-2-ont kapunk (hozam: 26 %). Op.: 293-295°C. IR (KBr): 2950, 1779, 1496 cm^{-1} .

^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 7,16 (s, 1H), 7,09 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 7,01 (dd, 2H, $J = 6,1$ Hz), 6,98-6,53 (m, 3H), 5,51 (széles s, 1H), 3,18 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,64 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,01 (széles d, 2H, $J = 9$ Hz), 1,81 (széles d, 2H, $J = 9$ Hz), 1,47 (dddd, 2H, $J = 9, 9, 9, 1$ Hz), 1,24 (dddd, 2H, $J = 9, 9, 9, 1$ Hz).

API-TS (m/z): 352 ($M+H$)⁺, HPLC: A módszer, 7,36 perc (98,2 %); B módszer: 13,46 perc (98,5 %).

Elemanalízis a $C_{21}H_{25}N_3O_2 \cdot H_2O$ képlet alapján:

számított: C: 71,77, H: 7,17, N: 11,96 %;

talált: C: 65,64, H: 7,09, N: 10,08 %.

8. példa

6-{transz-4-[2-(4-Fluor-fenil-szulfanil)-etil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on; (118) képletű vegyület

Az (5) képletű keton és 2-(4-fluor-fenil-szulfanil)-etil-amint összekapcsolva 0,10 g 6-{transz-4-[2-(4-fluor-fenil-szulfanil)-etil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-ont különítünk el HCl só formájában (hozam: 5 %). Op.: 254-256°C. IR (KBr): 2933, 2809, 1775 cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆), δ: 8,91 (széles s, 2H), 7,53-7,50 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 3H), 7,18-7,14 (m, 2H), 3,30-3,23 (m, 2H), 3,10-3,07 (m, 3H), 2,52-2,50 (m, 1H), 2,11-2,05 (m, 2H), 1,85-1,84 (m, 2H), 1,51-1,42 (m, 4H).

API-TS (m/z): 387 (M+H)⁺, HPLC: A módszer, 14,65 perc (> 99 %).

Elemanalízis a C₂₁H₂₃FN₂O₂S · HCl képlet alapján:

számított: C: 59,64, H: 5,72, N: 6,62 %;

talált: C: 59,49, H: 5,73, N: 6,47 %.

9. példa

6-{transz-4-[(R)-1-Metil-3-fenil-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on;

(119) képletű vegyület

Az (5) képletű keton vegyületet és (R)-4-fenil-2-butil-amint összekapcsolva 0,12 g 6-{transz-4-[(R)-1-metil-3-fenil-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on vegyületet különítünk el (hozam: 21 %). Op.: 291-304°C. IR (KBr): 2945, 1752, 1623 cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ: 8,67 (s, 1H), 7,35-7,30 (m, 5H), 7,22 (s, 1H), 6,98 (m, 2H), 3,26 (m, 4H), 2,74-2,61 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,93-1,74 (m, 3H), 1,53 (m, 4H), 1,33 (d, 3H, J = 6 Hz).

API-TS (m/z): 365 (M+H)⁺, HPLC: A módszer, 8,11 perc (97,7 %); B módszer: 14,96 perc (99,7 %). [α]_D²⁵ = + 17,5° (c = 0,08, MeOH).

Elemanalízis a C₂₃H₂₈N₂O₂ · HCl · 0,5 H₂O képlet alapján:

számított: C: 67,39, H: 7,38, N: 6,83 %;

talált: C: 67,38, H: 7,17, N: 6,71 %.

10. példa

6-{transz-4-[(S)-1-Metil-3-fenil-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on;

(120) képletű vegyület

Az (5) képletű keton vegyületet és (S)-4-fenil-2-butil-amint összekapcsolva 0,12 g 6-{transz-4-[(S)-1-metil-3-fenil-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-ont különítünk el (hozam: 21 %). Op.: 174-176°C. IR (KBr): 2925, 1761, 1654, 1583 cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆), δ: 7,23-7,12 (m, 5H), 7,11 (s, 1H), 7,09 (m, 2H), 2,71 (tt, 1H, J = 10, 2 Hz), 2,56 (t, 2H, J = 5 Hz), 2,48 (tt, 1H, J = 10, 2 Hz), 1,87-1,70 (m, 2H), 1,63 (d, 2H, J = 7 Hz), 1,58 (m, 1H), 1,57-1,36 (m, 4H), 1,11-1,04 (m, 4H), 1,01 (d, 3H, J = 9 Hz).

API-TS (m/z): 365 (M+H): 351, HPLC: B módszer, 14,91 perc (98,6 %); [α]²⁵_D = - 8,0° (c = 0,125, MeOH).

Elemanalízis a C₂₃H₂₈N₂O₂ képlet alapján:

számított: C: 75,79, H: 7,74, N: 7,69 %;

talált: C: 75,48, H: 8,02, N: 7,30 %.

11. példa

(a) 6-{transz-4-[(1S,2S)-2-Hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on

(b) 6-{cis-4-[(1S,2S)-2-Hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on; (121) képletű vegyület

Az (5) képletű keton vegyületet és a (8) képletű α-(1-amino-etil)-4-metoxi-benzil-alkohol-hidrokloridot összekapcsolva két izomerhez jutunk (a) 0,18 g transz izomerhez: 6-{transz-4-[(1S,2S)-2-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil-amino]-ciklohexil}-3H-

benz-oxazol-2-on, HCl só formájában (hozam: 12 %). Op.: 241-249°C. IR (KBr): 3300, 2943, 1758 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6), δ : 8,52 (széles s, 2H), 7,33 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 7,19 (s, 1H), 7,14-7,00 (m, 2H), 6,95 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 6,05 (széles s, 1H), 5,09 (széles s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,47 (széles s, 1H), 3,23-3,20 (m, 1H), 2,60-2,46 (m, 1H), 2,31-2,08 (m, 2H), 1,91-1,87 (m, 2H), 1,65-1,50 (m, 4H), 0,97 (d, 3H, $J = 7$ Hz).

CI-TS (metán) (m/z): 397 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, HRMS-API (m/z): ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ a $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$ képletre számított: 397,2127, talált: 397,2126. HPLC: A módszer, 6,69 perc (97,8 %); B módszer: 11,90 perc (99,3 %).

Elemanalízis a $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{HCl} \cdot 0,50 \text{ H}_2\text{O}$ képlet alapján:

számított: C: 62,51, H: 6,84, N: 6,34 %;

talált: C: 62,63, H: 6,78, N: 6,25 %,

valamint (b) 0,068 g cisz-izomerhez: 6-{cisz-4-[(1S,2S)-2-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on HCl só formájában (hozam: 4 %).

Op.: 195-197°C. IR (KBr): 2940, 1758 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6), δ : 8,40-8,25 (m, 2H), 7,37-7,32 (m, 3H), 7,13 (széles d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,03 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 6,94 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 6,05-6,03 (m, 1H), 5,16-5,15 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,65-3,41 (m, 2H), 2,73-2,79 (m, 1H), 2,12-1,78 (m, 6H), 1,73-1,65 (m, 2H), 0,99 (d, 3H, $J = 7$ Hz). CI-TS (metán) (m/z): 397 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, HRMS-API (m/z): ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ a $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$ képletre számított: 397,2127, talált: 397,2125. HPLC: A módszer, 7,04 perc (96,4 %); B módszer: 12,44 perc (96,8 %).

Elemanalízis a $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{HCl} \cdot 0,25 \text{ H}_2\text{O}$ képlet alapján:

számított: C: 63,15, H: 6,80, N: 6,40 %;

talált: C: 63,02, H: 6,69, N: 6,29 %.

12. példa**6-{transz-4-[(1S,2R)-2-Hidroxi-1-metil-2-fenil-etil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on; (122) képletű vegyület**

Az (5) képletű keton vegyületet és (1S,2R)-(+)-norefedrin-hidrokloridot összekapcsolva 0,12 g transz-izomert különítünk el: 6-{transz-4-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-metil-2-fenil-etil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on, HCl só formájában (hozam: 21 %).

Op.: 251-256°C.

IR (KBr): 2942, 1754, 1624 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6), δ : 8,59 (s, 2H), 7,44-7,30 (m, 5H), 7,20 (s, 1H), 7,02-6,98 (m, 2H), 6,17 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 5,15 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 1,88 (m, 2H), 1,62 (m, 4H), 0,97 (d, 3H, $J = 6$ Hz).

API-TS (metán) (m/z): 367 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, HPLC: A módszer, 7,59 perc (97,7 %); B módszer: 14,18 perc (98,5 %).

Elemanalízis a $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$ képlet alapján:

számított: C: 62,77, H: 6,94, N: 6,66 %;

talált: C: 62,59, H: 6,64, N: 6,39 %.

13. példa

(a) **6-[cisz-4-(3-p-Tolil-propil-amino)-ciklohexil]-3H-benzoxazol-2-on**

(b) **6-[transz-4-(3-p-Tolil-propil-amino)-ciklohexil]-3H-benzoxazol-2-on; (123)**

képletű vegyület

Az (5) képletű ketont és 3-p-tolil-propil-amint összekapcsolva két izomert kapunk

(a) 0,12 g cisz-izomert: 6-[cisz-4-(3-p-tolil-propil-amino)-ciklohexil]-3H-benzoxazol-2-on

HCl só formájában (hozam: 7 %). Op.: 263-265°C. IR (KBr): 2941, 1765 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6), δ : 8,64 (széles s, 2H), 7,46-7,35 (m, 1H), 7,12-6,99 (m, 6H), 3,33-3,29 (m, 1H), 2,90-2,96 (m, 2H), 2,66-2,60 (m, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,01-1,89 (m, 6H), 1,77-1,69 (m, 2H), 1,65-1,59 (m, 2H).

CI-TS (metán) (m/z): 365 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, HRMS-API (m/z): ($\text{M}+\text{H}$)⁺ a $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$ képletre számított: 365,2229, talált: 365,2228. HPLC: A módszer, 7,14 perc (95,2 %); B módszer: 13,08 perc (96,6 %).

Elemanalízis a $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0,50 \text{ H}_2\text{O}$ képlet alapján:

számított: C: 68,13, H: 7,33, N: 6,91 %;

talált: C: 68,33, H: 7,27, N: 6,92 %,

továbbá b) 0,27 g transz-izomert: 6-[transz-4-(3-p-tolil-propil-amino)-ciklohexil]-3H-benzoxazol-2-on HCl só formájában (hozam: 16 %). Op.: 295-301°C. IR (KBr): 2942, 1763 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6), δ : 8,79 (m, 2H), 7,17 (széles s, 1H), 7,13-7,11 (m, 4H), 7,02-6,97 (m, 2H), 3,05 (széles s, 1H), 2,92-2,89 (m, 2 H), 2,63 (t, 2H, $J = 8 \text{ Hz}$), 2,53-2,50 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,16-2,10 (m, 2H), 1,95-1,85 (m, 4H), 1,55-1,46 (m, 4H).

CI-TS (metán) (m/z): 365 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, HPLC: A módszer, 7,02 perc (96,5 %); B módszer: 13,11 perc (98,8 %).

Elemanalízis a $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ képlet alapján:

számított: C: 68,90, H: 7,29, N: 6,99 %;

talált: C: 68,78, H: 7,21, N: 6,87 %.

14. példa

6-{transz-4-[3-(4-Trifluor-metil-fenil)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on; (124) képletű vegyület

Az (5) képletű keton vegyületet 3-(4-trifluor-metil-fenil)-propil-aminnal összekapcsolva 0,78 g 6-{transz-4-[3-(4-trifluor-metil-fenil)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-ont kapunk HCl só formájában (hozam: 33 %). Op.: 285-295°C. IR (KBr): 2945, 1766 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11,47 (s, 1H), 8,81 (s, 2H), 7,68 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7,49 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7,17 (s, 1H), 7,20-6,97 (m, 2H), 3,10-3,02 (m, 1H), 2,98-2,91 (m, 2H), 2,80 (t, 2H, $J = 8$ Hz), 2,57-2,50 (m, 1H), 2,18-2,11 (m, 2H), 2,01-1,95 (m, 2H), 1,90-1,84 (m, 2H), 1,51 (m, 4H).

CI-TS (m/z): 419 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, HPLC: A módszer, 6,87 perc (97,7 %).

Elemanalízis a $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ képlet alapján:

számított: C: 60,73, H: 5,76, N: 6,16 %;

talált: C: 60,63, H: 5,97, N: 6,04 %.

15. példa

6-[transz-4-(2-Benzolszulfín-etil-amino)-ciklohexil]-3H-benzoxazol-2-on; 5. reakcióvázlat

0,13 g (0,62 mmól) NaIO_4 1,2 ml vízzel készült jéghideg szuszpenziójához keverés közben 0,25 g (0,62 mmól) 6-[transz-4-(2-fenil-szulfán-etil-amino)-ciklohexil]-3H-benzoxazol-2-ont adunk. A viszkozus reakcióelegyet 1,5 ml vízzel meghígítjuk, szobahőmérsékletre felmelegítjük, majd 15 ml MeOH-val tovább hígítjuk. 21 óra eltelte után a reakcióelegyet csökkentett nyomáson betöményítjük. Flash-kromatográfiás művelettel tisztítást végezve (szilikagél, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 89:10:1) 6-[transz-4-(2-benzolszulfín-etil-amino)-ciklohexil]-3H-benzoxazol-2-ont kapunk szabad bázis formájában, az így nyert vegyületet HCl sóvá alakítva 0,13 g termékhez jutunk (hozam: 49 %). Op.: 107-110°C. IR (KBr): 2936, 2783, 1768 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6), δ : 9,03 (széles s, 2H), 7,74-7,60 (m, 5H), 7,16 (s, 1H), 6,99-6,97 (m, 2H), 3,48-3,43 (m, 1H), 3,33-3,29 (m, 1H), 3,18-3,04 (m, 4H), 2,54-2,52 (m, 2H), 1,86-1,84 (m, 2H), 1,51-1,44 (m, 4H). API-MS (m/z): 385 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, HPLC: A módszer, 7,01 perc (98,1 %); B módszer: 12,83 perc (99,2 %).

Elemanalízis a $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 1,25 \text{ H}_2\text{O}$ képlet alapján:

számított: C: 56,88, H: 6,25, N: 6,32 %;

talált: C: 56,86, H: 6,18, N: 6,22 %.

16. példa

6-[transz-4-(2-Benzolszulfonil-etil-amino)-ciklohexil]-3H-benzoxazol-2-on; 6. reakcióvázat

0,30 g (1,4 mmól) NaIO_4 5 ml H_2O és 5 ml MeOH elegyével készült szuszpenzióához keverés közben 0,19 g (0,47 mmól) 6-[transz-4-(2-fenil-szulfanil-etil-amino)-ciklohexil]-3-benzoxazol-2-ont adunk. 48 óra eltelte után újabb adag NaIO_4 -et adunk az elegyhez 0,20 g, 0,93 mmól), majd a keverést egy éjszakán át folytatjuk. A reakcióelegyet 6 óra hosszat 60°C hőmérsékleten hőkezeljük, majd szobahőmérsékletre lehűtjük és csökkentett nyomáson betöményítjük. A szilárd anyagot MeOH és CH_2Cl_2 2:1 arányú elegyével szuszpendáljuk, majd az oldatot leszűrjük. A szűrletet csökkentett nyomáson betöményítjük. Flash-kromatográfiás tisztítás után (szilikagél, aceton/ CH_2Cl_2 /MeOH 50:49:1) 0,050 g 6-[transz-4-(2-benzolszulfonil-etil-amino)-ciklohexil]-3H-benzoxazol-2-ont kapunk szabad bázis formájában, amit HCl sóvá alakítunk át (0,050 g, hozam: 24 %). Op.: $202\text{--}208^\circ\text{C}$. IR (KBr): 3448, 2939, 1763 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6), δ : 8,97 (széles s, 2H), 7,98-7,71 (m, 5H), 7,16 (s, 1H), 6,99-6,98 (m, 2H), 3,77-3,74 (m, 1H), 3,25-3,23 (m, 1H), 3,21-3,20 (m, 4H), 2,09-2,04 (m, 2H), 1,90-1,40 (m, 2H), 1,52-1,40 (m, 4H).

CI-TS (metán) (m/z): 401 (M+H)⁺, HRMS-API (m/z): (M+H)⁺ a C₂₁H₂₄N₂O₄S képletre számított: 401,1535, talált: 401,1535. HPLC: A módszer, 6,34 perc (97,3 %); B módszer: 11,06 perc (99,1 %).

Elemanalízis a C₂₁H₂₄N₂O₄S · HCl · 0,50 H₂O képlet alapján:

számított: C: 56,56, H: 5,88, N: 6,28 %;

talált: C: 56,29, H: 5,65, N: 6,13 %.

17. példa

6-{transz-4-[Metil-(3-fenil-propil)-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on; 7. reakcióvázlat

263 mg (0,750 mmól) 6-[transz-4-(3-fenil-propil-amino)-ciklohexil]-3H-benzoxazol-2-on 10 ml MeOH-val készült oldatához keverés közben 0,5 ml vizet és 113 mg (3,75 mmól) p-formaldehidet adunk. A reakcióelegyet 3 óra hosszat keverjük, majd NaBH(OAc)₃ hozzáadása után a keverést 12 óra hosszat folytatjuk. Az elegyhez szilárd NaOH-t adva tiszta oldatot kapunk, ezt ezután csökkentett nyomáson betöményítjük. Flash-kromatográfiás tisztítás után (szilikagél, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 95:4:1) 160 mg 6-{transz-4-[metil-(3-fenil-propil)-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-onhoz jutunk fehér színű szilárd termék formájában. Op.: 58-62°C.

IR (KBr): 2929, 1774 cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆), δ: 8,97 (széles s, 2H), 7,26-7,12 (m, 6H), 6,99-6,98 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,57 (t, 2H, J = 7 Hz), 2,56 (m, 1H), 2,38 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,78 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,37 (m, 2H), 1,27 (m, 2H).

CI-TS (metán) (m/z): 365 (M+H)⁺, HRMS-API (m/z): (M+H)⁺ a C₂₃H₂₈N₂O₂ képletre számított: 365,2229, talált: 365,2231. HPLC: A módszer, 5,95 perc (95,3 %); B módszer: 10,12 perc (97,6 %).

Elemanalízis a $C_{23}H_{28}N_2O_2 \cdot 0,25 H_2O$ képlet alapján:

számított: C: 74,87, H: 7,79, N: 7,59 %;

talált: C: 74,77, H: 7,71, N: 7,81 %.

18. példa

6-(transz-4-{[3-(4-Fluor-fenil)-propil]-metil-amino}-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on; 8. reakcióvázlat

519 mg (1,40 mmól) 6-{transz-4-[3-(4-fluor-fenil)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-ont 210 mg (1,00 mmól) p-formaldehiddel kapcsolunk össze, a műveletet a 17. példában ismertetett módszer szerint végezzük; így 135 mg 6-(transz-4-{[3-(4-fluor-fenil)-propil]-metil-amino}-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-ont kapunk (hozam: 26 %) fehér színű szilárd termék formájában. Op.: 62-65°C.

IR (KBr): 2930, 1774, 1654, 1509 cm^{-1} .

^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 7,24-6,94 (m, 8H), 2,57 (m, 3H), 2,39 (m, 1H), 2,36 (m, 4H), 2,18 (s, 3H), 1,82 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 1,35 (m, 2H).

CI-TS (metán) (m/z): 383 (M+H) $^+$, HRMS-API (m/z): (M+H) $^+$ a $C_{23}H_{27}FN_2O_2$ képletre számított: 383,2135, talált: 383,2133. HPLC: A módszer, 6,04 perc (95,7 %); B módszer: 10,73 perc (96,8 %).

Elemanalízis a $C_{23}H_{27}FN_2O_2 \cdot 0,75 H_2O$ képlet alapján:

számított: C: 69,76, H: 7,25, N: 7,07 %;

talált: C: 69,53, H: 6,97, N: 7,23 %.

19. példa

6-(cisz-4-{[3-(4-Fluor-fenil)-propil]-metil-amino}-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on;

9. reakcióvázlat

519 mg (1,40 mmól) 6-{cisz-4-[3-(4-fluor-fenil)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-

-benzoxazol-2-ont 210 mg (1,00 mmól) p-formaldehiddel kapcsolunk össze, a műveletet a 17. példában leírtak szerint végezve 600 mg 6-(cisz-4-[[3-(4-fluor-fenil)-propil]-metil-amino]-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-onhoz jutunk (hozam: 78 %) csaknem fehér színű üvegszerű termék formájában. IR (KBr): 2944, 1770 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11,50 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,31-7,26 (m, 2H), 7,16-7,09 (m, 3H), 6,99 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 3,38-3,30 (m, 1H), 3,15-3,07 (m, 1H), 3,07-2,98 (m, 1H), 2,81-2,77 (m, 1H), 2,70 (d, 3H, $J = 5$ Hz), 2,65-2,49 (m, 2H), 2,13-1,66 (m, 10H). ESI-MS (m/z): 383 ($M+H$) $^+$, HRMS-API (m/z): ($M+H$) $^+$ a $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_2$ képletre számított: 383,2135, talált: 383,2132. HPLC: A módszer, 5,88 perc (98,7 %); B módszer: 10,97 perc (98,6 %).

Elemanalízis a $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0,25 \text{ H}_2\text{O}$ képlet alapján:

számított: C: 65,24, H: 6,78, N: 6,62 %;

talált: C: 65,41, H: 6,97, N: 6,72 %.

20. példa

6-{transz-4-[2-(4-Fluor-fenil-szulfanil-etil)-metil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on; (125) képletű vegyület

A 17. példában leírtak szerint eljárva 197 mg (0,51 mmól) 6-{transz-4-[2-(4-fluor-fenil-szulfanil)-etil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-ont 76 mg (2,5 mmól) p-formaldehiddel kapcsolunk össze azzal az eltéréssel, hogy a művelethez 5 ml CH_2Cl_2 -t használunk. HCl sót képezve 154 mg 6-{transz-4-[2-(4-fluor-fenil-szulfanil-etil)-metil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-ont kapunk fehér színű szilárd termék formájában (hozam: 69 %). Op.: 213-217°C. IR (KBr): 2942, 1770, 1492 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11,49 (s, 1H), 10,64 (széles s, 1H), 7,56-7,51 (m, 2H), 7,25-7,21 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,00 (széles s, 2H), 3,50-3,31 (m, 3H),

3,31-3,15 (m, 2H), 2,72 (d, 3H, $J = 5$ Hz), 2,54-2,50 (m, 1H), 2,14-2,02 (m, 2H), 1,90-1,85 (m, 2H), 1,68-1,49 (m, 4H).

CI-TS (metán) (m/z): 401 (M+H)⁺, HPLC: A módszer, 5,95 perc (98,1 %).

Elemanalízis a $C_{22}H_{25}FN_2O_2S \cdot HCl$ képlet alapján:

számított: C: 60,47, H: 6,00, N: 6,41 %;

talált: C: 60,17, H: 6,00, N: 7,34 %.

21. példa

6-{transz-4-[Metil-3-(p-tolil-propil)-amino]-ciklohexil}}-3H-benzoxazol-2-on; (126)

képletű vegyület

300 mg (0,82 mmól) 6-[transz-4-(3-p-tolil-propil-amino)-ciklohexil]-3H-benzoxazol-2-ont 120 mg (4,1 mmól) p-formaldehiddel kapcsolunk össze; a műveletet a 17. példában ismertetett módszer szerint végezzük azzal az eltéréssel, hogy 8 ml CH_2Cl_2 -t alkalmazunk. A reakció teljessé tételére további $NaBH(OAc)_3$ és p-formaldehid adagokat adunk a reakcióelegyhez. HCl sót képezve 224 mg 6-{transz-4-[metil-3-(p-tolil-propil)-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-onhoz jutunk fehér színű szilárd termék formájában (hozam: 66 %). Op.: 213-225°C. IR (KBr): 2944, 1771, 1498, 1451 cm^{-1} .

¹H-NMR (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11,48 (s, 1H), 9,85 (széles s, 1H), 7,16-7,10 (m, 5H), 7,00 (széles s, 2H), 3,32-3,26 (m, 1H), 3,19-3,11 (m, 1H), 3,04-2,97 (m, 1H), 2,70 (d, 3H, $J = 4$ Hz), 2,65-2,50 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,12-2,02 (m, 2H), 2,02-1,94 (m, 2H), 1,94-1,88 (m, 2H), 1,68-1,50 (m, 4H). CI-TS (metán) (m/z): 379 (M+H)⁺ a $C_{24}H_{30}N_2O_2$ képletre számított: 369,2385, talált: 379,2397. HPLC: A módszer, 6,45 perc (99,4 %); B módszer: 15,17 perc (> 99 %).

Elemanalízis a $C_{24}H_{30}N_2O_4 \cdot HCl \cdot 0,5 H_2O$ képlet alapján:

számított: C: 67,99, H: 7,61, N: 6,61 %;

talált: C: 67,96, H: 7,57, N: 6,84 %.

22. példa

6-{transz-4-[Metil-(2-fenoxi-etil)-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on; (127)

képletű vegyület

250 mg (0,71 mmól) 6-transz-[4-(2-fenoxi-etil-amino)-ciklohexil]-3H-benzoxazol-2-ont 100 mg (3,5 mmól) p-formaldehiddel kapcsolunk össze; a műveletet a 17. példában leírtak szerint végezzük azzal az eltéréssel, hogy 10 ml CH₂Cl₂-t alkalmazunk. A reakció teljessé tételére a reakcióelegyhez időnként újabb adag NaBH(OAc)₃-t és NaBH₄-t adunk. HCl só képzése után 219 mg 6-{transz-4-[metil-(2-fenoxi-etil)-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-onhoz jutunk fehér színű szilárd anyag formájában (hozam: 77 %). Op.: 277-285°C. IR (KBr): 2939, 1769, 1496 cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆), δ: 11,48 (s, 1H), 10,00 (széles s, 1H), 7,37-7,32 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,03-6,99 (m, 5H), 4,43-4,38 (m, 2H), 3,69-3,61 (m, 1H), 3,50-3,37 (m, 2H), 2,84 (d, 3H, J = 4 Hz), 2,61-2,52 (m, 1H), 2,22-2,12 (m, 2H), 1,99-1,91 (m, 2H), 1,72-1,50 (m, 4H). CI-TS (metán) (m/z): 367 (M+H)⁺ a C₂₂H₂₆N₂O₃ képletre számított: 367,2021, talált: 367,2018. HPLC: A módszer, 5,48 perc (97,3 %); B módszer: 12,81 perc (98,0 %).

Elemanalízis a C₂₂H₂₆N₂O₃ · HCl · 0,1 NH₄Cl képlet alapján:

számított: C: 64,72, H: 6,76, N: 7,20 %;

talált: C: 64,52, H: 6,86, N: 7,34 %.

23. példa

6-{transz-[4-[Metil-3-(4-trifluor-metil-fenil)-propil-amino]-ciklohexil]}-3H-benzoxazol-2-on; (128) képletű vegyület

200 mg (0,48 mmól) 6-{transz-4-[3-(4-trifluor-metil-fenil)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-ont 72 mg (2,4 mmól) p-formaldehiddel kapcsolunk össze, a műveletet a 17. példában leírtak szerint végezzük azzal az eltéréssel, hogy 5 ml CH_2Cl_2 -t alkalmazunk. A reakció teljessé tételére időnként a reakcióelegyhez újabb adag $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ -t adunk. HCl só képzése után 175 mg 6-{transz-4-[metil-3-(4-trifluor-metil-fenil)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-onhoz jutunk fehér színű szilárd anyag formájában (hozam: 77 %). Op.: 227-234°C.

IR (KBr): 2945, 1771, 1497 cm^{-1} .

^1H -NMR (500 MHz, DMSO-d_6), δ : 11,48 (s, 1H), 10,00 (széles s, 1H), 7,68 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7,50 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7,16 (s, 1H), 6,99 (s, 2H), 3,33-3,29 (m, 1H), 3,22-3,14 (m, 1H), 3,08-3,00 (m, 1H), 2,81-2,72 (m, 2H), 2,71 (d, 3H, $J = 5$ Hz), 2,59-2,51 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 4H), 1,94-1,88 (m, 2H), 1,68-1,51 (m, 4H). CI-TS (metán) (m/z): 433 $(\text{M}+\text{H})^+$ a $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ képletre számított: 433,2103, talált: 433,2105. HPLC: C módszer, 14,09 perc (95,8 %); D módszer: 15,99 perc (97,3 %).

Elemanalízis a $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ képlet alapján:

számított: C: 59,20, H: 6,21, N: 5,75 %;

talált: C: 59,22, H: 6,22, N: 5,55 %.

24. példa

(a) **6-{transz-4-[3-(2,4-Difluor-fenil)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on**

(b) **6-(transz-4-{[3-(2,4-Difluor-fenil)-propil]-metil-amino}-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on; 10. reakcióvázlat**

(5) képletű keton vegyületet és 3-(2,4-difluor-fenil)-1-propil-amint az 1. példában ismertetett módszer szerint kapcsolunk össze, így (a) 0,75 g 6-{transz-4-[3-(2,4-

-difluor-fenil)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-ont kapunk (hozam: 37 %) HCl só formájában elkülönítve.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11,49 (s, 1H), 8,84 (széles s, 2H), 7,40 (ddd, $J = 9, 9, 7$ Hz), 7,22-7,18 (m, 2H), 7,05 (ddd, 1H, $J = 8, 8, 2$ Hz), 7,01 (dd, 2H, $J = 8, 1$ Hz), 6,99 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 3,11-3,02 (m, 1H), 2,98-2,92 (m, 2H), 2,70 (t, 2H, $J = 8$ Hz), 2,56-2,49 (m, 1H), 2,18-2,11 (m, 2H), 1,96-1,86 (m, 4H), 1,51 (m, 4H), és

(b) 435 mg (1,0 mmól) 6-{transz-4-[3-(2,4-difluor-fenil)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-ont 150 mg (5,1 mmól) p-formaldehiddel kapcsolunk össze; a műveletet a 17. példában leírtak szerint végezzük azzal az eltéréssel, hogy 15 ml CH_2Cl_2 -t alkalmazunk. A reakció teljessé tételére időnként újabb adag $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ -t adunk a reakcióelegyhez. HCl só képzése után (b) 314 mg 6-(transz-4-{[3-(2,4-difluor-fenil)-propil]-metil-amino}-ciklohexil-3H-benzoxazol-2-onhoz jutunk fehér színű szilárd anyag formájában (hozam: 72 %). Op.: 269-272°C. IR (KBr): 2947, 1768 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11,50 (s, 1H), 10,37 (széles s, 1H), 7,41 (ddd, 1H, $J = 8, 8, 7$ Hz), 7,22-7,16 (m, 2H), 7,07-7,04 (m, 1H), 7,00 (s, 2H), 3,32-3,28 (m, 1H), 3,20-3,12 (m, 1H), 3,08-2,99 (m, 1H), 2,72-2,61 (m, 5H), 2,59-2,50 (m, 1H), 2,15-2,07 (m, 2H), 2,04-1,96 (m, 2H), 1,90-1,89 (m, 2H), 1,67-1,51 (m, 4H).

ESI-TS (m/z): 401 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, HPLC: A módszer, 5,96 perc (> 99 %).

Elemanalízis a $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ képlet alapján:

számított: C: 63,23, H: 6,23, N: 6,41 %;

talált: C: 63,03, H: 6,16, N: 6,25 %.

25. példa

6-(transz-4-{[Etil-[3-(4-fluor-fenil)-propil]-amino}-ciklohexil]-3H-benzoxazol-2-on; 11. reakcióvázlat

1,0 g (2,7 mmól) 6-{transz-4-[3-(4-fluor-fenil)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on 60 ml THF-fel készült oldatához keverés közben 240 mg (5,4 mmól) acetaldehidet és 3 Å molekulaszűrőt adunk. A reakcióelegyet 5-10 percig keverjük, majd 0,81 mg (3,8 mmól) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ -t adunk hozzá, a keverést ezután 0,5 óra hosszát folytatjuk. A reakcióelegyet csökkentett nyomáson betöményítjük, a maradékot MeOH-ban feloldjuk. Az oldat pH-ját 2 normál NaOH oldattal 10-es értékre állítjuk, az oldatot Celiten szűrjük, majd csökkentett nyomáson betöményítjük. Flash-kromatográfiás tisztítás után (szilikagél, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 89:10:1) HCl sót képzünk, így 395 mg 6-(transz-4-{[etil-[3-(4-fluor-fenil)-propil]-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on) kapunk fehér színű szilárd termék formájában. Op.: 228-231°C. IR (KBr): 2946, 1769, 1509 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6), δ : 11,47 (s, 1H), 9,65 (széles s, 1H), 7,33-7,29 (m, 2H), 7,17-7,12 (m, 3H), 7,00 (s, 2H), 3,39-3,32 (m, 1H), 3,24-3,08 (m, 3H), 3,05-2,98 (m, 1H), 2,68 (q, 2H, $J = 7,3$ Hz), 2,60-2,50 (m, 1H), 2,14-2,09 (m, 2H), 2,04-1,98 (m, 2H), 1,93-1,87 (m, 2H), 1,69-1,55 (m, 4H), 1,26 (t, 3H, $J = 7$ Hz).

CI-TS (metán) (m/z): 397 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, HPLC: A módszer, 6,37 perc (97,7 %).

Elemanalízis a $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{FN}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ képlet alapján:

számított: C: 66,58, H: 6,98, N: 6,47 %;

talált: C: 66,37, H: 7,08, N: 6,25 %.

26. példa

6-(transz-4-{[Etil-[3-(4-fluor-fenil)-propil]-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on;

(129) képletű vegyület

200 mg (0,48 mmól) 6-{transz-4-[3-(4-trifluor-metil-fenil)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on 42 mg (0,96 mmól) acetaldehddel kapcsolunk össze;

a műveletet a 24. példában leírtak szerint végezzük. HCl só képzése után 80 mg 6-(transz-4-[[etil-[3-(4-fluor-fenil)-propil]-amino]-ciklohexil]-3H-benzoxazol-2-onhoz jutunk csaknem fehér színű szilárd anyag formájában (hozam: 35 %). Op.: 248-252°C. IR (KBr): 2946, 1771, 1497, 1451 cm^{-1} .

^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11,49 (s, 1H), 9,81 (széles s, 1H), 7,68 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7,51 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7,16 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 3,40-3,31 (m, 1H), 3,27-3,09 (m, 3H), 3,09-2,99 (m, 1H), 2,77 (q, 2H, $J = 7,3$ Hz), 2,59-2,50 (m, 1H), 2,15-2,00 (m, 4H), 1,92-1,88 (m, 2H), 1,69-1,54 (m, 4H), 1,27 (t, 3H, $J = 7$ Hz). CI-TS (metán) (m/z): 447 $(\text{M}+\text{H})^+$ a $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ képletre számított: 447,2259, talált: 447,2267. HPLC: C módszer, 14,40 perc (98,3 %); D módszer: 16,11 perc (98,5 %).

Elemanalízis a $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0,25 \text{ H}_2\text{O}$ képlet alapján:

számított: C: 61,60, H: 6,31, N: 5,75 %;

talált: C: 61,59, H: 6,22, N: 5,58 %.

27. példa

6-(transz-4-{Etil-[(R)-1-metil-3-fenil-propil]-amino}-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on; (130) képletű vegyület

370 mg (1,01 mmól) 6-{transz-4-[(R)-1-metil-3-fenil-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-ont és 44 mg (1,01 mmól) acetaldehidet kapcsolunk össze a 24. példában leírtak szerint, ezután HCl sót képezve 70 mg 6-(transz-4-{etil-[(R)-1-metil-3-fenil-propil]-amino}-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-ont kapunk halványsárga színű szilárd anyag formájában (hozam: 25 %); (az így nyert termék a diasztereomerek elegyéből áll). Op.: 139-158°C. IR (KBr): 2941, 1772, 1497, 1451 cm^{-1} .

^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11,52 (s, 2H), 9,11 (s, 2H), 7,35-7,21 (m, 10H), 7,18 (m, 4H), 7,00 (s, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,20-1,51 (m, 28H),

1,44 (d, 3H, J = 7 Hz), 1,32 (d, 3H, J = 7 Hz), 1,26 (m, 6H). API-TS (metán) (m/z): 393 (M+H)⁺ a C₂₅H₃₂N₂O₂ képletre számított: 393,2542, talált: 393,2540. HPLC: C módszer, 5,77 perc (97,4 %); D módszer: 11,47 és 11,57 perc (98,1 %).

Elemanalízis a C₂₅H₃₂N₂O₂ · HCl · 0,5 H₂O képlet alapján:

számított: C: 68,55, H: 7,82, N: 6,40 %;

talált: C: 68,67, H: 8,03, N: 6,27 %.

28. példa

6-(transz-4-{Etil-[(S)-1-metil-3-fenil-propil]-amino}-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on; (131) képletű vegyület

196 mg (0,538 mmól) 6-{transz-4-[(S)-1-metil-3-fenil-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-ont 24 mg (0,538 mmól) acetaldehiddel kapcsolunk össze a 24. példában ismertett módszer szerint. Ezt követően HCl sót képzünk, így 110 mg 6-(transz-4-{etil-[(S)-1-metil-3-fenil-propil]-amino}-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-ont kapunk halványsárga színű szilárd anyag formájában (hozam: 50 %); (a termék a diasztereomerek elegyéből áll). Op.: 221-246°C. IR (KBr): 3424, 2929, 1771, 1495 cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆), δ: 11,52 (s, 2H), 9,11 (s, 2H), 7,35-7,21 (m, 10H), 7,18 (m, 4H), 7,00 (s, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,20-1,51 (m, 28H), 1,44 (d, 3H, J = 7 Hz), 1,32 (d, 3H, J = 7 Hz), 1,26 (m, 6H). API-TS (metán) (m/z): 393 (M+H)⁺, HPLC: C módszer, 5,88 perc (97,4 %); D módszer: 11,32 perc (> 99 %).

Elemanalízis a C₂₅H₃₂N₂O₂ · HCl · H₂O képlet alapján:

számított: C: 67,17, H: 7,89, N: 6,27 %;

talált: C: 67,18, H: 7,69, N: 5,98 %.

29. példa

6-{transz-4-[[3-(4-Fluor-fenil)-propil]-(2-hidroxi-etil)-amino]-ciklohexil}-3H-benz-oxazol-2-on; 12. reakcióvázlat

0,5 g (1,2 mmól) 6-{transz-4-[3-(4-fluor-fenil)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benz-oxazol-2-on 25 ml THF és 5 ml CH₂Cl₂-vel készült oldatához keverés közben 0,17 ml (1,2 mmól) Et₃N-t, 110 mg (1,8 mmól) glikolaldehidet és 3 Å méretű molekulaszűrőt adunk. A reakcióelegyhez 5-10 percig végzett keverés után NaBH(OAc)₃-t adunk, majd a keverést 0,5 óra hosszat folytatjuk. A reakcióelegyet csökkentett nyomáson betöményítjük, a maradékot MeOH-ban feloldjuk. 2 normál NaOH oldattal az oldat pH-ját 11-es értékre állítjuk, ezután az oldatot Celiten átszűrjük és csökkentett nyomáson betöményítjük. Flash-kromatográfiás tisztítás után (szilikagél, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 90:9,5:0,5, majd szilikagél, CH₂Cl₂/MeOH 90:10) 120 mg szabad bázishoz jutunk (hozam: 24 %). HCl só képzése után 6-{transz-4-[[3-(4-fluor-fenil)-propil]-(2-hidroxi-etil)-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-ont kapunk fehér színű szilárd anyag formájában. Op.: 259-262°C. IR (KBr): 3314, 2949, 1765, 1509cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆), δ: 11,50 (s, 1H), 9,40 (széles s, 1H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,18-7,12 (m, 3H), 7,00 (s, 2H), 5,34-5,31 (m, 1H), 3,76-3,74 (m, 2H), 3,49-3,39 (m, 1H), 3,21-3,08 (m, 3H), 2,65 (t, 2H, J = 8 Hz), 2,60-2,49 (m, 2H), 2,18-1,99 (m, 4H), 1,98-1,86 (m, 2H), 1,71-1,52 (m, 4H). API-MS (metán) (m/z): 413 (M+H)⁺ a C₂₄H₂₉FN₂O₃ képletre számított: 413,2240, talált: 413,2239. HPLC: A módszer, 5,47 perc (98,9 %); B módszer: 11,11 perc (98,5 %).

Elemanalízis a C₂₄H₂₉FN₂O₃ · HCl · 0,5 H₂O képlet alapján:

számított: C: 62,94, H: 6,82, N: 6,12 %;

talált: C: 63,10, H: 6,67, N: 6,06 %.

30. példa

6-(transz-4-{Ciklopropil-metil-[3-(4-fluor-fenil)-propil]-amino}-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on; 13. reakcióvázlat

400 mg (0,99 mmól) 6-{transz-4-[3-(4-fluor-fenil)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on szabad bázist oly módon állítunk elő, hogy 6-{transz-4-[3-(4-fluor-fenil)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on-hidrokloridnak 25 ml THF-fel és 10 ml MeOH-val készült oldatához 0,99 ml normál NaOH oldatot (0,99 mmól) adunk. A szabad bázishoz 70 mg (0,99 mmól) ciklopropánkarboxaldehidet, ezután 300 mg (1,4 mmól) NaBH(OAc)₃-t adunk. 28 órán keresztül időnként újabb adag NaBH(OAc)₃-t és ciklopropánkarboxaldehidet adva az elegyhez a reakciót teljessé tesszük. Az oldat pH-ját szilárd NaOH-val 11-es értékre állítjuk, majd az oldatot betöményítjük. Flash-kromatográfiás tisztítás után (szilikagél, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 90:9,5:0,5), majd HCl só képzést követően 347 mg 6-(transz-4-{ciklopropil-metil-[3-(4-fluor-fenil)-propil]-amino}-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-onhoz jutunk fehér színű szilárd anyag formájában (hozam: 76 %). Op.: 221-225°C. IR (KBr): 2937, 1764, 1510 cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆), δ: 11,50 (s, 1H), 9,78 (széles s, 1H), 7,33-7,29 (m, 2H), 7,18-7,12 (m, 3H), 7,02 (s, 2H), 3,50-3,42 (m, 1H), 3,24-2,97 (m, 4H), 2,72-2,61 (m, 2H), 2,59-2,55 (m, 1H), 2,18-2,01 (m, 4H), 1,94-1,88 (m, 2H), 1,69-1,53 (m, 4H), 1,18-1,09 (m, 1H), 0,68-0,59 (m, 2H), 0,46-0,36 (m, 2H). ESI-TS (m/z): 423 (M+H)⁺, HPLC: A módszer, 6,22 perc (98,5 %).

Elemanalízis a C₂₆H₃₁FN₂O₂ · HCl képlet alapján:

számított: C: 68,04, H: 7,03, N: 6,10 %;

talált: C: 67,65, H: 7,07, N: 5,95 %.

31. példa

6-(transz-4-[[3-(4-Fluor-fenil)-propil]-fur-3-il-metil-amino]-ciklohexil]-3H-benzoxazol-2-on; 14. reakcióvázlat

500 mg (1,2 mmól) 6-{transz-4-[3-(4-fluor-fenil)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on-hidroklorid 50 ml THF-felkészült oldatához 170 mg (1,2 mmól) K_2CO_3 -mat adva állítunk elő 6-{transz-4-[3-(4-fluor-fenil)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on szabad bázist. A keletkezett szabad bázis szuszpenziójához 470 mg (4,9 mmól) 3-furánkarbaldehydet, majd 10 perc eltelte után 520 mg (2,4 mmól) $NaBH(OAc)_3$ -t adunk. A reakcióelegyet 3 óra hosszat keverjük, majd további 520 mg (2,4 mmól) $NaBH(OAc)_3$ hozzáadása után a keverést 14,5 óra hosszat folytatjuk. Az oldatot MeOH-val meghígítjuk, a pH-t szilárd NaOH hozzáadásával 13-as értékre állítjuk. Az oldatot ezután csökkentett nyomáson betöményítjük. Flash-kromatográfiás tisztítás után (szilikagél, $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$ 90:9,5:0,5), majd HCl só képzést követően 272 mg 6-(transz-4-[[3-(4-fluor-fenil)-propil]-fur-3-il-metil-amino]-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-onhoz jutunk csaknem fehér színű szilárd termék formájában. Op.: 225-227°C. IR (KBr): 2929, 1773, 1510 cm^{-1} .

^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11,49 (s, 1H), 9,99 (széles s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,27-7,24 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,14-7,10 (m, 2H), 7,02-6,98 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 4,30-4,18 (m, 2H), 3,33-3,29 (m, 1H), 3,20-3,12 (m, 1H), 3,01-2,93 (m, 1H), 2,67-2,53 (m, 3H), 2,22-2,15 (m, 2H), 2,07-1,88 (m, 4H), 1,78-1,66 (m, 2H), 1,62-1,49 (m, 2H). ESI-MS (m/z): 449 (M+H) $^+$, HPLC: A módszer, 6,27 perc (99,8 %).

Elemenálízis a $C_{27}H_{29}FN_2O_3 \cdot HCl$ képlet alapján:

számított: C: 66,87, H: 6,23, N: 5,78 %;

talált: C: 66,54, H: 6,27, N: 5,48 %.

32. példa

6-(transz-4-{Allil-[3-(4-fluor-fenil)-propil]-amino}-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on;

15. reakcióvázlat

400 mg (0,99 mmól) 6-{transz-4-[3-(4-fluor-fenil)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on 40 ml THF-fel és 3 ml DMF-fel készült szuszpenziójához keverés közben 180 mg (2,2 mmól) NaHCO₃-mat és 130 mg (1,1 mmól) allil-bromidot adunk. Visszafolyató hűtő alkalmazásával az elegyet egy éjszakán át forraljuk, majd 1,5 ml DMF-fet, 30 mg (29 mmól) allil-bromidot és 21 mg (0,25 mmól) NaHCO₃-mat adunk hozzá. A reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 12 óra hosszat forraljuk, ezután szobahőmérsékletre lehűtjük. Az így nyert anyagot vízzel meghígítjuk és etil-acetáttal háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel és telített nátrium-klorid-oldattal háromszor mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd csökkentett nyomáson betöményítjük. Flash-kromatográfiás tisztítást követően (szilikagél, CH₂Cl₂/MeOH), majd HCl só képzés után 138 mg 6-(transz-4-{allil-[3-(4-fluor-fenil)-propil]-amino}-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-ont kapunk fehér színű szilárd termék formájában (hozam: 31 %) Op.: 224-230°C. IR (KBr): 2943, 1770, 1510 cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆), δ: 11,51 (s, 1H), 10,38 (széles s, 1H), 7,31-7,28 (m, 2H), 7,17-7,11 (m, 3H), 7,00 (s, 2H), 6,11-6,04 (m, 1H), 5,55 (d, 1H, J = 17 Hz), 5,45 (d, 1H, J = 10 Hz), 3,87-3,71 (m, 2H), 3,38-3,31 (m, 1H), 3,19-3,13 (m, 1H), 3,05-2,92 (m, 1H), 2,70-2,51 (m, 3H), 2,18-2,12 (m, 2H), 2,07-1,99 (m, 2H), 1,92-1,87 (m, 2H), 1,72-1,50 (m, 4H). ESI-TS (metán) (m/z): 409, HPLC: B módszer, 11,34 perc (98,1 %).

Elemanalízis a C₂₅H₂₉FN₂O₂ · HCl képlet alapján:

számított: C: 67,48, H: 6,80, N: 6,30 %;

talált: C: 67,29, H: 6,93, N: 6,07 %.

33. példa

6-(transz-4-[[3-(4-Fluor-fenil)-propil]-izobutil-amino]-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on; 16. reakcióvázlat

400 mg (1,0 mmól) 6-{transz-4-[3-(4-fluor-fenil)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on-hidroklorid 40 ml THF-fel készült oldatához 140 mg (1,0 mmól) K_2CO_3 -mat adva állítunk elő 6-{transz-4-[3-(4-fluor-fenil)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on szabad bázist. A szabad bázist tartalmazó oldatot felmelegítve a szabad bázist feloldjuk, majd az oldatot szobahőmérsékletre lehűtjük. Ezután 280 mg (4,0 mmól) izobutiraldehidet, majd 10 perc eltelte után 420 mg (2,0 mmól) $NaBH(OAc)_3$ -t adunk hozzá. A reakcióelegyet 2,5 napig keverjük, majd csökkentett nyomáson betöményítjük. Az oldatot MeOH-val meghígítva a pH-t szilárd NaOH hozzáadásával 10-es értékre állítjuk. Az oldatot ezután csökkentett nyomáson betöményítjük. Flash-kromatográfiás tisztítást követően (szilikagél, $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$ 95:4,75:0,25), majd HCl só képzés után 327 mg 6-(transz-4-[[3-(4-fluor-fenil)-propil]-izobutil-amino]-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-ont kapunk fehér színű szilárd anyag formájában (hozam: 46 %). Op.: 199-201°C. IR (KBr): 2941,1769, 1510 cm^{-1} .

^1H -NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$), δ : 11,51 (s, 1H), 9,16 (széles s, 1H), 7,32-7,29 (m, 2H), 7,17-7,12 (m, 3H), 6,99 (s, 2H), 3,38-3,33 (m, 1H), 3,13-3,03 (m, 3H), 2,86-2,80 (m, 1H), 2,66-2,62 (m, 2H), 2,58-2,51 (m, 1H), 2,13-1,97 (m, 5H), 1,92-1,87 (m, 2H), 1,74-1,56 (m, 4H), 1,02-0,98 (m, 6H). ESI-MS (m/z): 425 ($M+H$)⁺, HPLC: A módszer, 6,38 perc (98,7 %).

Elemanalízis a $C_{26}H_{33}FN_2O_2 \cdot HCl$ képlet alapján:

számított: C: 67,74, H: 7,43, N: 6,08 %;

talált: C: 67,65, H: 7,29, N: 5,93 %.

34. példa

2-{{3-(4-Fluor-fenil)-propil}}-[4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)-ciklohexil]- -amino}-acetamid; 17. reakcióvázlat

110 mg (0,81 mmól) 6-{{transz-4-{{3-(4-fluor-fenil)-propil-amino}}-ciklohexil}}-3H-benzoxazol-2-on 15 ml DMF-fel készült szuszpenziójához keverés közben 140 mg (1,6 mmól) NaHCO₃-mat és 300 mg (0,74 mmól) bróm-acetamidot adunk. 16 óra eltelte után a reakcióelegyet 50°C hőmérsékletre felmelegítjük. 4 óra eltelte után további bróm adagot (150 mg, 0,37 mmól) és NaHCO₃-mat (31 mg, 0,37 mmól) adunk az elegyhez, majd a hőmérsékletet 75°C-ra emeljük. 4 óra eltelte után a reakcióelegyet szobahőmérsékletre lehűtjük, vízzel meghígítjuk és EtOAc-vel extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat vízzel, telített NaCl oldattal mossuk, Na₂SO₄-gyel szárítjuk, szűrjük, majd csökkentett nyomáson betöményítjük. Flash-kromatográfiás tisztítás után (szilikagél, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 95:4,75:0,25), majd HCl só képzést követően 60 mg 2-{{3-(4-fluor-fenil)-propil}}-[4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)-ciklohexil]-amino}-acetamidot kapunk fehér színű szilárd anyag formájában (hozam: 17 %). Op.: 266-270°C. IR (KBr): 3331, 3149, 2943, 1762, 1691cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆), δ: 11,47 (s, 1H), 9,08 (széles s, 1H), 7,96 (széles s, 1H), 7,73 (széles s, 1H), 7,29-7,25 (m, 2H), 7,17-7,01 (m, 3H), 6,99 (s, 2H), 4,05-4,02 (m, 1H), 3,81-3,78 (m, 1H), 3,47-3,38 (m, 1H), 3,22-3,12 (m, 3H), 2,63 (t, 2H, J = 8 Hz), 2,57-2,52 (m, 1H), 2,14-1,87 (m, 6H), 1,71-1,49 (m, 4H). ESI-TS (m/z): 426 (M+H)⁺, HPLC: A módszer, 5,44 perc (98,0 %); E módszer: 6,50 perc (> 99 %).

Elemanalízis a C₂₄H₂₈FN₃O₃ · HCl képlet alapján:

számított: C: 61,80, H: 6,37, N: 9,01 %;

talált: C: 61,78, H: 6,27, N: 8,80 %.

35. példa

6-(transz-4-[(2-Amino-etil)-[3-(4-fluor-fenil)-propil]-amino]-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on; 18. reakcióvázlat

0,5 g (1,2 mmól) 6-{transz-4-[3-(4-fluor-fenil)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on-HCl só 25 ml THF-fel készült oldatához keverés közben 0,19 ml (1,4 mmól) Et₃N-t, 220 mg (1,9 mmól) terc-butyl-N-(2-oxo-etil)-karbamátot és 3 Å molekulaszűrőt adunk. A reakcióelegyet 10 percig keverjük, 0,43 g (0,39 mmól) NaBH(OAc)₃-t adunk, majd a keverést 5,75 óra hosszat folytatjuk. A reakcióelegyet MeOH-val meghígítjuk, majd a pH-t normál NaOH oldattal 8-as értékre állítjuk; az oldatot szűrjük, majd csökkentett nyomáson betöményítjük. Flash-kromatográfiás tisztítás után (szilikagél, CH₂Cl₂/MeOH 95:5) 220 mg Boc csoporttal védett amin vegyülethez jutunk. A maradékot 12 ml dioxánban feloldjuk, majd dioxánnal készült 2 ml 4 normál HCl oldatot adunk hozzá. A reakcióelegyet 2 óra hosszat keverjük, csökkentett nyomáson betöményítjük, majd flash-kromatográfiás művelettel tisztítjuk (szilikagél, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 89:10:1). HCl só képzés után 133 mg 6-(transz-4-[(2-amino-etil)-[3-(4-fluor-fenil)-propil]-amino]-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-onhoz jutunk fehér színű szilárd termék formájában (hozam: 27 %). Op.: 161-169°C. IR (KBr): 2929, 1764, 1656 cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆), δ: 7,24-7,22 (m, 2H), 7,10-7,06 (m, 3H), 6,95-6,90 (m, 2H), 3,50-3,10 (széles s, 3H), 2,60-2,41 (m, 10H), 1,83-1,76 (m, 4H), 1,79-1,63 (m, 2H), 1,49-1,31 (m, 4H). ESI-MS (m/z): 412.

Elemenálízis a C₂₄H₃₀FN₃O₂ képlet alapján:

számított: C: 70,05, H: 7,35, N: 10,21 %;

talált: C: 69,86, H: 7,45, N: 10,07 %.

36. példa

(a) (S)-6-{transz-4-[1-(4-Fluor-fenil-szulfanil)-pentán-2-il-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on

(b) (S)-6-{transz-4-[Etil-(1-(4-fluor-fenil-szulfanil)-pentán-2-il)-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on; 19. reakcióvázlat

1. Lépés: 2,23 g (7,95 mmól) (11) képletű mezilát és 1,02 g (7,95 mmól) 4-fluor-benzoltiol THF/2-PrOH 1:1 arányú elegyével készült oldatához (30 ml) keverés közben 0,39 g (10,34 mmól) nátrium-bór-hidridet adunk. A reakcióelegyet egy éjszakán át keverjük, majd 100 ml EtOAc-vel meghígítjuk, ezután egymást követően 3x30 ml 20 %-os KOH oldattal, 30 ml vízzel és 30 ml telített NaCl oldattal mossuk. A szerves fázist Na₂SO₄-gyel szárítjuk, szűrjük, majd csökkentett nyomáson betöményítjük. Flash-kromatográfiás tisztítás után (szilikagél, hexán/EtOAc 7:1) 1,24 g Boc csoporttal védett (12) képletű amin vegyületet kapunk fehér színű szilárd anyag formájában (hozam: 50 %).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 7,38 (dd, 2H, J = 7, 4 Hz), 6,98 (t, 2H, J = 4 Hz), 4,51 (széles s, 1H), 3,84 (széles s, 1H), 3,01 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,54 (s, 9H), 1,37 (m, 2H), 0,89 (t, 3H, J = 4 Hz).

2. Lépés: 1,24 g (3,96 mmól) (12) képletű Boc-amin vegyület 5 ml dioxánnal készült oldatához keverés közben dioxánnal készült 1,48 ml 4 normál HCl oldatot adunk (5,92 mmól). 1 óra eltelte után a reakcióelegyet csökkentett nyomáson betöményítve 0,93 g (13) képletű amin vegyülethez jutunk fehér színű szilárd anyag formájában (hozam: 94 %).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 8,65 (széles s, 2H), 7,55 (dd, 2H, J = 7, 4 Hz), 6,99 (t, 2H, J = 4 Hz), 3,29-3,13 (m, 3H), 1,84 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 0,88 (t, 3H, J = 4 Hz).

3. Lépés: 0,93 g (3,72 mmól) (13) képletű vegyület 30 ml 2-PrOH-val készült oldatához keverés közben 4 Å méretű molekulaszűrőt és 0,88 g (3,72 mmól) (5) képletű ke-
tont adunk. A reakcióelegyet 3 óra hosszat keverjük. 0,19 g (5,21 mmól) nátrium-
-bór-hidrid hozzáadása után az elegyet egy éjszakán át keverjük. A reakcióelegyet le-
szűrjük, majd csökkentett nyomáson betöményítjük. Flash-kromatográfiás tisztítás után
(szilikagél, hexán/EtOAc 1,5:1) 282 mg (a) (S)-6-{transz-4-[1-(4-fluor-fenil-szulfanil)-
-pentán-2-il-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-onhoz jutunk fehér színű szilárd anyag
formájában (hozam: 17 %).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ : 7,40 (m, 2H), 7,01-6,93 (m, 5H), 3,07-2,81 (m, 3H), 2,47
(m, 2H), 1,93-1,71 (m, 4H), 1,57-1,14 (m, 8H), 0,87 (t, 3H, $J = 6$ Hz).

4. Lépés: 292 mg (0,687 mmól) (a) (S)-6-{transz-4-[1-(4-fluor-fenil-szulfanil)-pentán-2-
-il-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-onnak 10 ml THF-fel készült oldatához 30 mg
(0,68 mmól) acetaldehidet és 4 Å méretű molekulaszűrőt adunk. Az elegyet 0,25 óra
hosszat keverjük, majd 204 mg (0,962 mmól) nátrium-triacetoxi-bór-hidridet adunk
hozzá. A reakcióelegyet 0,75 óra hosszat keverjük, majd csökkentett nyomáson betö-
ményítjük. A nyers maradékot 10 ml metanollal felvesszük, majd szilárd NaOH hozzá-
adásával a pH-t > 8 értékre állítjuk. Az oldatot csökkentett nyomáson betöményítjük.
Flash-kromatográfiás tisztítás után (szilikagél, hexán/EtOAc 1:1) 210 mg (b)
(S)-6-{transz-4-[etil-(1-(4-fluor-fenil-szulfanil)-pentán-2-il)-amino]-ciklohexil}-3H-benz-
oxazol-2-ont kapunk tiszta olaj formájában (hozam: 67 %). IR (KBr): 3219, 2926,
1764, 1589 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ : 7,34 (m, 2H), 7,05-6,92 (m, 5H), 3,02 (m, 3H), 2,79 (m,
1H), 2,64 (m, 6H), 2,38 (m, 1H), 1,93-1,78 (m, 4H), 1,47-1,29 (m, 4H), 0,93 (t, 3H, $J =$
5 Hz), 0,89 (t, 3H, $J = 6$ Hz). API-MS (m/z): 457 $[\text{M}+\text{H}]^+$ a $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}$ képletre szá-

mított: 457,2325, talált: 457,2324, HPLC: C módszer: 6,55 perc (> 99 %), D módszer: 12,37 perc (> 99 %).

37. példa

(a) 6-[transz-4-(3-Fenil-butil-amino)-ciklohexil]-3H-benzoxazol-2-on

(b) 6-[transz-4-(Metil-3-fenil-butil-amino)-ciklohexil]-3H-benzoxazol-2-on; 20.

reakcióvázlat

1. Lépés: 1,3 g (6,2 mmól) (14) képletű amin vegyület 75 ml THF-fel készült oldatához 1,44 g (6,22 mmól) (5) képletű vegyületet adunk. A reakcióelegyet 1 óra hosszat keverjük, 329 mg (8,71 mmól) NaBH₄-et és 30 ml vizet adunk hozzá. 45 percig végzett keverés után a reakcióelegyet EtOAc-vel meghígítjuk. Az elegyet normál HCl oldattal mossuk, majd csökkentett nyomáson betöményítjük. Flash-kromatográfiás tisztítás után (szilikagél, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 95:5:1) 640 mg 6-[transz-4-(3-fenil-butil-amino)-ciklohexil]-3H-benzoxazol-2-ont kapunk fehér színű szilárd anyag formájában (hozam: 28 %).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ: 7,31-7,11 (m, 7H), 6,94 (s, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 5H), 1,87 (széles d, 2H, J = 10 Hz), 1,73 (széles d, 2H, J = 10 Hz), 1,68 (m, 2H), 1,44 (dddd, 2H, J = 10, 10, 2 Hz), 1,19 (d, 3H, J = 4 Hz), 1,08 (dddd, 2H, J = 10, 10, 10, 2 Hz).

2. Lépés: 638 mg (1,75 mmól) 6-{transz-4-[3-fenil-butil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-onnak 10 ml MeOH-val (0,5 ml víz tartalmú) készült oldatához keverés közben 263 mg (8,76 mmól) p-formaldehidet adunk. A reakcióelegyet 2 óra hosszat keverjük, majd 519 mg (2,45 mmól) NaBH₄-t adunk hozzá. A reakcióelegyet ezután 3 óra hosszat keverjük, majd szilárd NaOH hozzáadása után a keletkezett tiszta oldatot csökkentett nyomáson betöményítjük. Flash-kromatográfiás tisztítást követően

(CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 95:5:1) 231 mg 6-[transz-4-(metil-3-fenil-butyl-amino)-ciklohexil]-3H-benzoxazol-2-onhoz jutunk fehér színű szilárd anyag formájában (hozam: 35 %). Op.: 61-70°C. IR (KBr): 2928, 1774 cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆), δ: 7,29-7,12 (m, 7H), 6,97 (s, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,49-2,26 (m, 5H), 2,14 (s, 3H), 1,77 (m, 4H), 1,67 (m, 2H), 1,43 (m, 2H), 1,27 (m, 2H), 1,17 (d, 3H, J = 4 Hz). API-TS (m/z): 379 [M+H]⁺, HPLC: A módszer: 5,99 perc (94,3 %), B módszer: 10,97 perc (> 99 %).

Elemanalízis a C₂₄H₃₀N₂O₂ · 0,5 H₂O képlet alapján:

számított: C: 74,39, H: 8,06, N: 7,23 %;

talált: C: 74,41, H: 7,90, N: 7,31 %.

38. példa

(a) **6-{transz-4-[3-(4-Klór-fenil)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on**

(b) **6-(transz-4-{[3-(4-klór-fenil)-propil]-metil-amino}-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on; 21. reakcióvázlat**

1. Lépés: 1,5 g (7,3 mmól) 3-(4-klór-fenil)-1-propil-amin-hidroklorid 50 ml 2-propanollal készült oldatához 1,1 ml (8,0 mmól) Et₃N-t, 1,7 g (7,3 mmól) (5) képletű ketont, 25 ml THF-et és 3 Å méretű molekulaszűrőt adunk. A reakcióelegyet hőkezelve az (5) képletű keton vegyületet feloldjuk, majd szobahőmérsékleten 2,25 óra hosszat keverjük. 550 mg (14,5 mmól) nátrium-bór-hidrid hozzáadása után a reakcióelegyet 12 óra hosszat keverjük. Ezután a reakciót MeOH hozzáadásával leállítjuk, az elegyet Celit betétet tartalmazó szűrőn átszűrjük, majd csökkentett nyomáson betöményítjük. Flash-kromatográfiás tisztítás után (szilikagél, CH₂Cl₂/MeOH 90:10) metanollal eldörzsölést és átkristályosítást végezve 683 mg 6-{transz-4-[3-(4-klór-fenil)-propil-amino]-

-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-onhoz jutunk fehér színű szilárd anyag formájában (hozam: 24 %).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 7,32 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7,23 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7,12 (s, 1H), 6,98-6,93 (m, 2H), 2,61 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 2,56 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 2,48-2,38 (m, 2H), 1,94 (széles d, 2H, $J = 10$ Hz), 1,77 (széles d, 2H, $J = 10$ Hz), 1,72-1,66 (m, 2H), 1,44 (dddd, 2H, $J = 12, 12, 12, 3$ Hz), 1,12 (dddd, 2H, $J = 12, 12, 12, 3$ Hz).

2. Lépés: 655 mg (1,7 mmól) 6-{transz-4-[3-(4-klór-fenil)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on 20 ml MeOH-val és 25 ml CH_2Cl_2 -vel készült oldatához keverés közben 0,70 ml p-formaldehid-oldatot (vízzel készült 37 tömeg%-os, 8,5 mmól) adunk. A reakcióelegyet hőkezelve az amin vegyületet feloldjuk, majd az elegyet 15 percig szobahőmérsékleten keverjük. $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ hozzáadása után a keverést 12 óra hosszát folytatjuk. Szilárd NaOH alkalmazásával a reakcióelegy pH-ját 8-as értékre állítjuk, majd csökkentett nyomáson az elegyet betöményítjük; flash-kromatográfiás tisztítás után (szilikagél, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95:4,5:0,5) HCl sót képzünk, ezt átkristályosítás követi ($\text{MeOH}/\text{Et}_2\text{O}$), így 461 mg 6-(transz-4-{[3-(4-klór-fenil)-propil]-metil-amino}-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-onhoz jutunk fehér színű szilárd termék formájában (hozam: 66 %). Op.: 267-271°C. IR (KBr): 2949, 1769, 1494, 1452 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11,50 (s, 1H), 10,39 (s, 1H), 7,37 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7,30 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7,16 (s, 1H), 7,00 (széles s, 2H), 3,33-3,26 (m, 1H), 3,18-3,10 (m, 1H), 3,04-2,95 (m, 1H), 2,69 (d, 3H, $J = 5$ Hz), 2,68-2,62 (m, 2H), 2,58-2,51 (m, 1H), 2,18-1,98 (m, 4H), 1,93-1,87 (m, 2H), 1,69-1,51 (m, 4H).

HRMS-APCI (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ a $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_2$ képletre számított: 399,1839, talált: 399,1831, HPLC: A módszer: 6,35 perc (98,6 %), B módszer: 11,82 perc (99,1 %).

Elemanalízis a $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0,25 \text{ H}_2\text{O}$ képlet alapján:

számított: C: 62,80, H: 6,53, N: 6,37 %;

talált: C: 62,94, H: 6,57, N: 6,21 %.

39. példa

(a) **6-{transz-4-[3-(3,5-Difluor-fenil)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on**

(b) **6-(transz-4-{[3-(3,5-Difluor-fenil)-propil]-metil-amino}-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on; (22) reakcióvázlat**

1. Lépés: 1,5 g (6,5 mmól) 3-(3,5-difluor-fenil)-1-propil-amint 1,5 g (6,5 mmól) (5) képletű keton vegyülettel kondenzálunk, a műveletet az 1. példában leírtak szerint végezve; így 640 mg 6-(transz-4-[3-(3,5-difluor-fenil)-propil-amino]-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-onhoz jutunk fehér színű szilárd termék formájában (26 %-os hozam).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆), δ: 7,13 (s, 1H), 7,01-6,92 (m, 5H), 2,66 (t, 2H, J = 8 Hz), 2,57 (t, 2H, J = 8 Hz), 2,49-2,40 (m, 2H), 1,95 (széles d, 2H, J = 10 Hz), 1,78 (széles d, 2H, J = 10 Hz), 1,74-1,68 (m, 2H), 1,45 (dddd, 2H, J = 13, 13, 13, 3 Hz), 1,14 (dddd, 2H, J = 13, 13, 13, 3 Hz).

2. Lépés: 600 mg (1,5 mmól) 6-(transz-4-[3-(3,5-difluor-fenil)-propil-amino]-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-ont 0,63 ml p-formaldehiddel (vízzel készült 37 tömeg%-os oldat, 7,8 mmól) kondenzálunk a 17. példában leírtak szerint eljárva, majd HCl sót képezve 465 mg 6-(transz-4-{[3-(3,5-difluor-fenil)-propil]-metil-amino}-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-ont kapunk fehér színű szilárd anyag formájában. Op.: 270-275°C. IR (KBr): 2950, 1762, 1626, 1596 cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆), δ: 11,49 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,09-7,01 (m, 4H), 7,00 (s, 1H), 3,36-3,29 (m, 1H), 3,19-3,10 (m, 1H), 3,05-2,97 (m, 1H), 2,79-

2,68 (m, 5H), 2,60-2,53 (m, 1H), 2,18-2,00 (m, 4H), 1,91 (széles d, 2H, $J = 11$ Hz), 1,69-1,51 (m, 4H). ESI-TS (m/z): 401 $[M+H]^+$, HPLC: A módszer: 6,42 perc (98,2 %).

Elemanalízis a $C_{23}H_{26}F_2N_2O_2 \cdot HCl$ képlet alapján:

számított: C: 63,23, H: 6,23, N: 6,41 %;

talált: C: 63,04, H: 6,33, N: 6,54 %.

40. példa

(a) **6-{transz-4-[3-(3,4-Difluor-fenil)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on**

(b) **6-(transz-4-{[3-(3,4-Difluor-fenil)-propil]-metil-amino}-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on; 23. reakcióvázlat**

1. Lépés: Az 1. példában leírtak szerint eljárva (5) képletű ketont és 3-(3,4-difluor-fenil)-1-propil-amint kapcsolunk össze, így 690 mg 6-{transz-4-[3-(3,4-difluor-fenil)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on vegyülethez jutunk (hozam: 37 %).

^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 7,33-7,24 (m, 2H), 7,12 (d, 1H, $J = 1$ Hz), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,98-6,93 (m, 2H), 3,51-3,10 (széles s, 2H), 2,62 (dd, 2H, $J = 8, 8$ Hz), 2,55 (dd, 2H, $J = 7, 7$ Hz), 2,48-2,38 (m, 2H), 1,98-1,91 (m, 2H), 1,80-1,73 (m, 2H), 1,71-1,65 (m, 2H), 1,44 (dddd, 2H, $J = 10, 10, 10, 3$ Hz), 1,13 (dddd, 2H, $J = 10, 10, 10, 3$ Hz).

2. Lépés: 400 mg (1,0 mmól) 6-{transz-4-[3-(3,4-difluor-fenil)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-ont 740 mg (24,7 mmól) p-formaldehiddel kondenzálunk a 17. példában leírtak szerint eljárva azzal az eltéréssel, hogy 15 ml CH_2Cl_2 -t alkalmazunk, majd HCl sót képezve 226 mg 6-(transz-4-{[3-(3,4-difluor-fenil)-propil]-metil-amino}-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-onhoz jutunk fehér színű szilárd termék formájában. Op.: 224-227°C. IR (KBr): 2945, 1764 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6), δ : 11,50 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 7,40-7,34 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,12-7,09 (m, 1H), 7,00 (s, 2H), 3,33-3,29 (m, 1H), 3,18-3,11 (m, 1H), 3,03-2,97 (m, 1H), 2,71 (d, 3H, $J = 5$ Hz), 2,68-2,63 (m, 2H), 2,59-2,50 (m, 1H), 2,14-1,98 (m, 4H), 1,94-1,88 (m, 2H), 1,66-1,51 (m, 4H). ESI-MS (m/z): 401 $[\text{M}+\text{H}]^+$, HPLC: A módszer: 5,97 perc (97,1 %).

Elemenálízis a $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ képlet alapján:

számított: C: 63,23, H: 6,23, N: 6,41 %;

talált: C: 62,94, H: 6,56, N: 6,32 %.

41. példa

(a) **6-{transz-4-[3-(2,4-Dimetil-fenil)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on**

(b) **6-(transz-{4-Metil-(2,4-dimetil-fenil-propil)-amino}-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on; 24. reakcióvázlat**

1. Lépés: (5)képletű vegyületet 3-(2,4-dimetil-fenil)-1-propil-aminnal kapcsolunk össze az 1. példában leírtak szerint eljárva; így 684 mg 6-{transz-4-[3-(2,4-dimetil-fenil)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-onhoz jutunk (hozam: 41 %).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6), δ : 7,12 (d, 1H, $J = 1$ Hz), 7,01-6,88 (m, 5H), 3,50-3,20 (széles s, 2H), 2,59 (dd, 2H, $J = 7, 7$ Hz), 2,55 (dd, 2H, $J = 7, 7$ Hz), 2,49-2,39 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,98-1,92 (m, 2H), 1,81-1,75 (m, 2H), 1,65-1,59 (m, 2H), 1,44 (dddd, 2H, $J = 10, 10, 10, 3$ Hz), 1,13 (dddd, 2H, $J = 10, 10, 10, 3$ Hz).

2. Lépés: 400 mg (1,0 mmól) 6-{transz-4-[3-(2,4-dimetil-fenil)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-ont a 17. példában leírtak szerint 740 mg (24,7 mmól) p-formaldehiddel kapcsolunk össze azzal az eltéréssel, hogy 15 ml CH_2Cl_2 -t is alkalmazunk. HCl só képzést követően 247 mg 6-(transz-{4-[metil-(2,4-dimetil-fenil-

-propil)-amino]-ciklohexil}}-3H-benzoxazol-2-ont kapunk fehér színű szilárd termék formájában. Op.: 219-223°C. IR (KBr): 2944, 1770 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6), δ : 11,51 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,06 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,00 (s, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,94 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 3,35-3,30 (m, 1H), 3,22-3,15 (m, 1H), 3,09-3,01 (m, 1H), 2,70 (d, 3H, $J = 5$ Hz), 2,61-2,52 (m, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,16-2,07 (m, 2H), 1,98-1,87 (m, 4H), 1,68-1,51 (m, 4H).

ESI-MS (m/z): 393 $[\text{M}+\text{H}]^+$, HRMS-API (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ a $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$ képletre számított: 393,2542, talált: 393,2546, HPLC: A módszer: 6,40 perc (99,4 %), B módszer: 12,03 perc (> 99 %).

Elemanalízis a $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$ képlet alapján:

számított: C: 68,55, H: 7,82, N: 6,40 %;

talált: C: 68,32, H: 8,03, N: 6,74 %.

42. példa

(a) **N-(2-{Metil-[4-(2-Oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)-ciklohexil]-amino}-etil)-benzamid**

(b) **N-{2-[4-(2-Oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)-ciklohexil-amino]-etil}-benzamid; 25. reakcióvázlat**

1. Lépés: Az 1. példában leírtak szerint eljárva (5) képletű keton vegyületet N-(2-amino-etil)-benzamidval kapcsolunk össze, ezután HCl sót képezve 1,58 g N-(2-{metil-[4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)-ciklohexil]-amino}-etil)-benzamidot kapunk fehér színű szilárd termék formájában (a termék a cisz- és transz izomerek elegyéből áll) (hozam: 58 %).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6), δ : 8,84 (széles s, 0,6H), 8,77 (széles s, 1,4H), 7,92 (d, 2H, $J = 7$ Hz), 7,56-7,48 (m, 3H), 7,34 (széles s, 0,3H), 7,18 (s, 0,7H), 7,10 (d, 0,3H, J

= 8 Hz), 7,02-6,98 (m, 2,7H), 3,63-3,58 (m, 2H), 3,13-3,11 (m, 3H), 2,16 (m, 2H), 1,98-1,87 (m, 2H), 1,75-1,72 (m, 0,6H), 1,62-1,60 (m, 0,6H), 1,55-1,46 (m, 4,8H). ESI-TS (m/z): 380 [M+H]⁺.

2. Lépés: 755 mg (1,81 mmól) N-(2-{metil-[4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)-ciklohexil]-amino}-etil)-benzamidot p-formaldehiddel kapcsolva össze (0,50 ml 37 tömeg%-os vizes oldat, 6,1 mmól) a 17. példában ismertett módszer szerint azzal az eltéréssel, hogy NaOH-t (1,8 ml, 1,0 normál vizes oldat, 1,8 mmól) és 5 ml CH₂Cl₂-t alkalmazunk; így 528 mg N-{2-[4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)-ciklohexil]-amino}-etil}-benzamidhoz jutunk fehér színű szilárd termék formájában (hozam: 66 %); a termék a cisz- és transz izomerek elegyéből áll. Op.: 167-175°C. IR (KBr): 2940, 1770, 1647 cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆), δ: 11,51 (s, 1H), 10,41 (széles s, 0,7H), 10,03 (széles s, 0,3H), 8,96-8,94 (m, 1H), 8,00-7,92 (m, 2H), 7,60-7,40 (m, 3H), 7,15 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 3,79-3,65 (m, 2H), 3,45-3,19 (m, 2H), 2,82-2,79 (m, 4H), 2,58-2,50 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 2H), 1,92-1,81 (m, 3H), 1,70-1,51 (m, 4H). ESI-TS (m/z): 394 [M+H]⁺, HPLC: A módszer: 4,89 perc (95,0 %), B módszer: 10,0 perc (> 99 %).

Elemanalízis a C₂₃H₂₇FN₃O₃ · HCl · 0,75 H₂O képlet alapján:

számított: C: 62,30, H: 6,71, N: 9,48 %;

talált: C: 62,43, H: 6,68, N: 9,62 %.

43. példa

(a) **6-{transz-4-[3-(4-Fluor-2-metil-fenil)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on és**

(b) **6-(transz-{4-[Metil-(4-fluor-2-metil-fenil-propil)-amino]-ciklohexil})-3H-benzoxazol-2-on; 26. reakcióvázlat**

1. Lépés: Az 1. példában leírtak szerint eljárva (5) képletű keton vegyületet 3-(4-fluor-2-metil-fenil)-1-propil-aminnal kapcsolunk össze, így 630 mg 6-{transz-4-[3-(4-fluor-2-metil-fenil)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-ont kapunk HCl só formájában (hozam: 56 %).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11,50 (s, 1H), 8,88 (s, 2H), 7,22-7,13 (m, 2H), 7,05-6,91 (m, 4H), 3,09-2,87 (m, 3H), 2,67-2,62 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,17-2,13 (m, 2H), 1,92-1,79 (m, 4H), 1,58-1,41 (m, 4H).

2. Lépés: 600 mg (1,4 mmól) 6-{transz-4-[3-(4-Fluor-2-metil-fenil)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-ont 1,1 g (37 mmól) p-formaldehiddel kapcsolunk össze a 17. példában leírtak szerint; így 226 mg 6-(transz-{4-[metil-(4-fluor-2-metil-fenil-propil)-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-ont kapunk HCl só formájában (hozam: 52 %). Op.: 266-279°C. IR (KBr): 2950, 1768 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11,50 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 7,24-7,20 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,04-6,94 (m, 4H), 3,32-3,30 (m, 1H), 3,21-3,02 (m, 2H), 3,15-3,02 (m, 1H), 2,70 (széles s, 3H), 2,63-2,52 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,18-2,07 (m, 2H), 1,99-1,88 (m, 4H), 1,69-1,51 (m, 4H). ESI-MS (m/z): 397 $[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS-API (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ a $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{FN}_2\text{O}_2$ képletre számított: 397,2291, talált: 397,2296, HPLC: A módszer: 5,99 perc (99,0 %), B módszer: 11,81 perc (> 99 %).

Elemanalízis a $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{FN}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0,25 \text{H}_2\text{O}$ képlet alapján:

számított: C: 65,89, H: 7,03, N: 6,40 %;

talált: C: 65,93, H: 7,10, N: 6,37 %.

44. példa

(a) 6-{transz-4-[3-(2-Klór-4-fluor-fenil)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on és

(b) **6-(transz-4-{[3-(2-Klór-4-fluor-fenil)-propil]-metil-amino}-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on; 27. reakcióvázlat**

1. Lépés: 1,5 g (6,5 mmól) 3-(2-klór-4-fluor-fenil)-1-propil-amint és 1,5 g (6,5 mmól) (5) képletű ketont kapcsolunk össze az 1. példában leírtak szerint eljárva; így 535 mg 6-{transz-4-[3-(2-klór-4-fluor-fenil)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-onhoz jutunk fehér színű szilárd termék formájában (hozam: 21 %).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 7,41-7,35 (m, 2H), 7,17-7,13 (m, 2H), 6,99-6,94 (m, 2H), 3,60-2,90 (széles s, 2H), 2,72 (t, 2H, $J = 8$ Hz), 2,59 (t, 2H, $J = 8$ Hz), 2,49-2,40 (m, 2H), 1,95 (széles d, 2H, $J = 12$ Hz), 1,77 (széles d, 2H, $J = 12$ Hz), 1,69-1,66 (m, 2H), 1,44 (dddd, 2H, $J = 13, 13, 13, 3$ Hz), 1,13 (dddd, 2H, $J = 13, 13, 13, 3$ Hz).

2. Lépés: 530 mg (1,3 mmól) 6-{transz-4-[3-(2-klór-4-fluor-fenil)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-ont kapcsolunk össze p-formaldehiddel (0,43 ml 37 tömeg%-os vizes oldat, 5,3 mmól) a műveletet a 17. példában leírtak szerint végezzük, ezután HCl só képzése következik, amikor is 226 mg 6-(transz-4-{[3-(2-klór-4-fluor-fenil)-propil]-metil-amino}-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-ont kapunk fehér színű szilárd anyag formájában (hozam: 38 %). Op.: 256-262°C. IR (KBr): 2948, 1770, 1492, 1451 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11,49 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 7,49-7,42 (m, 2H), 7,24-7,19 (m, 1H), 7,17 (széles s, 1H), 7,00 (d, 2H, $J = 1$ Hz), 3,35-3,29 (m, 1H), 3,24-3,18 (m, 1H), 3,11-3,03 (m, 1H), 2,84-2,70 (m, 5H), 2,59-2,51 (m, 1H), 2,18-1,88 (m, 6H), 1,69-1,51 (m, 4H). ESI-MS (m/z): 417 $[\text{M}+\text{H}]^+$, HRMS-API (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ a $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{ClFN}_2\text{O}_2$ képletre számított: 417,1745, talált: 417,1748, HPLC: A módszer: 5,88 perc (> 99 %), B módszer: 12,00 perc (> 99 %).

Elemanalízis a $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{ClFN}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0,25 \text{ H}_2\text{O}$ képlet alapján:

számított: C: 60,33, H: 6,05, N: 6,12 %;

talált: C: 60,35, H: 6,08, N: 5,93 %.

45. példa

(a) 6-{transz-4-[3-(4-Klór-2-fluor-fenil)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on

(b) 6-(transz-4-{[3-(4-Klór-2-fluor-fenil)-propil]-metil-amino}-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on; 28. reakcióvázlat

1. Lépés: 1,5 g (6,5 mmól) 3-(4-klór-2-fluor-fenil)-1-propil-amint és 1,5 g (6,5 mmól) (5) képletű keton vegyületet kondenzálunk az 1. példában leírtak szerint eljárva, így 479 mg 6-{transz-4-[3-(4-klór-2-fluor-fenil)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-ont kapunk fehér színű szilárd anyag formájában (hozam: 18 %).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 7,36-7,32 (m, 2H), 7,22-7,20 (m, 1H), 7,13 (d, 1H, $J = 1$ Hz), 6,99-6,94 (m, 2H), 3,70-3,00 (széles s, 2H), 2,64 (t, 2H, $J = 8$ Hz), 2,57 (t, 2H, $J = 8$ Hz), 2,47-2,38 (m, 2H), 1,94 (széles d, 2H, $J = 10$ Hz), 1,77 (széles d, 2H, $J = 10$ Hz), 1,70-1,64 (m, 2H), 1,44 (dddd, 2H, $J = 13, 13, 13, 3$ Hz), 1,13 (dddd, 2H, $J = 13, 13, 13, 3$ Hz).

2. Lépés: 460 mg (1,1 mmól) 6-{transz-4-[3-(4-klór-2-fluor-fenil)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-ont és p-formaldehidet (0,40 ml 37 tömeg%-os vizes oldat, 5,3 mmól) kondenzálunk, a műveletet a 17. példában leírtak szerint végezzük; ezután HCl sót képzünk, így 351 mg 6-(transz-4-{[3-(4-klór-2-fluor-fenil)-propil]-metil-amino}-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-ont kapunk fehér színű szilárd anyag formájában. Op.: 274-275°C. IR (KBr): 2950, 1773, 1490, 1452 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11,50 (s, 1H), 10,32 (s, 1H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,28-7,26 (m, 1H), 7,16 (széles s, 1H), 7,00 (d, 2H, $J = 1$ Hz), 3,33-3,28 (m, 1H), 3,21-3,14 (m, 1H), 3,07-2,99 (m, 1H), 2,74-2,63 (m, 5H), 2,58-2,52 (m, 1H), 2,18-1,96 (m, 4H),

1,93-1,88 (m, 2H), 1,68-1,51 (m, 4H). ESI-TS (m/z): 417 $[M+H]^+$, HPLC: A módszer: 5,94 perc (> 99 %), B módszer: 12,09 perc (> 99 %).

Elemanalízis a $C_{23}H_{26}ClFN_2O_2 \cdot HCl$ képlet alapján:

számított: C: 60,93, H: 6,00, N: 6,18 %;

talált: C: 60,76, H: 6,09, N: 6,00 %.

46. példa

(a) **6-{transz-4-[3-(2-Fluor-fenil)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on**

(b) **6-(transz-4-{[3-(2-Fluor-fenil)-propil]-metil-amino}-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on; 29. reakcióvázlat**

Az 1. példában leírtak szerint eljárva (5) képletű keton vegyületet és 3-(2-fluor-fenil)-1-propil-amint kapcsolunk össze, így 1,7 g 6-{transz-4-[3-(2-fluor-fenil)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-ont kapunk HCl só formájában (hozam: 45 %).

^1H -NMR (DMSO- d_6), δ : 11,50 (s, 1H), 8,86 (s, 2H), 7,34 (t, 1H, $J = 8$ Hz), 7,35-7,26 (m, 1H), 7,19-7,15 (m, 3H), 7,02-6,97 (m, 2H), 3,10-3,03 (m, 1H), 2,98-2,92 (m, 2H), 2,72 (dd, 2H, $J = 8, 8$ Hz), 2,57-2,50 (m, 1H), 2,18-2,13 (m, 2H), 1,98-1,92 (m, 2H), 1,89-1,85 (m, 2H), 1,57-1,46 (m, 4H).

700 mg (1,7 mmól) 6-{transz-4-[3-(2-fluor-fenil)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-ont kapcsolunk össze 0,37 g (12,3 mmól) p-formaldehiddel, a műveletet a 17. példában leírtak szerint végezzük, így 407 mg 6-(transz-4-{[3-(2-fluor-fenil)-propil]-metil-amino}-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-onhoz jutunk HCl só formájában (hozam: 57 %). Op.: 242-246°C. IR (KBr): 2944, 1765 cm^{-1} .

^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11,52 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,18-7,15 (m, 3H), 7,00 (s, 2H), 3,34-3,30 (m, 1H), 3,21-3,15 (m, 1H), 3,09-3,01 (m, 1H), 2,69 (d, 5H, $J = 4$ Hz), 2,58-2,51 (m, 1H), 2,18-1,98 (m, 4H), 1,93-

1,87 (m, 2H), 1,69-1,51 (m, 4H). ESI-MS (m/z): 383 $[M+H]^+$. HPLC: A módszer: 5,66 perc (99,4 %), B módszer: 11,21 perc (> 99 %).

Elemenálízis a $C_{23}H_{27}FN_2O_2 \cdot HCl \cdot 0,25 H_2O$ képlet alapján:

számított: C: 65,24, H: 6,78, N: 6,62 %;

talált: C: 65,34, H: 6,65, N: 6,53 %.

47. példa

(a) 6-{transz-4-[3-(3-Fluor-fenil)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on

(b) 6-(transz-4-{[3-(3-Fluor-fenil)-propil]-metil-amino}-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on; 30. reakcióvázlat

Az 1. példában ismertetett módszer szerint eljárva (5) képletű keton vegyületet 3-(3-fluor-fenil)-1-propil-aminnal kapcsolunk össze, így 1,4 g 6-{transz-4-[3-(3-fluor-fenil)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-ont kapunk HCl só formájában (hozam: 37 %).

^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11,48 (s, 1H), 8,79 (s, 2H), 7,38-7,33 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,12-7,08 (m, 2H), 7,06-6,97 (m, 3H), 3,10-3,03 (m, 1H), 2,97-2,89 (m, 2H), 2,71 (dd, 2H, $J = 8, 8$ Hz), 2,57-2,50 (m, 1H), 2,18-2,11 (m, 2H), 1,98-1,92 (m, 2H), 1,89-1,85 (m, 2H), 1,57-1,46 (m, 4H).

700 mg (1,7 mmól) 6-{transz-4-[3-(3-fluor-fenil)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-ont 0,37 g (12,3 mmól) p-formaldehiddel kapcsolunk össze, a műveletet a 17. példában leírtak szerint végezzük; így 381 mg 6-(transz-4-{[3-(3-fluor-fenil)-propil]-metil-amino}-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-onhoz jutunk HCl só formájában (hozam: 54 %). Op.: 210-238°C. IR (KBr): 2944, 1763 cm^{-1} .

^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11,51 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 7,38-7,34 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,14-7,09 (m, 2H), 7,04-7,02 (m, 1H), 7,00 (s, 2H), 3,33-3,30 (m, 1H), 3,19-

3,11 (m, 1H), 3,05-2,98 (m, 1H), 2,72-2,63 (m, 5H), 2,58-2,51 (m, 1H), 2,18-1,98 (m, 4H), 1,93-1,87 (m, 2H), 1,69-1,51 (m, 4H). ESI-TS (m/z): 383 [M+H]⁺, HPLC: A módszer: 5,75 perc (99,0 %).

Elemenálízis a C₂₃H₂₇FN₂O₂ · HCl képlet alapján:

számított: C: 65,94, H: 6,74, N: 6,69 %;

talált: C: 65,72, H: 6,77, N: 6,68 %.

48. példa

(a) **6-{transz-4-[3-(3-Fluor-2-metil-fenil)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on**

(b) **6-(transz-4-{[3-(3-Fluor-2-metil-fenil)-propil]-metil-amino}-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on; 31. reakcióvázlat**

Az 1. példában ismertetett módszer szerint eljárva (5) képletű keton vegyületet 3-(2-metil-3-fluor-fenil)-1-propil-aminnal kapcsolunk össze, így 1,4 g 6-{transz-4-[3-(3-fluor-2-metil-fenil)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-ont kapunk (hozam: 56 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆), δ: 7,16-7,10 (m, 2H), 7,01-6,93 (m, 4H), 2,65 (dd, 2H, J = 8, 8 Hz), 2,60 (dd, 2H, J = 7, 7 Hz), 2,49-2,39 (m, 2H), 2,18 (d, 3H, J = 2 Hz), 1,98-1,93 (m, 2H), 1,81-1,75 (m, 2H), 1,68-1,61 (m, 2H), 1,45 (dddd, 2H, J = 13, 13, 13, 3 Hz), 1,13 (dddd, 2H, J = 13, 13, 13, 3 Hz).

700 mg (1,7 mmól) 6-{transz-4-[3-(3-fluor-2-metil-fenil)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-ont kapcsolunk össze 1,48 g (49,3 mmól) p-formaldehiddel a 17. példában ismertetett módszer szerint eljárva, így 432 mg 6-(transz-4-{[3-(3-fluor-2-metil-fenil)-propil]-metil-amino}-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-onhoz jutunk HCl só formájában (hozam: 55 %). Op.: 264-269°C. IR (KBr): 2947, 1769 cm⁻¹.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11,50 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 7,21-7,15 (m, 2H), 7,07-6,99 (m, 4H), 3,35-3,30 (m, 1H), 3,25-3,18 (m, 1H), 3,11-3,05 (m, 1H), 2,71 (d, 3H, $J = 5$ Hz), 2,70-2,62 (m, 2H), 2,58-2,51 (m, 1H), 2,20 (d, 3H, $J = 2$ Hz), 2,17-2,07 (m, 2H), 2,00-1,88 (m, 4H), 1,69-1,51 (m, 4H). ESI-MS (m/z): 397 $[\text{M}+\text{H}]^+$, HPLC: A módszer: 6,09 perc (98,3 %), B módszer: 11,66 perc (> 99 %).

Elemenálízis a $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{FN}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0,25 \text{ H}_2\text{O}$ képlet alapján:

számított: C: 65,89, H: 7,03, N: 6,40 %;

talált: C: 66,01, H: 6,85, N: 6,35 %.

49. példa

(a) **6-{transz-4-[(3-Ciklohexil-propil)-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on**

(b) **6-{transz-4-[(3-Ciklohexil-propil)-metil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on; 32. reakcióvázlat**

1. Lépés: 0,9 g (6,4 mmól) ciklohexil-1-propil-amint és 1,5 g (6,4 mmól) (5) képletű ketont kapcsolunk össze az 1. példában ismertetett módszer szerint, így 352 mg 6-{transz-4-[(3-ciklohexil-propil)-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-onhoz jutunk fehér színű szilárd anyag formájában (hozam: 15 %).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 7,12 (széles s, 1H), 6,97-6,93 (m, 2H), 3,70-3,10 (széles s, 2H), 2,53 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 2,48-2,39 (m, 2H), 1,95 (széles 2H, $J = 12$ Hz), 1,77 (széles d, 2H, $J = 12$ Hz), 1,70-1,59 (m, 5H), 1,50-1,38 (m, 4H), 1,23-1,08 (m, 8H), 0,90-0,81 (m, 2H).

2. Lépés: 350 mg (0,98 mmól) 6-{transz-4-[(3-ciklohexil-propil)-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-ont és 0,40 ml p-formaldehidet (37 %-os vizes oldat, 4,9 mmól) kondenzálunk a 17. példában ismertetett módszer szerint eljárva; HCl só képzés után 235 mg 6-{transz-4-[(3-ciklohexil-propil)-metil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-ont kapunk

fehér színű szilárd termék formájában (hozam: 58 %). Op.: 247-251°C. IR (KBr): 2931, 1771, 1502, 1451 cm^{-1} .

^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11,50 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,00 (s, 2H), 3,32-3,25 (m, 1H), 3,11-3,04 (m, 1H), 2,99-2,91 (m, 1H), 2,67 (d, 3H, $J = 5$ Hz), 2,59-2,52 (m, 1H), 2,18-2,08 (m, 2H), 1,94-1,88 (m, 2H), 1,76-1,51 (m, 11H), 1,29-1,09 (m, 6H), 0,93-0,85 (m, 2H). ESI-MS (m/z): 371 $[\text{M}+\text{H}]^+$, HRMS-API (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ a $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2$ képletre számított: 371,2698, talált: 371,2708, HPLC: A módszer: 6,32 perc (> 99,0 %), B módszer: 12,58 perc (> 99 %).

Elemanalízis a $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0,25 \text{ H}_2\text{O}$ képlet alapján:

számított: C: 67,13, H: 8,70, N: 6,81 %;

talált: C: 67,24, H: 8,65, N: 6,73 %.

50. példa

(a) 6-{transz-[4-(2-Metil-3-fenil-propil-amino)-ciklohexil]}-3H-benzoxazol-2-on

(b) 6-(transz-{4-[Metil-(2-metil-3-fenil-propil)-amino]-ciklohexil})-3H-benz-

oxazol-2-on; 33. reakcióvázlat

1. Lépés: Az 1. példában ismertetett módszer szerint eljárva 830 mg (3,97 mmól) 2-metil-3-fenil-propil-amint 918 mg (3,97 mmól) (5) képletű ketonnal kondenzáltatunk, amikoris 400 mg 6-{transz-[4-(2-metil-3-fenil-propil-amino)-ciklohexil]}-3H-benzoxazol-2-onhoz jutunk (hozam: 48 %).

^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 7,32-7,21 (m, 2H), 7,19-7,17 (m, 4H), 7,03-6,98 (m, 2H), 2,77 (dd, 1H, $J = 13, 6$ Hz), 2,55-2,34 (m, 7H), 1,99-1,97 (m, 2H), 1,84-1,80 (m, 2H), 1,50-1,47 (m, 2H), 1,18-1,05 (m, 2H), 0,88 (d, 3H, $J = 6$ Hz).

2. Lépés: 400 mg (1,10 mmól) 6-{transz-[4-(2-metil-3-fenil-propil-amino)-ciklohexil]}-3H-benzoxazol-2-ont p-formaldehiddel (0,50 ml 37 tömeg%-os vizes oldat, 2,4 mmól)

kondenzáltatunk a 17. példában leírtak szerint eljárva, így 200 mg 6-(transz-{4-[metil-(2-metil-3-fenil-propil)-amino]-ciklohexil}}-3H-benzoxazol-2-ont kapunk fehér színű habszerű termék formájában (hozam: 52 %). Op.: 43-48°C. IR (film): 2727, 1776, 1495, 1450 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 7,28-7,25 (m, 2H), 7,17-7,15 (m, 4H), 7,00-6,95 (m, 2H), 2,78 (dd, 1H, $J = 13, 5 \text{ Hz}$), 2,46-2,41 (m, 1H), 2,29-2,14 (m, 6H), 1,83-1,78 (m, 6H), 1,49-1,34 (m, 4H), 0,76 (d, 3H, $J = 6 \text{ Hz}$). ESI-MS (m/z): 379 $[\text{M}+\text{H}]^+$, HPLC: A módszer: 5,96 perc (> 99 %), B módszer: 10,99 perc (97,1 %).

Elemanalízis a $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0,125 \text{ H}_2\text{O}$ képlet alapján:

számított: C: 75,51, H: 8,25, N: 7,34 %;

talált: C: 75,26, H: 7,88, N: 7,20 %.

51. példa

(a) **6-{transz-[4-(3-Fenil-prop-2-inil-amino)-ciklohexil}]-3H-benzoxazol-2-on**

(b) **6-(transz-{4-[Metil-(3-fenil-prop-2-inil)-amino]-ciklohexil}}-3H-benzoxazol-2-on; 34. reakcióvázlat**

1. Lépés: Az 1. példában ismertett módszer szerint eljárva 1,0 g (7,6 mmól) 3-fenil-prop-2-inil-amint és 1,7 g (7,6 mmól) (5) képletű ketont kondenzáltatunk azzal az eltéréssel, hogy oldószerként THF-et alkalmazunk; így 400 mg 6-{transz-[4-(3-fenil-prop-2-inil-amino)-ciklohexil}]-3H-benzoxazol-2-onhoz jutunk fehér színű szilárd anyag formájában (hozam: 58 %).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 7,45-7,35 (m, 5H), 7,19 (s, 1H), 7,50-6,94 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,30 (m, 2H), 2,75-2,61 (m, 1H), 2,06-2,00 (m, 2H), 1,85-1,80 (m, 2H), 1,58-1,41 (m, 2H), 1,25-1,10 (m, 2H).

2. Lépés: 400 mg (1,20 mmól) 6-{transz-[4-(3-fenil-prop-2-inil-amino)-ciklohexil]}-3H-benzoxazol-2-ont p-formaldehiddel kondenzáltatunk (180 mg 37 tömeg%-os vizes oldat, 6,0 mmól) a 17. példában leírtak szerint eljárva; így 100 mg 6-(transz-{4-[metil-(3-fenil-prop-2-inil)-amino]-ciklohexil})-3H-benzoxazol-2-ont kapunk fehér színű szilárd anyag formájában (hozam: 65 %). Op.: 249-252°C. IR (KBr): 2938, 2627, 1770 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 7,55 (d, 2H, $J = 6$ Hz), 7,47-7,43 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,03-6,98 (m, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,42-3,33 (m, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,56-2,50 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 1,94 (széles d, 2H, $J = 11$ Hz), 1,71-1,67 (m, 2H), 1,57-1,55 (m, 2H). HRMS-APCI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ a $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$ képletre számított: 361,1916, talált: 361,1914, HPLC: A módszer: 5,74 perc (> 99 %), B módszer: 11,03 perc (> 99 %).

Elemanalízis a $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$ képlet alapján:

számított: C: 68,06, H: 6,46, N: 6,90 %;

talált: C: 67,81, H: 6,65, N: 6,74 %.

52. példa

(a) **6-{transz-4-[4-(3-Tien-3-il)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on**

(b) **6-[transz-4-{[3-(3-Tien-3-il)-propil]-metil-amino}-ciklohexil]-3H-benz-oxazol-2-on; 35. reakcióvázlat**

1. Lépés: Az 1. példában ismertetett módszer szerint eljárva 2,8 g (20,0 mmól) (3-tienil)-1-propil-amint és 4,6 g (20,0 mmól) (5) képletű ketont kondenzáltatunk, így 410 mg 6-{transz-4-[4-(3-tien-3-il)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-onhoz jutunk fehér színű szilárd anyag formájában (hozam: 5 %).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 7,43-7,41 (m, 1H), 7,14-7,12 (m, 2H), 7,00-6,93 (m, 3H), 3,60-3,10 (széles s, 2H), 2,63 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 2,58 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 2,49-2,39

(m, 2H), 1,95 (széles d, 2H, $J = 11$ Hz), 1,78 (széles d, 2H, $J = 11$ Hz), 1,73-1,68 (m, 2H), 1,45 (dddd, 2H, $J = 13, 13, 13, 3$ Hz), 1,13 (dddd, 2H, $J = 13, 13, 13, 3$ Hz).

2. Lépés: 400 mg (1,0 mmól) 6-{transz-4-[4-(3-tien-3-il)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-ont és p-formaldehidet (0,17 ml 37 %-os vizes oldat, 2,0 mmól) kondenzáltatunk a 17. példában leírtak szerint, majd HCl só képzést követően 301 mg 6-[transz-4-{[3-(3-tien-3-il)-propil]-metil-amino}-ciklohexil]-3H-benzoxazol-2-onhoz jutunk fehér színű szilárd anyag formájában (hozam: 74 %). Op.: 246-248°C. IR (KBr): 2950, 1759, 1496, 1451 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6), δ : 11,47 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 7,50-7,48 (m, 1H), 7,25-7,24 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,05-7,04 (m, 1H), 7,00 (s, 2H), 3,34-3,28 (m, 1H), 3,19-3,10 (m, 1H), 3,05-2,98 (m, 1H), 2,71 (d, 3H, $J = 5$ Hz), 2,69-2,65 (m, 2H), 2,58-2,51 (m, 1H), 2,15-2,00 (m, 4H), 1,94-1,88 (m, 2H), 1,68-1,51 (m, 4H). ESI-MS (m/z): 371 $[\text{M}+\text{H}]^+$, HPLC: B módszer: 10,79 perc (> 99 %).

Elemenálízis a $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$ képlet alapján:

számított: C: 61,98, H: 6,69, N: 6,88 %;

talált: C: 61,64, H: 6,79, N: 6,70 %.

53. példa

6-(transz-4-{[3-(4-izopropil-fenil)-metil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on; 36.

reakcióvázlat

1. Lépés: 10,4 g (0,045 mól) (5) képletű keton vegyület 520 ml 2-PrOH-val készült szuszpenziójához 33,7 ml, THF-fel készült 2,0 mól/l koncentrációjú metil-amin-oldatot adunk (0,067 mól). 15 perc eltelte után barnássárga színű oldat képződik, néhány perccel később fokozatosan csapadék válik le. 1,5 óra eltelte után a reakcióelegyet jeges-vizes fürdővel lehűtjük, 2,6 g (0,067 mól) NaBH_4 -t adunk hozzá, majd a keverést

0°C hőmérsékleten 35 percig folytatjuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 15 óra hosszat keverjük. Mintegy 2 ml MeOH hozzáadásával a felesleges mennyiségű NaBH₄-et elbontjuk (gázképződés már nem észlelhető), majd az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot 500 ml normál HCl és 250 ml EtOHAc-vel felvesszük, a vizes fázist elkülönítjük, szilárd NaHCO₃-mal az oldat pH-ját 7-8-ra állítjuk, majd 200 ml EtOAc-vel mossuk. A mosás közben képződő csapadékot vákuumszűréssel elkülönítve és szárítva 5,0 g (15) képletű 6-[transz-4-(metil-amino)-ciklohexil]-3H-benzoxazol-2-onhoz jutunk (hozam: 46 %). A szerves fázist elkülönítve és ebből kivett mintával vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálatot végezve (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 89:10:1) a (15) képletű vegyület jelenléte kimutatható volt. Vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálattal a (15) képletű vegyület jelenléte kimutatható volt az első EtOAc extraktumban is. A szerves extraktumokat egyesítjük, csökkentett nyomáson betöményítjük, a maradékot minimális mennyiségű MeOH-ban feloldjuk, majd dietil-éterrel szilárd csapadékot választunk le. A szilárd anyagot vákuumszűréssel elkülönítve és szárítva 1,6 g (15) képletű vegyülethez jutunk HCl só formájában (hozam: 13 %). A mintegy 1 liter térfogatú vizes fázisban vékonyréteg-kromatográfiás művelettel a (15) képletű vegyület szintén kimutatható, az oldathoz mintegy 80 g szilárd NaCl-t adunk, majd csökkentett nyomáson eredeti térfogatának mintegy felére betöményítjük. A képződött szilárd anyagot vákuumszűréssel elkülönítve és szárítva 1,3 g (15) képletű vegyületet kapunk (hozam: 12 %). A fentiek szerint nyert szilárd anyagokat egyesítve 7,9 g (15) 6-[transz-4-(metil-amino)-ciklohexil-3H-benzoxazol-2-onhoz jutunk (hozam: 73 %).

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD), δ: 7,10 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,03 (dd, 1H, J = 8, 1,5 Hz), 6,98 (d, 1H, J = 8 Hz), 2,67-2,52 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,15-2,12 (m, 2H), 1,97-1,94 (m, 2H), 1,61-1,52 (m, 2H), 1,38-1,30 (m, 2H).

2.Lépés: 670 mg (2,40 mmól) (15) képletű amin vegyület 30 ml $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 1:1 arányú elegyével készült oldatához 200 mg (2,40 mmól) szilárd NaHCO_3 -mat adunk, majd 10 perc eltelte után az oldatot 420 mg (2,40 mmól) 3-(4-izopropil-fenil)-propionaldehiddel kezeljük. A reakcióelegyet 5 percre keverjük, majd 760 mg (3,60 mmól) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ hozzáadása után az elegyet szobahőmérsékleten 12 óra hosszat keverjük. A reakcióelegy pH-ját szilárd NaOH -vel 8-as értékre állítjuk, majd csökkentett nyomáson betöményítjük. Flash-kromatográfiás tisztítás után (szilikagél, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5, majd $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 89:10:1) HCl só képzés és átkristályosítás ($\text{MeOH}/\text{Et}_2\text{O}$) következik, így 514 mg 6-(transz-4-[[3-(4-izopropil-fenil)-propil]-metil-amino]-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-ont kapunk fehér színű szilárd termék formájában (hozam: 48 %). Op.: 179-181°C. IR (KBr): 2959, 1771, 1498, 1451 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6), δ : 11,48 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 7,17-7,15 (m, 5H), 7,00 (széles s, 2H), 3,32-3,29 (m, 1H), 3,19-3,11 (m, 1H), 3,06-2,99 (m, 1H), 2,89-2,83 (m, 1H), 2,70 (d, 3H, $J = 4$ Hz), 2,63-2,52 (m, 3H), 2,15-1,95 (m, 4H), 1,93-1,87 (m, 2H), 1,66-1,50 (m, 4H), 1,19 (d, 6H, $J = 7$ Hz). ESI-TS (m/z): 407 $[\text{M}+\text{H}]^+$, B módszer: 12,69 perc (> 99 %).

Elemanalízis a $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ képlet alapján:

számított: C: 70,49, H: 7,96, N: 6,32 %;

talált: C: 70,29, H: 8,05, N: 6,28 %.

54. példa

6-(transz-4-[[3-(2,4-Diklór-fenil)-propil]-metil-amino]-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on; 37. reakcióvázlat

550 mg (1,9 mmól) (15) képletű vegyületet a 45. példa 2. lépése szerint 390 mg (1,9 mmól) 3-(2,4-diklór-fenil)-propionaldehiddel kondenzáltatunk, majd a kapott ve-

gyületet HCl sóvá alakítva 446 mg 6-transz-4-[[3-(2,4-diklór-fenil)-propil]-metil-amino}-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-onhoz jutunk csaknem fehér színű szilárd anyag formájában (hozam: 50 %). Op.: 273-279°C. IR (KBr): 2949, 1775, 1500, 1474 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11,49 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 7,61 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,00 (s, 2H), 3,34-3,29 (m, 1H), 3,22-3,17 (m, 1H), 3,11-3,03 (m, 1H), 2,79-2,73 (m, 2H), 2,71 (d, 3H, $J = 5$ Hz), 2,59-2,48 (m, 1H), 2,14-2,06 (m, 2H), 2,03-1,97 (m, 2H), 1,94-1,88 (m, 2H), 1,69-1,50 (m, 4H). ESI-TS (m/z): 433 $[\text{M}+\text{H}]^+$, HPLC: A módszer: 6,78 perc (> 99 %).

Elemanalízis a $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$ képlet alapján:

számított: C: 58,80, H: 5,79, N: 5,96 %;

talált: C: 58,62, H: 5,76, N: 5,89 %.

55. példa

6-(transz-4-[[3-(2,3,4-Trifluor-fenil)-propil]-metil-amino}-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on; 38. reakcióvázlat

A 45. példa 2. lépésénél ismertetett módszer szerint eljárva kapcsolunk össze 420 mg (1,5 mmól) (15) képletű vegyületet és 280 mg (1,5 mmól) 3-(2,3,4-trifluor-fenil)-propionaldehidet; HCl só képzés után 257 mg 6-(transz-4-[[3-(2,3,4-trifluor-fenil)-propil]-metil-amino}-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-ont kapunk csaknem fehér színű szilárd anyag formájában (hozam: 33 %). Op.: 269-274°C. IR (KBr): 2950, 1768, 1503, 1485 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11,50 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 7,23-7,21 (m, 2H), 7,17 (széles s, 1H), 7,00 (d, 2H, $J = 1$ Hz), 3,33-3,26 (m, 1H), 3,21-3,14 (m, 1H), 3,08-3,01 (m, 1H), 2,79-2,71 (m, 2H), 2,69 (d, 3H, $J = 5$ Hz), 2,59-2,50 (m, 1H), 2,16-1,98 (m, 4H), 1,94-1,87 (m, 2H), 1,68-1,50 (m, 4H). HRMS-APCI (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ a $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$

képletre számított: 419,1946, talált: 419,1948, HPLC: A módszer: 8,31 perc (97,7 %), B módszer: 11,85 perc (97,8 %).

Elemanalízis a $C_{23}H_{25}F_3N_2O_2 \cdot HCl$ képlet alapján:

számított: C: 60,13, H: 5,81, N: 6,10 %;

talált: C: 60,14, H: 5,70, N: 6,08 %.

56. példa

6-(transz-4-([3-(4-izobutil-fenil)-propil]-metil-amino)-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on; 39. reakcióvázlat

A 45. példa 2. lépésénél leírtak szerint 1,0 g (3,6 mmól) (15) képletű vegyületet 700 mg (3,6 mmól) 3-(4-izobutil-fenil)-propionaldehiddel kondenzáltatunk; HCl só képzése után 977 mg 6-(transz-4-([3-(4-izobutil-fenil)-propil]-metil-amino)-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-ont kapunk csaknem fehér színű szilárd anyag formájában (hozam: 61 %). Op.: 162-165°C. IR (KBr): 2953, 1773, 1498, 1451 cm^{-1} .

^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6), δ : 11,55 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 7,17-7,08 (m, 5H), 7,00 (s, 2H), 3,32-3,28 (m, 1H), 3,21-3,08 (m, 1H), 3,08-2,95 (m, 1H), 2,70 (d, 3H, $J = 5$ Hz), 2,65-2,52 (m, 3H), 2,41 (d, 2H, $J = 7$ Hz), 2,14-1,73 (m, 7H), 1,68-1,49 (m, 4H), 0,85 (d, 6H, $J = 7$ Hz. HRMS-API (m/z) $[M+H]^+$ a $C_{27}H_{36}N_2O_2$ képletre számított: 421,2855, talált: 421,2858, HPLC: A módszer: 7,49 perc (> 99 %), B módszer: 13,59 perc (>99 %).

Elemanalízis a $C_{27}H_{36}N_2O_2 \cdot HCl \cdot 0,5 H_2O$ képlet alapján:

számított: C: 69,58, H: 8,22, N: 6,01 %;

talált: C: 69,23, H: 8,20, N: 5,87 %.

57. példa

6-(transz-4-{[3-(2,4,6-Trifluor-fenil)-propil]-metil-amino}-ciklohexil)-3H-benz-oxazol-2-on; 40. reakcióvázlat

A 45. példa 2. lépésénél ismertetett módszer szerint eljárva kondenzáltunk 460 mg (1,9 mmól) (15) képletű vegyületet és 360 mg (1,9 mmól) 3-(2,4,6-trifluor-fenil)-propionaldehidet; HCl só képzést követően 275 mg 6-(transz-4-{[3-(2,4,6-trifluor-fenil)-propil]-metil-amino}-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-onhoz jutunk fehér színű szilárd anyag formájában (hozam: 32 %). Op.: 235-238°C. IR (KBr): 2949, 1772, 1632, 1603 cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ: 11,54, (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 7,26-7,18 (m, 3H), 7,00 (s, 2H), 3,32-3,27 (m, 1H), 3,26-3,04 (m, 2H), 2,71 (d, 3H, J = 5 Hz), 2,58-2,54 (m, 1H), 2,66-2,62 (m, 2H), 2,12-1,86 (m, 6H), 1,68-1,48 (m, 4H). ESI-MS (m/z): 419 [M+H]⁺, HPLC A módszer: 6,30 perc (98,8 %).

Elemanalízis a C₂₃H₂₅F₃N₂O₂ · HCl képlet alapján:

számított: C: 60,73, H: 5,76, N: 6,16 %;

talált: C: 60,43, H: 5,71, N: 5,99 %.

58. példa

6-(4-{[3-(transz-4-Dimetil-amino-fenil)-propil]-metil-amino}-ciklohexil)-3H-benz-oxazol-2-on; 41. reakcióvázlat

2,22 g (8,41 mmól) (15) képletű vegyületet 910 mg (5,14 mmól) 3-(4-dimetil-amino-fenil)-propionaldehiddel kondenzáltunk, a műveletet a 45. példa 2. lépésénél ismertetett módszer szerint végezzük; 1,63 g 6-(4-{[3-(transz-4-dimetil-amino-fenil)-propil]-metil-amino}-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on-t kapunk csaknem fehér színű szilárd anyag formájában (hozam: 78 %). Op.: 182-184°C. IR (KBr): 2930, 1772, 1491, 1448 cm⁻¹.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6), δ : 11,4 (széles s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,02-6,95 (m, 4H), 6,66 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 2,84 (s, 6H), 2,54-2,44 (m, 6H), 2,20 (s, 3H), 1,83-1,81 (m, 4H), 1,68-1,63 (m, 2H), 1,50-1,32 (m, 4H). ESI-MS (m/z): 408 $[\text{M}+\text{H}]^+$, HPLC: A módszer: 4,23 perc (> 99 %), B módszer: 8,36 perc (> 99 %).

Elemenálízis a $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$ képlet alapján:

számított: C: 72,08, H: 8,23, N: 10,09 %;

talált: C: 72,48, H: 8,09, N: 10,09 %.

59. példa

6-{transz-4-[Metil-(3-tiazol-2-il-propil)-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on; 42.

reakcióvázlat

1. Lépés: 5,0 g (30 mmól) (16) képletű 2-bróm-tiazol 40 ml DMF-fel készült oldatához 4,4 g (34 mmól) (17) képletű propiolaldehid-dietil-acetált, 170 mg (0,90 mmól) CuI -t és 8,4 ml (60 mmól) trietil-amint adunk. A reakcióelegyet 15 percig argongáz bevezetésével oxigénmentesítjük, majd 640 mg (0,10 mmól) bisz(trifenil-foszfín)-palládium(II)-klorid hozzáadása után az elegyet 15 percig argongázzal ismét oxigénmentesítjük. A reakcióelegyet 12 óra hosszat szobahőmérsékleten, majd 2,5 óra hosszat 100°C hőmérsékleten keverjük, ezután szobahőmérsékletre lehűtjük, 500 ml EtOAc-vel meghígítjuk, 3x150 ml vízzel mossuk, Na_2SO_4 -gyel szárítjuk, szűrjük, majd csökkentett nyomáson betöményítjük. Flash-kromatográfiás tisztítás után (szilikagél, hexán/EtOAc 75:25) 3,4 g (18) képletű alkin vegyületet kapunk (hozam: 54 %).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ : 7,85 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 7,39 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 5,52 (s, 1H), 3,88-3,77 (m, 2H), 3,73-3,63 (m, 2H), 1,28 (t, 6H, $J = 7$ Hz).

2. Lépés: 1,1 g (5,0 mmól) (18) képletű alkin vegyület és 100 mg (10 %-os) Pd/C 20 ml EtOH-val készült elegyét hidrogénatmoszférában $3,45 \times 10^5$ Pa nyomáson 5 óra hosz-

szat rázatjuk. Az oldatot ezután Celiten átszűrjük, a szűrletet csökkentett nyomáson betöményítjük. A maradékot 20 ml EtOH-ban feloldjuk, az oldathoz 100 mg 10 %-os Pd/C-t adunk, majd az elegyet hidrogénatmoszférában $3,45 \times 10^5$ Pa nyomáson 5 óra hosszat rázatjuk. Az oldatot ezután Celiten átszűrjük, a szűrletet csökkentett nyomáson betöményítjük, így 900 mg (19) képletű acetálhoz jutunk (hozam: 84 %).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ : 7,68 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 7,19 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 4,57 (t, 1H, $J = 6$ Hz), 3,74-3,63 (m, 2H), 3,57-3,45 (m, 2H), 3,11 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 2,14 (dt, 2H, $J = 14, 6$ Hz), 1,21 (t, 6H, $J = 7$ Hz).

3. Lépés: 450 mg (2,1 mmól) (19) képletű acetál 10 ml THF-fel készült oldatához 20 mg (0,10 mmól) p-toluolszulfonsavat és 0,20 ml H_2O -t adunk. A reakcióelegyet visszafolyatós hűtő alkalmazásával 45 percig hőkezeljük, majd szobahőmérsékletre lehűtjük és csökkentett nyomáson betöményítjük. Flash-kromatográfiás tisztítás után (szilikagél, hexán/EtOAc 75:25) 200 mg (20) képletű aldehid vegyületet kapunk (hozam: 30 %).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ : 9,88 (s, 1H), 7,67 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 7,22 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 7,22 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 3,36 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 3,04 (t, 2H, $J = 7$ Hz).

4. Lépés: 200 mg (1,40 mmól) (15) képletű vegyületet 340 mg (1,40 mmól) (20) képletű aldehiddel kondenzáltatunk, a műveletet a 45. példa 2. lépésénél ismertetett módszer szerint végezzük; HCl só képzést követően 311 mg 6-{transz-4-[metil-(3-tiazol-2-il-propil)-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-ont kapunk csaknem fehér színű szilárd anyag formájában (hozam: 50 %). Op.: 237-239°C. IR (KBr): 2948, 1767, 1499, 1449 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD), δ : 8,04 (dd, 1H, $J = 4, 1$ Hz), 7,87 (dd, 1H, $J = 4, 1$ Hz), 7,14 (s, 1H), 7,08-6,99 (m, 2H), 3,53-3,20 (m, 5H), 2,89 (, 3H), 2,69-2,61 (m, 1H),

2,40-2,26 (m, 2H), 2,24-2,14 (m, 2H), 2,10-2,01 (m, 2H), 1,86-1,61 (m, 4H). APCI (m/z): 372 $[M+H]^+$, HPLC: A módszer: 5,34 perc (> 99 %).

Elemanalízis a $C_{20}H_{25}N_3O_2S \cdot HCl$ képlet alapján:

számított: C: 54,05, H: 6,12, N: 9,46 %;

talált: C: 53,82, H: 6,21, N: 9,22 %.

60. példa

6-(transz-4-{Metil-[2-(Metil-fenil-amino)-etil]-amino}-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on; 43. reakcióvázlat

1. Lépés: 780 mg (3,2 mmól) (2) képletű amin vegyület 15 ml DMF-fel készült oldatához 560 mg (6,7 mmól) $NaHCO_3$ -mat és 690 mg (3,2 mmól) (2-bróm-etil)-metil-fenil-amint adunk. A reakcióelegyet fokozatosan $100^\circ C$ hőmérsékletre felmelegítjük, 2,5 óra hosszat $100^\circ C$ -on tartjuk, majd $50^\circ C$ -on 12 óra hosszat keverjük. A szuszpenziót szobahőmérsékletre lehűtjük, 35 ml H_2O -val meghígítjuk és 3x50 ml EtOAc-vel extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 50 ml telített NaCl oldattal mossuk, Na_2SO_4 -gyel szárítjuk, szűrjük, majd csökkentett nyomáson betöményítjük. Flash-kromatográfiás tisztítás után (szilikagél, $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$ 89:10:1) HCl sót képzünk, átkristályosítás után ($MeOH/Et_2O$) 350 mg 6-(transz-4-{metil-[2-(metil-fenil-amino)-etil]-amino}-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-ont kapunk fehér színű szilárd anyag formájában (hozam: 24 %). Op.: $240-243^\circ C$. IR (KBr): 2950, 1765, 1499, 1451 cm^{-1} .

^1H -NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$), δ : 8,72 (széles s, 2H), 7,19-7,07 (m, 5H), 6,64 (d, 2H, $J = 8\text{ Hz}$), 6,57 (t, 1H, $J = 11\text{ Hz}$), 3,97 (t, 2H, $J = 6\text{ Hz}$), 3,67 (t, 2H, $J = 6\text{ Hz}$), 3,02-2,96 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,55 (m, 4H), 2,13 (széles d, 2H, $J = 10\text{ Hz}$), 1,88 (széles d, 2H, $J = 10\text{ Hz}$), 1,54-1,42 (m, 4H). HRMS-API (m/z): $[M+H]^+$ a $C_{23}H_{29}N_3O_2$ képletre szá-

mított: 380,2338, talált: 380,2339, HPLC: A módszer: 6,37 perc (93,4 %), B módszer: 11,60 perc (93,0 %).

Elemanalízis a $C_{23}H_{29}N_3O_2 \cdot HCl \cdot 0,25 H_2O$ képlet alapján:

számított: C: 60,46, H: 6,95, N: 9,20 %;

talált: C: 60,65, H: 6,98, N: 9,12 %.

6-(4-Oxo-ciklohexil)-3H-benzotiazol-2-on előállítása; (25) képletű vegyület; IV.

reakcióvázlat

1. Lépés: 2,88 g (12,52 mmól) (21) képletű bromidot 50 ml vízmentes THF-ben feloldunk, majd az oldatot $-78^{\circ}C$ hőmérsékletre lehűtjük. Egymást követően 30 perces időközben ezen oldathoz $-78^{\circ}C$ -on 4,59 ml (13,77 mmól), Et_2O -val készült 3,0 mól/l koncentrációjú $MeMgBr$ oldatot, 10,59 ml (13,77 mmól), ciklohexánnal készült 1,3 mól/l koncentrációjú $szeK-BuLi$ oldatot és 1,95 g (12,52 mmól) 1,4-ciklohexándion-monoetilén-ketál 10 ml vízmentes THF-fel készült oldatát adjuk. Az adagolás befejezte után a reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni. 25 ml normál HCl oldat hozzáadásával a reakciót leállítjuk. Az elegyet 300 ml $EtOAc$ -vel meghígítjuk, 250 ml telített $NaCl$ oldattal mossuk, Na_2SO_4 -gyel szárítjuk, szűrjük, majd csökkentett nyomáson betöményítjük. Kromatográfiás tisztítás után (szilikagél, eluens: hexán/ $EtOAc$ 1:1) 1,81 g (22) képletű alkohol vegyületet kapunk fehér színű szilárd anyag formájában (hozam: 47 %).

^1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$), δ : 8,48 (széles s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,31 (d, 1H, $J = 5$ Hz), 7,04 (d, 1H, $J = 5$ Hz), 2,17-2,04 (m, 4H), 1,81 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 1,77 (d, 2H, $J = 8$ Hz).

2. Lépés: 1,81 g (5,90 mmól) (22) képletű alkoholt szobahőmérsékleten 20 percig 8 ml TFA-val keverünk. A vörös színű oldatot 200 ml $CHCl_3$ -hoz öntjük, a szerves fázist 2x100 ml H_2O -val, telített $NaHCO_3$ oldattal és telített $NaCl$ oldattal mossuk, Na_2SO_4 -

gyel szárítjuk, szűrjük, majd csökkentett nyomáson betöményítjük; 1,22 g (23) képletű keton vegyületet kapunk fehér színű szilárd anyag formájában (hozam: 85 %).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 7,42 (s, 1H), 7,34 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 7,08 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 6,11 (t, 1H, $J = 5$ Hz), 3,04 (d, 2H, $J = 2$ Hz), 2,87 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 2,57 (m, 2H).

3. Lépés: 1,22 g (4,98 mmól) (23) képletű keton vegyület és 0,25 g 10 %-os Pd/C EtOAc/EtOH 3:2 arányú elegyével (150 ml) készült szuszpenziót hidrogénatmoszférában $3,45 \times 10^5$ Pa nyomáson 4 óra hosszat rázatjuk. Az oldatot Celiten átszűrjük, majd csökkentett nyomáson betöményítjük. Flash-kromatográfiás tisztítás után (eluens: hexán/EtOAc 1,5:1) 1,44 g (24) képletű ketált kapunk fehér színű szilárd anyag formájában (hozam: 98 %).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD), δ : 7,31 (s, 1H), 7,13 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 7,04 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 3,53 (q, 2H, $J = 7$ Hz), 3,48 (q, 2H, $J = 7$ Hz), 2,57 (m, 1H), 2,10 (d, 2H, $J = 10$ Hz), 1,76-1,51 (m, 4H), 1,47 (m, 2H), 1,21 (t, 3H, $J = 7$ Hz), 1,18 (t, 3H, $J = 7$ Hz).

4. Lépés: 0,6 g (1,9 mmól) (24) képletű ketált és 0,36 g (1,89 mmól) TsOH-t egy éjszakan át 20 ml acetonnal keverünk. A reakcióelegyet 100 ml EtOAc-vel meghígítjuk, 50 ml H_2O -val és 50 ml telített NaHCO_3 oldattal mossuk. A szerves fázist csökkentett nyomáson betöményítve 0,48 g (6-(4-oxo-ciklohexil)-3H-benzotiazol-2-ont kapunk fehér színű szilárd termék formájában (hozam: 98 %).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD): 7,41 (s, 1H), 7,21 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 7,06 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 3,13 (m, 1H), 2,53 (m, 2H), 2,31 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,96 (m, 2H).

61. példa

(a) **6-{transz-4-[3-(4-Fluor-fenil)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzotiazol-2-on**

(b) **6-(transz-4-[[3-(4-Fluor-fenil)-propil]-metil-amino]-ciklohexil)-3H-benz-tiazol-2-on; 44. reakcióvázlat**

1. Lépés: 2,3 g (9,3 mmól) (25) képletű keton 30 ml 2-propanollal készült oldatához 4 Å méretű molekulaszűrőt és 1,76 g (9,3 mmól) 3-(4-fluor-fenil)-1-propil-amint adunk. A reakcióelegyet 4 óra hosszat keverjük. 0,49 g (13,03 mmól) nátrium-bór-hidrid hozzáadása után a reakcióelegyet egy éjszakán át keverjük, ezután a reakciót MeOH hozzáadásával leállítjuk, majd csökkentett nyomáson betöményítjük. Flash-kromatográfiás tisztítás után (szilikagél, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 9,5:5:1) 0,24 g 6-{transz-4-[3-(4-fluor-fenil)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benz-tiazol-2-ont kapunk (hozam: 7 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆), δ: 7,39 (s, 1H), 7,25-7,06 (m, 6H), 3,01 (m, 1H), 2,86 (t, 2H, J = 8 Hz), 2,61 (t, 2H, J = 8 Hz), 2,37 (m, 1H), 2,01 (m, 2H), 1,92-1,81 (m, 4H), 1,49-1,36 (m, 4H).

2. Lépés: 0,24 g (0,67 mmól) 6-{transz-4-[3-(4-fluor-fenil)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benz-tiazol-2-on 10 ml MeOH-val készült oldatához (ahol a MeOH 0,5 ml H₂O-t tartalmaz) keverés közben 0,1 g (3,3 mmól) p-formaldehidet adunk. A reakcióelegyet 3 óra hosszat keverjük. 0,2 g (0,9 mmól) nátrium-triacetoxi-bór-hidrid hozzáadása után az elegyet egy éjszakán át keverjük. Ekkor mindaddig szilárd NaOH-t adunk az elegyhez, amíg tiszta oldathoz nem jutunk. A reakcióelegyet csökkentett nyomáson betöményítve sárga színű olajat kapunk. Flash-kromatográfiás tisztítással (eluens: CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 9,5:1:1) 55 mg 6-(transz-4-[[3-(4-fluor-fenil)-propil]-metil-amino]-ciklohexil)-3H-benz-tiazol-2-ont kapunk halványsárga színű szilárd anyag formájában (hozam: 15 %).

Op.: 256-161°C. IR (KBr): 2942, 1683, 1509 cm⁻¹.

$^1\text{H-NM}$ R(500 MHz, DMSO- d_6), δ : 7,41 (s, 1H), 7,31-7,03 (m, 6H), 3,29 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,64 (m, 2H), 2,11 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,99 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,98-1,61 (m, 4H). API-TS (m/z): 399 $[\text{M}+\text{H}]^+$ a $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{OS}$ képletre számított: 399,1906, talált: 399,1909, HPLC: A módszer: 5,85 perc (> 99 %), B módszer: 11,48 perc (>99 %).

Elemanalízis a $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{OS} \cdot \text{HCl} \cdot 0,75 \text{ NaCl}$ képlet alapján:

számított: C: 57,69, H: 5,89, N: 5,85 %;

talált: C: 57,72, H: 5,96, N: 5,51 %.

5-(4-Oxo-ciklohexil)-1,3-dihidrobzenzimidazol-2-on (29) képletű vegyület előállítása; V. reakcióvázlat

1. Lépés: 112,0 g (0,63 mól) N-bróm-szukcinimidet adunk keverés közben 84,4 g (0,63 mól) 2-hidroxi-benzimidazol 930 ml jégecettel készült oldatához, majd az elegyet szobahőmérsékleten 12 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyet 3 liter H_2O -hoz öntjük, majd a képződött sárga színű szilárd anyagot elkülönítjük. Az így nyert anyagot 1,5 liter forró EtOH-val eldörzsölve 113,2 g bromid származékot kapunk sárga színű szilárd anyag formájában (hozam: 85 %). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6), δ : 10,75 (s, 2H), 7,11-7,05 (m, 2H), 6,87 (d, 2H, $J = 9 \text{ Hz}$).

2. Lépés: 25,0 g (0,12 mól) (27) képletű bromid származékot 1,5 liter vízmentes THF-ben feloldunk, majd az oldatot szárazjég/2-PrOH fürdőn -78°C hőmérsékletre lehűtjük. A lehűtött oldathoz 43,0 ml (0,13 mól), Et_2O -val készült 3,0 mól/l koncentrációjú MeMgBr oldatot csepegtetünk 10 perc alatt, miközben a belső hőmérsékletet -60°C -on tartjuk. Az elegyet -78°C hőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük, majd 0,5 óra alatt terc-BuLi oldatot (289,4 ml, 0,49 mól, 1,7 mól/l koncentrációjú pentánnal készült oldat) csepegtetünk hozzá, miközben az elegy hőmérsékletét -60°C alatt tartjuk. 0,75 óra eltelte

után 37,5 g (0,24 mól) 1,4-ciklohexán-dion-monoetilén-ketál 120 ml vízmentes THF-fel készült oldatát csepegtetjük az elegyhez 10 perc alatt. 0,5 óra eltelte után a reakcióelegyet 0°C hőmérsékletre felmelegítjük. A reakciót 210 ml telített vizes NH₄Cl oldat hozzáadásával leállítjuk, majd az oldatot szobahőmérsékletre felmelegítjük. Csökkentett nyomáson a THF nagy részét eltávolítjuk, a maradékhoz 500 ml normál HCl oldatot adunk, majd az elegyet 5x200 ml EtOAc-vel extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd csökkentett nyomáson betöményítjük. A maradékot etil-acetáttal eldörzsöljük, a keletkezett szilárd anyagot vákuumszűréssel elkülönítjük és szárítjuk (21,4 g). Az így nyert szilárd anyagot szobahőmérsékleten 20 percig 50 ml TFA-val keverjük. A vörös színű oldatot 400 ml CHCl₃ és 400 H₂O elegyéhez öntjük. Zselatinszerű szilárd anyag képződik, ezt vákuumszűréssel elkülönítjük, 150 ml vízzel mossuk és szárítjuk. Így 25,5 g nyers (28) képletű vegyületet kapunk (hozam: 92 %).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ: 10,78 (s, 1H), 10,60 (s, 1H), 7,01-6,85 (m, 3H), 6,05-6,00 (m, 1H), 3,05-3,00 (m, 2H), 2,88-2,79 (m, 2H), 2,59-2,52 (m, 2H).

3. Lépés: 0,85 g (3,7 mmól) (28) képletű nyers vegyület és 0,15 g 10 %-os Pd/C 30 ml EtOH-val készült elegyét hidrogénatmoszférában 3,45 x 10⁵ Pa nyomáson 3 óra hosszát rázatjuk. Az oldatot ezután Celiten átszűrve és csökkentett nyomáson betöményítve 850 mg nyers (29) képletű 5-(4-oxo-ciklohexil)-1,3-dihidrobenzoimidazol-2-ont kapunk (hozam: 99 %).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ: 6,95-6,80 (m, 3H), 3,07-2,95 (m, 1H), 2,67-2,48 (m, 2H), 2,32-2,22 (m, 2H), 2,09-1,97 (m, 2H), 1,90-1,65 (m, 2H).

62. példa

5-{transz-4-[3-(4-Fluor-fenil)-propil-amino]-ciklohexil}-1,3-dihidrobenzoimidazol-2-on; 45. reakcióvázlat

1,9 g (10,0 mmól) 4-(fluor-fenil)-1-propil-amin 90 ml 2-propanollal és 25 ml THF-fel készült oldatához 1,5 ml (11,0 mmól) Et₃N-t, 2,3 g (10,0 mmól) (24) képletű ketont és 3 Å méretű molekulaszűrőt adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 óra hosszat keverjük. 950 mg (25,1 mmól) nátrium-bór-hidrid hozzáadása után a reakcióelegyet 12 óra hosszat keverjük. Újabb adag nátrium-bór-hidrid hozzáadása után (500 mg, 13,2 mmól) a reakcióelegyet 12 óra hosszat keverjük. Metanol hozzáadásával a felesleges mennyiségű NaBH₄-et elbontjuk, majd az oldatot Celiten átszűrjük és csökkentett nyomáson betöményítjük. Flash-kromatográfiás tisztítás után (szilikagél, CH₂Cl₂/MeOH 90:10, majd CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 95:4,5:0,5) HCl sót képzünk, a sót átkristályosítva (MeOH/Et₂O) 162 mg 5-{transz-4-[3-(4-fluor-fenil)-propil-amino]-ciklohexil}-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-onhoz jutunk fehér színű szilárd anyag formájában (hozam: 4 %). Op.: 336-339°C. IR (KBr): 2943, 1727, 1686, 1510 cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆), δ: 10,45 (s, 1H), 10,39 (s, 1H), 8,55 (s, 2H), 7,29-7,27 (m, 2H), 7,15-7,12 (m, 2H), 6,83-6,76 (m, 3H), 3,13-3,06 (m, 1H), 2,97-2,89 (m, 2H), 2,68 (t, 2H, J = 8 Hz), 2,48-2,44 (m, 1H), 2,15-2,08 (m, 2H), 1,97-1,82 (m, 4H), 1,54-1,43 (m, 4H). API (m/z): 368 [M+H]⁺, HPLC: A módszer: 5,07 perc (98,8 %), B módszer: 11,00 perc (98,9 %).

Elemanalízis a C₂₂H₂₆FN₃O₂ · HCl · 0,25 H₂O képlet alapján:

számított: C: 64,70, H: 6,79, N: 10,29 %;

talált: C: 64,79, H: 6,74, N: 10,12 %.

63. példa

5-(transz-4-([3-(4-Fluor-fenil)-propil]-metil-amino)-ciklohexil)-1,3-dihidrobenzoimidazol-2-on; 46. reakcióvázlat

1. Lépés: 2,15 mg (9,4 mmól) (29) képletű keton vegyületnek 115 ml 2-PrOH-val (HPLC minőség) készült szuszpenziójához 7,1 ml metil-amin-oldatot (14,2 mmól, THF-fel készült 2,0 mól/l koncentrációjú) adunk. 1 óra eltelte után a reakcióelegyet jég/víz fürdővel lehűtjük, majd 530 mg (14,0 mmól) nátrium-bór-hidridet adunk hozzá. Az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, majd 12 óra hosszat keverjük. A felesleges mennyiségű nátrium-bór-hidridet mintegy 2 ml metanollal elbontjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. Flash-kromatográfiás tisztítás után (szilikagél, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 89:10:1) HCl sót képzünk, a keletkezett vegyületet átkristályosítva (MeOH/Et₂O) 402 mg 5-(4-metil-amino-ciklohexil)-1,3-dihidrobenzoimidazol-2-ont kapunk (hozam: 13 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆), δ: 10,58 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 8,81 (s, 2H), 6,99-6,71 (m, 3H), 3,05-2,90 (m, 1H), 2,20-2,09 (m, 2H), 2,48-2,50 (m, 4H), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,57-1,39 (m, 4H).

2. Lépés: 400 mg (1,4 mmól) 5-(4-metil-amino-ciklohexil)-1,3-dihidrobenzoimidazol-2-on CH₂Cl₂/MeOH 1:1 arányú elegyével (32 ml) készült szuszpenzióhoz 220 mg (1,4 mmól) 3-(4-fluor-fenil)-propionaldehidet, majd 5 perc eltelte után 420 mg (2,0 mmól) NaBH(OAc)₃-t adunk. 12 óra eltelte után 300 mg (1,4 mmól) NaBH(OAc)₃-t adunk az elegyhez, majd a keverést 8,25 óra hosszat folytatjuk. A reakcióelegyet szilárd NaOH alkalmazásával 8-as pH-ra állítjuk, majd csökkentett nyomáson betöményítjük. Flash-kromatográfiás tisztítással (szilikagél, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 95:4,5:0,5), majd HCl só képzésével 330 mg 5-(transz-4-([3-(4-fluor-fenil)-propil]-metil-amino)-ciklohexil)-1,3-

-dihidrobenzoimidazol-2-ont kapunk csaknem fehér színű habszerű termék formájában (hozam: 56 %). IR (KBr): 2949, 1696 cm^{-1} .

^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 10,52 (s, 1H), 10,48 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 7,31-7,28 (m, 2H), 7,17-7,11 (m, 2H), 6,87-6,76 (m, 3H), 3,35-3,25 (m, 1H), 3,18-3,09 (m, 1H), 3,02-2,59 (m, 1H), 2,71-2,61 (m, 5H), 2,48-2,45 (m, 1H), 2,19-1,99 (m, 4H), 1,92-1,85 (m, 2H), 1,68-1,49 (m, 4H). ESI-MS (m/z): 382 $[\text{M}+\text{H}]^+$, HRMS-API (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ a $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O}$ képletre számított: 382,2294, talált: 382,2292, A módszer: 5,64 perc (> 99%), B módszer: 10,82 perc (> 99 %).

Elemanalízis a $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot 0,75 \text{ H}_2\text{O}$ képlet alapján:

számított: C: 64,03, H: 7,13, N: 9,74 %;

talált: C: 63,89, H: 7,22, N: 9,50 %.

5-Metil-6-(transz-4-metil-amino-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on előállítása; (34)

képletű vegyület; VI. reakcióvázlat

1. Lépés: 5,0 g (21,9 mmól) (30) képletű bromid vegyületet 85 ml vízmentes THF-ben feloldunk, majd az oldatot -78°C hőmérsékletre lehűtjük. Az oldathoz egymást követően 30 perces időközökben 8,03 ml MeMgBr oldatot (24,1 mmól, Et_2O -val készült 3,0 mól/l), 18,5 ml szek-BuLi oldatot (ciklohexánnal készült 1,3 mól/l, 24,1 mmól) és 3,76 g (24,1 mmól) 1,4-ciklohexán-dion-monoetilén-ketálnak 20 ml vízmentes THF-fel készült oldatát adagoljuk. A hozzáadás befejezte után a reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni. Az elegyet 500 ml etil-acetáttal meghígítjuk, 200 ml telített NaCl oldattal mossuk, majd a vizes fázist 200 ml etil-acetáttal és 200 ml CH_2Cl_2 -vel extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd csökkentett nyomáson betöményítjük; az így nyert nyers szilárd anyagot flash-kroma-

tográfias művelettel tisztítva (szilikagél, 10 % MeOH/CH₂Cl₂) 2,96 g (31) képletű vegyületet kapunk fehér színű szilárd anyag formájában (hozam: 44 %).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 8,85 (széles s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,03-3,90 (m, 4H), 2,61 (s, 3H), 2,23 (dt, 2H, J = 13, 4 Hz), 2,12 (dt, 2H, J = 13, 4 Hz), 1,96-1,90 (m, 2H), 1,73-1,61 (m, 2H).

2. Lépés: A fentiek szerint előállított (31) képletű vegyületet 12 ml TFA és 3 ml H₂O elegyében elkeverjük, majd lassan 0°C hőmérsékletéről 3,5 óra alatt szobahőmérsékletre melegítjük fel. A vörös színű oldatot 300 ml CHCl₃-hoz öntjük, a szerves fázist 2x100 ml H₂O-val, telített NaHCO₃ oldattal és telített NaCl oldattal mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd csökkentett nyomáson betöményítjük; 2,13 (32) képletű vegyületet kapunk fehér színű szilárd termék formájában (hozam: 91 %).

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD), δ: 6,98 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,68 (t, 1H, J = 3 Hz), 3,06-3,02 (m, 2H), 2,73-2,65 (m, 2H), 2,64-2,61 (m, 2H), 2,34 (s, 3H).

3. Lépés: 1,64 g (6,74 mmól) (32) képletű vegyület 100 ml THF-fel készült oldatához 490 mg 20 %-os Pd(OH)₂/C-t adunk, majd az elegyet hidrogénatmoszférában 12 óra hosszat 3,45 x 10⁵ Pa nyomáson rázatjuk. Az oldatot ezután Celit tartalmú szűrőn át szűrjük és csökkentett nyomáson betöményítjük; így 1,70 g (33) képletű vegyületet kapunk halványsárga színű szilárd termék formájában (hozam: 100 %).

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD), δ: 7,11 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 3,36 (tt, 1H, J = 13, 3 Hz), 2,65 (dt, 2H, J = 13, 6 Hz), 2,45-2,39 (m, 5H), 2,15-2,08 (m, 2H), 1,90 (ddd, 2H, J = 17, 13, 4 Hz).

4. Lépés: 1,65 g (6,74 mmól) (33) képletű vegyületet 5,06 ml (10,1 mmól) metil-aminnal kondenzáltatunk 382 mg (10,1 mmól) NaBH₄ jelenlétében 28 ml 2-propanolos közegben; a 63. példa 1. lépésénél leírtak szerint eljárva 207 mg (34) képletű 5-

-metil-6-(transz-4-metil-amino-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-ont kapunk fehér színű szilárd termék formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6), δ : 7,08 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 2,63 (tt, 1H, $J = 12, 3$ Hz), 2,35 (tt, 1H, $J = 11, 4$ Hz), 2,32 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,98 (széles d, 2H, $J = 12$ Hz), 1,68 (széles d, 2H, $J = 12$ Hz), 1,44 (ddd, 2H, $J = 16, 13, 3$ Hz), 1,13 (ddd, $J = 16, 13, 3$ Hz).

64. példa

6-(4-([3-(4-Fluor-fenil)-propil]-metil-amino)-ciklohexil)-5-metil-3H-benzoxazol-

-2-on; 47. reakcióvázlat

0,20 g (0,77 mmól) (34) képletű 5-metil-6-(transz-4-metil-amino-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-ont 0,13 g (0,85 mmól) (25) képletű 3-(4-fluor-fenil)-propionaldehiddel és 229 mg (1,08 mmól) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ -mal kondenzáltatunk, a műveletet 4 ml CH_2Cl_2 és 4 ml MeOH elegyében végezzük a 63. példa 2. lépésénél leírtak szerint; így 190 mg 6-(4-([3-(4-fluor-fenil)-propil]-metil-amino)-ciklohexil)-5-metil-3H-benzoxazol-2-ont kapunk fehér színű szilárd anyag formájában (hozam: 62 %). Op.: 264-267°C. IR (KBr): 2953, 1765, 1510, 1491 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6), δ : 11,40 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 7,31 (dd, 2H, $J = 8, 6$ Hz), 7,14 (t, 2H, $J = 9$ Hz), 7,11 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 3,35-3,28 (m, 1H), 3,19-3,12 (m, 1H), 3,05-2,98 (m, 1H), 2,72 (d, 3H, $J = 5$ Hz), 2,69-2,62 (m, 2H), 2,53-2,46 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,14-1,97 (m, 4H), 1,85-1,78 (m, 2H), 1,72-1,50 (m, 4H). ESI-TS (m/z): 397 $[\text{M}+\text{H}]^+$, HPLC A módszer: 6,37 perc (> 99%).

Elemanalízis a $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{FN}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$ képlet alapján:

számított: C: 66,58, H: 6,98, N: 6,47 %;

talált: C: 66,47, H: 7,02, N: 6,32 %.

5-Metoxi-6-(4-metil-amino-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on előállítása; (42) képletű vegyület; VII. reakcióvázlat

1. Lépés: 10,0 g (59,1 mmól) (35) képletű 4-metoxi-2-nitro-fenol 500 ml MeOH-val készült oldatához 1,0 g 10 %-os Pd/C-t adunk, majd az elegyet hidrogénatmoszférában 4 óra hosszat hidrogén atmoszférában keverés közben hidrogénezzük. A reakcióelegyet 60 ml, Et₂O-val készült normál HCl oldattal (60 mmól) megsavanyítjuk, majd Celiten átszűrjük. A szűrletet csökkentett nyomáson betöményítve 10,4 g (36) képletű vegyületet kapunk, ezt további tisztítás nélkül használjuk fel a következő lépésben (hozam: 100 %).

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD), δ: 6,96-6,87 (m, 3H), 3,75 (s, 3H).

2. Lépés: 10,3 g (58,7 mmól) (36) képletű sót és 5,64 g (93,9 mmól) karbamidot 2 óra hosszat 180°C hőmérsékleten hőkezelünk. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékletre lehűtjük, normál HCl oldat hozzáadása után a vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfáttal szárítjuk, majd szűrjük. A szűrletet csökkentett nyomáson betöményítve 7,46 g (37) képletű vegyülethez jutunk (hozam: 77 %), az így nyert terméket további tisztítás nélkül használjuk fel.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD), δ: 7,14-7,06 (m, 1H), 6,68-6,62 (m, 2H), 3,78 (s, 3H).

3. Lépés: 8,27 g (50,1 mmól) (37) képletű vegyület 30 ml ecetsavval készült oldatához 22,9 ml (115 mmól) hidrogén-bromidot és 6,55 ml (64,1 mmól) hidrogén-peroxidot adunk 10°C hőmérsékleten. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, majd 1 óra hosszat keverjük. Ezután 50 ml vizet adunk az elegyhez. A keletkezett sötétszürke színű szilárd anyagot szűrőssel elkülönítjük, majd 50 ml vízzel mossuk. A nyers szilárd anyagot forró EtOH-ban feloldjuk, majd az oldathoz hexánt

adunk, amíg csapadék nem képződik. A keletkezett csapadékot szűréssel elkülönítve 9,44 g (38) képletű vegyülethez jutunk (hozam: 77 %).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD), δ : 7,42 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 3,84 (s, 3H).

4. Lépés: 3,36 g (13,8 mmól) (38) képletű vegyületet 2,37 g (15,2 mmól) 1,4-ciklohexándion-monoetil-ketállal kondenzáltatunk; a 2. reakciólépés 2. lépése szerint eljárva 3,12 g (39) képletű vegyülethez jutunk barna színű habszerű terméket formájában (hozam: 70 %).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ : 9,80 (széles s, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,02-3,93 (m, 4H), 3,92 (s, 3H), 3,49 (s, 1H), 2,22-2,13 (m, 2H), 2,09-2,05 (m, 4H), 1,70-1,65 (m, 2H).

5. Lépés: 3,12 g (9,71 mmól) (39) képletű vegyület 12 ml TFA-val és 3 ml H_2O -val készült oldatát a 2. reakcióvázlat 3. lépése szerint reagáltatjuk, így 2,50 g (40) képletű vegyületet kapunk halványsárga színű szilárd anyag formájában (hozam: 99 %).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD), δ : 7,04 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,78 (t, 1H, $J = 3$ Hz), 3,83 (s, 3H), 3,06-3,02 (m, 2H), 2,80-2,75 (m, 2H), 2,58 (t, 2H, $J = 7$ Hz).

6. Lépés: 2,50 g (9,64 mmól) (40) képletű vegyület 150 ml THF-fel és 700 mg 20 %-os $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ -vel készült elegyét hidrogénatmoszférában $3,45 \times 10^5$ Pa nyomáson 12 óra hosszat rázatjuk. Az oldatot ezután Celiten átszűrve és, a szűrletet csökkentett nyomáson betöményítve 1,56 g (40) képletű vegyületet kapunk mustár színű szilárd anyag formájában (hozam: 62 %).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD), δ : 7,10 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,52 (tt, 1H, $J = 9, 3$ Hz), 2,60 (ddd, 2H, $J = 14, 14, 6$ Hz), 2,40 (dt, 2H, $J = 15, 2$ Hz), 2,15-2,08 (m, 2H), 1,91-1,85 (m, 2H).

7. Lépés: 2,49 g (9,53 mmól) (41) képletű vegyületet 7,2 ml (14,3 mmól) metil-aminnal és 541 mg (14,3 mmól) NaBH₄-gyel kondenzáltatunk 40 ml 2-propanollal készült közegben; a 63. példa 1. lépésénél leírtak szerint eljárva 200 mg (42) képletű 5-metoxi-6-(4-metil-amino-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-ont kapunk fehér színű szilárd anyag formájában (hozam: 12 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆), δ: 7,05 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,83 (tt, 1H, J = 9, 3 Hz), 2,36-2,31 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,98 (széles d, 2H, J = 12 Hz), 1,70 (széles d, 2H, J = 12 Hz), 1,47-1,35 (m, 2H), 1,15-1,05 (m, 2H).

65. példa

6-(transz-4-{{3-(4-Fluor-fenil)-propil}-metil-amino}-ciklohexil)-5-metoxi-3H-benzoxazol-2-on; 48. reakcióvázlat

0,20 g (0,72 mmól) 5-metoxi-6-(4-metil-amino-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-ont 0,12 g (0,79 mmól) 3-(4-fluor-fenil)-propionaldehiddel és 214 mg (1,01 mmól) NaBH(OAc)₃-mal reagáltatunk 4 ml CH₂Cl₂ és 4 ml MeOH elegyében; a 63. példa 2. lépésénél leírtak szerint eljárva 236 g 6-(transz-4-{{3-(4-fluor-fenil)-propil}-metil-amino}-ciklohexil)-5-metoxi-3H-benzoxazol-2-ont kapunk csaknem fehér színű szilárd anyag formájában (hozam: 79 %). Op.: 239-242°C. IR (KBr): 3435, 2945, 1767, 1510, 1495 cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆), δ: 11,50 (s, 1H), 10,35 (széles s, 1H), 7,29 (dd, 2H, J = 9, 6 Hz), 7,13 (t, 2H, J = 9 Hz), 7,08 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 3,35-3,30 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,19-3,12 (m, 1H), 3,02-2,95 (m, 1H), 2,90 (tt, 3H, J = 12, 9 Hz), 2,68 (d, 3H, J = 5 Hz), 2,68-2,62 (m, 2H), 2,15-1,95 (m, 4H), 1,85-1,77 (m, 2H), 1,69-1,45 (m, 4H).

ESI-MS (m/z): 413 [M+H]⁺, HPLC A módszer: 6,31 perc (> 99%), B módszer: 11,6 perc (> 99 %).

Elemanalízis a $C_{24}H_{29}FN_2O_3 \cdot HCl \cdot H_2O$ képlet alapján:

számított: C: 61,73, H: 6,91, N: 6,00 %;

talált: C: 61,85, H: 6,96, N: 5,87 %.

Aril-amin-vegyületek és aldehidek előállításának általános módszere; VIII. reakcióvázlat

1. Lépés: 10 g (72 mmól) 3-fluor-2-metil-benzaldehid, 8,3 g (80 mmól) malonsav, 0,35 ml (3,6 mmól) piperidin és 150 ml toluol elegyét visszafolyató hűtő alkalmazásával (Dean-stark feltétet használva) 22 óra hosszat forraljuk. Az elegyet ezután szobahőmérsékletre lehűtjük, 2x30 ml telített $NaHCO_3$ oldattal extraháljuk, normál HCl oldattal a pH-t 3-as értékre beállítjuk, majd 3x50 ml EtOAc-vel extrahálást végzünk. Az egyesített szerves extraktumokat nátrium-szulfáttal szárítva, szűrve, majd csökkentett nyomáson betöményítve 5,2 g (44) képletű fahéjsavhoz jutunk (hozam: 40 %); az így nyert terméket további tisztítás nélkül használjuk fel a következő lépésben.

^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 12,48 (s, 1H), 7,79 (d, 1H, $J = 16$ Hz), 7,53 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,26 (dd, 1H, $J = 8, 8$ Hz), 7,19 (dd, 1H, $J = 8, 8$ Hz), 6,45 (d, 1H, $J = 16$ Hz), 2,26 (s, 3H).

2. Lépés: 5,2 g (29 mmól) (44) képletű fahéjsav származékot és 100 mg 20 %-os $Pd(OH)_2/C$ -t 150 ml EtOH-val elegyítünk, az elegyet hidrogénatmoszférában (a palack nyomásán) 22 óra hosszat rázatjuk. Az oldatot Celiten átszűrve és csökkentett nyomáson betöményítve 5,2 g (45) képletű savszármazékot kapunk (hozam: 100 %); az így kapott terméket további tisztítás nélkül használjuk fel a következő reakciólépésben.

^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 12,15 (s, 1H), 7,14 (dd, 1H, $J = 8, 8$ Hz), 7,00 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 6,97 (dd, 1H, $J = 8, 8$ Hz), 2,84 (dd, 2H, $J = 8, 7$ Hz), 2,48 (dd, 2H, $J = 8, 7$ Hz), 2,17 (d, 3H, $J = 2$ Hz).

3. Lépés: 5,1 g (28 mmól) (45) képletű savszármazék 50 ml THF-fel készült jéghideg oldatához keverés közben részletekben 10 perc alatt 1,1 g (28 mmól) LiAlH_4 -t adunk. Az elegyet 1 óra hosszat keverjük, majd óvatosan a LiAlH_4 felesleget metanollal elbontjuk, EtOAc-vel meghígítjuk, Celiten átszűrjük, a szűrletet csökkentett nyomáson betöményítjük. A maradékot EtOAc-vel felvesszük, normál sósavoldattal, H_2O -val, telített NaCl oldattal mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd csökkentett nyomáson betöményítjük. Flash-kromatográfiás tisztítás után (szilikagél, metilén-klorid/metanol 95:5) 4,8 g (46) képletű alkohol származékhoz jutunk (hozam: 100 %).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6), δ : 7,14 (dd, 1H, $J = 8, 8$ Hz), 7,00-6,92 (m, 2H), 4,44 (dd, 1H, $J = 7, 7$ Hz), 3,54-3,41 (m, 2H), 2,66 (dd, 2H, $J = 8, 8$ Hz), 2,16 (s, 3H), 1,67-1,62 (m, 2H).

4. Lépés: 4,8 g (29 mmól) (46) képletű alkohol származék 150 ml THF-fel készült jéghideg oldatához 5,8 ml (42 mmól) Et_3N -t, majd 2,7 ml (34 mmól) metánszulfonil-kloridot adunk. A reakcióelegyet 10 percig keverjük, ezután 300 ml EtOAc-vel meghígítjuk. A szerves fázist 100 ml normál HCl oldattal, 100 ml H_2O -val, 100 ml telített NaHCO_3 oldattal és 100 ml telített NaCl oldattal mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk, majd szűrjük. A szűrletet csökkentett nyomáson betöményítve 7,5 g (47) képletű előálítani kívánt meziláthoz jutunk (hozam: 100 %); az így nyert terméket további tisztítás nélkül használjuk fel a következő reakciólépésben.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6), δ : 7,14 (dd, 1H, $J = 8, 8$ Hz), 7,02-6,95 (m, 2H), 4,23 (dd, 2H, $J = 7, 6$ Hz), 3,17 (s, 3H), 2,70 (dd, 2H, $J = 8, 7$ Hz), 2,17 (s, 3H), 1,94-1,88 (m, 2H).

5. Lépés: 7,1 g (29 mmól) (47) képletű mezilát, 2,8 g (43 mmól) NaN_3 és 0,98 g (2,9 mmól) tetrabutyl-ammonium-hidrogén-szulfát 50 ml DMSO -val készült elegyet 16 óra

hosszat 45°C hőmérsékleten hőkezeljük. Lehűtés után a reakcióelegyet 300 ml EtOAc-vel meghígítjuk, 3x100 ml H₂O-val és 100 ml telített NaCl oldattal mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd csökkentett nyomáson betöményítjük. Flash-kromatográfiás tisztítás után (szilikagél, hexán/EtOAc 90:10) 3,9 g (48) képletű azid vegyületet kapunk (hozam: 70 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆), δ: 7,15 (dd, 1H, J = 8, 8 Hz), 7,00-6,96 (m, 2H), 3,37 (dd, 2H, J = 8, 7 Hz), 2,66 (dd, 2H, J = 8, 7 Hz), 2,17 (s, 3H), 1,79-1,73 (m, 2H).

6. Lépés: 3,9 g (20 mmól) (48) képletű azid származék, 1,1 ml (20 mmól) ecetsav és 150 mg 20 %-os Pd(OH)₂/C 60 ml EtOH-val készült elegyét hidrogén-atmoszférában 30 percig rázatjuk. Az oldatot ezután Celittel töltött szűrőn átszűrjük, majd csökkentett nyomáson betöményítjük. A maradékot Et₂O-val eldörzsölve és a keletkezett szilárd anyagot szűréssel elkülönítve 2,3 g (49) képletű 3-(2-metil-3-fluor-fenil)-1-propil-amint kapunk AcOH só formájában (hozam: 51 %).

¹H-NMR(500 MHz, DMSO-d₆), δ: 7,14 (dd, 1H, J = 8, 8 Hz), 7,00-6,94 (m, 2H), 6,20 (széles s, 3H), 2,67-2,62 (m, 4H), 2,16 (d, 3H, J = 2 Hz), 1,78 (s, 3H), 1,69-1,63 (m, 2H).

3-(2,4-Dimetil-fenil)-1-propil-amin előállítása; (56) képletű vegyület előállítása; IX. reakcióvázlat

1. Lépés:

10 g (75 mól) 2,4-dimetil-benzaldehidet, 8,5 g (82 mmól) malonsavat, 0,37 ml (3,7 mmól) piperidint és 150 ml toluolt reagáltatunk a VIII. reakcióvázlaton bemutatott általános művelet 1. lépése szerint, így 6,5 g (51) képletű fahéjsavat kapunk (hozam: 49 %).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD), δ : 7,96 (d, 1H, $J = 16$ Hz), 7,50 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,04-7,01 (m, 2H), 6,33 (d, 1H, $J = 16$ Hz), 2,37 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

2. Lépés: 6,5 g (37 mmól) (51) képletű fahéjsavat hidrogénezünk, a VIII. reakcióvázlaton bemutatott általános módszer 2. lépése szerint eljárva; 6,6 g (52) képletű savszármazékot kapunk (hozam: 100 %).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD), δ : 7,03-6,88 (m, 3H), 2,86 (dd, 2H, $J = 8, 8$ Hz), 2,51 (dd, 2H, $J = 8, 8$ Hz), 2,26 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

3.Lépés: 6,6 g (38 mmól) (52) képletű savszármazékot 1,4 g (38 mmól) LiAlH_4 -gyel redukálunk, a műveletet a VIII. reakcióvázlaton bemutatott általános művelet 3. lépése szerint végezzük, így 6,3 g (53) képletű alkohol származékokat kapunk (hozam: 100 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD), δ : 7,00-6,86 (m, 3H), 3,57 (dd, 2H, $J = 7, 7$ Hz), 2,61 (dd, 2H, $J = 8, 8$ Hz), 2,25 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,79-1,69 (m, 2H).

4. Lépés: 6,3 g (38 mmól) (53) képletű alkohol származékot 3,5 ml (46 mmól) metánszulfonil-kloriddal reagáltatunk; a VIII. reakcióvázlaton bemutatott általános módszer 4. lépése szerint eljárva 8,6 g (54) képletű mezilátot kapunk (hozam: 93 %).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6), δ : 7,01-6,90 (m, 3H), 4,23 (dd, 2H, $J = 8, 8$ Hz), 3,04 (s, 3H), 2,69 (dd, 2H, $J = 8, 8$ Hz), 2,26 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,00-1,95 (m, 2H).

5. Lépés: 8,6 g (35 mmól) (54) képletű mezilátot 2,8 g (43 mmól) NaN_3 -mal reagáltatunk 40 ml DMSO-ban; a VIII. reakcióvázlaton bemutatott általános módszer 5. lépése szerint eljárva 6,3 g (55) képletű azidszármazékot kapunk (hozam: 95 %).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD), δ : 6,98-6,89 (m, 3H), 3,31-3,28 (m, 2H), 2,64 (dd, 2H, $J = 8, 8$ Hz), 2,25 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,81-1,78 (m, 2H).

6. Lépés: 3,4 g (18 mmól) (55) képletű azid vegyületet hidrogénezünk; a VIII. reakcióvázlaton bemutatott általános módszer 6. lépése szerint eljárva 1,9 g (56) képletű 3-(2,4-dimetil-fenil)-1-propil-amint kapunk AcOH só formájában (hozam: 47 %).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD), δ : 7,01 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 6,96 (s, 1H), 6,82 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 2,95-2,91 (m, 2H), 2,66 (dd, 2H, $J = 8, 8$ Hz), 2,27 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,88 (s, 3H), 1,89-1,87 (m, 2H).

3-(3,4-Difluor-fenil)-1-propil-amin előállítása; (62) képletű vegyület; X. reakcióvázlat

1. Lépés: 5,0 g (27 mmól) (57) képletű fahéjsavat hidrogénezünk; a VIII. reakcióvázlaton bemutatott általános módszer 2. lépése szerint eljárva 5,0 g (58) képletű savszármazékot kapunk (hozam: 100 %).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD), δ : 7,15-7,09 (m, 2H), 7,01-6,99 (m, 1H), 2,88 (dd, 2H, $J = 8, 8$ Hz), 2,58 (dd, 2H, $J = 8, 8$ Hz).

2. Lépés: 5,0 g (27 mmól) (58) képletű savszármazékot 1,1 g (29 mmól) LiAlH_4 -gyel redukálunk; a VIII. reakcióvázlaton bemutatott általános módszer 3. lépése szerint eljárva 3,2 g (59) képletű alkohol vegyületet kapunk (hozam: 70 %).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6), δ : 7,35-7,22 (m, 2H), 7,05-7,01 (m, 1H), 4,50 (széles s, 1H), 3,39 (dd, 2H, $J = 7, 7$ Hz), 2,60 (dd, 2H, $J = 8, 8$ Hz), 1,74-1,64 (m, 2H).

3. Lépés: 8,1 g (47 mmól) (59) képletű alkohol származékot 4,4 ml (56 mmól) metánszulfonil-kloriddal reagáltatunk; a VIII. reakcióvázlaton bemutatott általános módszer 4. lépése szerint eljárva 11,5 g (60) képletű meziláthoz jutunk (hozam: 98 %).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD), δ : 7,16-7,10 (m, 2H), 7,02-6,99 (m, 1H), 4,22 (dd, 2H, $J = 8, 8$ Hz), 3,04 (s, 3H), 2,72 (dd, 2H, $J = 8, 8$ Hz), 2,05-1,99 (m, 2H).

4. Lépés: 12 g (50 mmól) (60) képletű mezilátot 3,6 g (55 mmól) NaN_3 -mal reagáltatunk 60 ml DMSO-ban; a VIII. reakcióvázlatban bemutatott általános módszer 5. lépése szerint eljárva 8,8 g (61) képletű azidszármazékot kapunk (hozam: 89 %).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD), δ : 7,16-7,09 (m, 2H), 7,02-6,99 (m, 1H), 3,29 (dd, 2H, $J = 8, 8 \text{ Hz}$), 2,67 (dd, 2H, $J = 8, 8 \text{ Hz}$), 1,90-1,81 (m, 2H).

5. Lépés: 8,8 g (45 mmól) (61) képletű azidszármazékot hidrogénezünk; a VIII. reakcióvázlaton bemutatott általános módszer 6. lépése szerint eljárva 1,9 g (62) képletű 3-(3,4-difluor-fenil)-1-propil-aminhoz jutunk, az így nyert vegyületet HCl sóvá alakítjuk (hozam: 47 %).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6), δ : 8,09 (széles s, 3H), 7,37-7,29 (m, 2H), 7,09-7,06 (m, 1H), 2,75-2,72 (m, 2H), 2,66 (dd, 2H, $J = 8, 8 \text{ Hz}$), 1,89-1,83 (m, 2H).

3-(2-Klór-4-fluor-fenil)-1-propil-amin előállítása; (69) képletű vegyület; XI. reakcióvázlat

1. Lépés: 10 g (52 mmól) (63) képletű fahéjsavat hidrogénezünk a VIII. reakcióvázlat 2. lépésénél leírtak szerint azzal az eltéréssel, hogy katalizátorként 10 %-os Pd/C-t használunk; így 11 g terméket kapunk, ami a (64) képletű savszármazék és a (65) képletű etil-észter-származék elegyéből áll. Az elegyet 1,8 g (48 mmól) LiAlH_4 -gyel redukálva és a VIII. reakcióvázlat általános műveleténél bemutatott 3. lépés szerint eljárva 9,7 g (66) képletű vegyületet kapunk (hozam: 100 %).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD), δ : 7,30 (dd, 1H, $J = 9, 7 \text{ Hz}$), 7,20-7,14 (m, 1H), 7,00-6,96 (m, 1H), 3,58 (dd, 2H, $J = 7, 7 \text{ Hz}$), 2,78 (dd, 2H, $J = 7, 7 \text{ Hz}$), 1,84-1,78 (m, 2H).

2. Lépés: 9,1 g (48 mmól) (66) képletű alkohol származékot a VIII. reakcióvázlaton bemutatott általános művelet 4. lépése szerint 4,5 ml (58 mmól) metánszulfonil-kloriddal reagáltatva 13 g (67) képletű meziláthoz jutunk (hozam: 100 %).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD), δ : 7,34 (dd, 1H, $J = 7, 7$ Hz), 7,19 (dd, 1H, $J = 9, 3$ Hz), 7,02 (ddd, 1H, $J = 9, 7, 3$ Hz), 4,26 (dd, 2H, $J = 7, 7$ Hz), 3,06 (s, 3H), 2,86 (dd, 2H, $J = 8, 8$ Hz), 2,06-2,01 (m, 2H).

3. Lépés: 13 g (49 mmól) (67) képletű mezilátot 3,4 g (53 mmól) NaN_3 -nak 50 ml DMSO-val készült oldatával reagáltatjuk a VIII. reakcióvázlaton bemutatott általános művelet 5. lépése szerint, így 9,9 g (68) képletű azidszármazékot kapunk (hozam: 96 %).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD), δ : 7,32-7,28 (m, 1H), 7,21-7,16 (m, 1H), 7,02-6,97 (m, 1H), 3,33 (dd, 2H, $J = 8, 8$ Hz), 2,82-2,79 (m, 2H), 1,90-1,83 (m, 2H).

4. Lépés: 10 g (48 mmól) (68) képletű azidszármazékot a VIII. reakcióvázlaton bemutatott általános módszer 6. lépése szerint hidrogénezünk azzal az eltéréssel, hogy sót savat alkalmazunk ecetsav helyett, így 7,8 g (69) képletű 3-(2-klór-4-fluor-fenil)-1-propil-aminhoz jutunk HCl só formájában (hozam: 72 %).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6), δ : 8,20 (széles s, 3H), 7,45 (dd, 1H, $J = 7, 7$ Hz), 7,40 (dd, 1H, $J = 9, 3$ Hz), 7,19 (ddd, 1H, $J = 9, 7, 3$ Hz), 2,84-2,74 (m, 4H), 1,91-1,84 (m, 2H).

3-(4-Klór-2-fluor-fenil)-propil-amin előállítása; (76) képletű vegyület; XII. reakcióvázlat

1. Lépés: 12 g (60 mmól) (70) képletű fahéjsavat a VIII. reakcióvázlaton bemutatott általános művelet 2. lépése szerint hidrogénezünk azzal az eltéréssel, hogy Pd/C-t alkalmazunk; így 12 g terméket kapunk, ami (71) képletű savszármazék és a (72) kép-

letű etil-észter-származék elegyéből áll. Az elegyet 1,9 g (50 mmól) LiAlH_4 -gyel redukálva a VIII. reakcióvázlaton bemutatott általános művelet 3. lépése szerint, 9,4 g (73) képletű alkohol származékot kapunk (hozam: 100 %).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD), δ : 7,26-7,22 (m, 1H), 7,12-7,09 (m, 2H), 3,57 (dd, 2H, $J = 7, 7 \text{ Hz}$), 2,70 (dd, 2H, $J = 7, 7 \text{ Hz}$), 1,84-1,77 (m, 2H).

2. Lépés: 9,4 g (50 mmól) (73) képletű alkohol származékot 4,6 ml (60 mmól) metánszulfonil-kloriddal reagáltatva a VIII. reakcióvázlaton bemutatott általános művelet 4. lépése szerint, 13 g (74) képletű mezilát származékot kapunk (hozam: 100 %).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD), δ : 7,28 (dd, 1H, $J = 7, 7 \text{ Hz}$), 7,15-7,13 (m, 2H), 4,24 (dd, 2H, $J = 7, 7 \text{ Hz}$), 3,06 (s, 3H), 2,77 (dd, 2H, $J = 8, 8 \text{ Hz}$), 2,06-2,00 (m, 2H).

3. Lépés: 13 g (50 mmól) (74) képletű mezilátot 3,6 g (55 mmól) NaN_3 -nak 50 ml DMSO-val készült oldatával reagáltatjuk a VIII. reakcióvázlaton bemutatott általános művelet 5. lépése szerint, így 11 g (75) képletű azidszármazékot kapunk (hozam: 96 %).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD), δ : 7,26-7,22 (m, 1H), 7,14-7,09 (m, 2H), 3,31 (dd, 2H, $J = 7, 7 \text{ Hz}$), 2,70 (dd, 2H, $J = 7, 7 \text{ Hz}$), 1,90-1,83 (m, 2H).

4. Lépés: 11 g (50 mmól) (75) képletű azidszármazékot a VIII. reakcióvázlaton bemutatott általános művelet 6. lépése szerint hidrogénezünk azzal az eltéréssel, hogy HCl -t alkalmazunk AcOH helyett, így 7,4 g (76) képletű 3-(4-klór-2-fluor-fenil)-1-propil-amint kapunk HCl só formájában (hozam: 66 %).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6), δ : 8,18 (széles s, 3H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,26-7,31 (m, 1H), 2,84-2,77 (m, 2H), 2,69 (dd, 2H, $J = 8, 8 \text{ Hz}$), 1,90-1,83 (m, 2H).

3-(4-Fluor-2-metil-fenil)-1-propil-amin előállítása; (79) képletű vegyület; XIII. reakcióvázlat

1. Lépés: 2,0 g (11 mmól) 2-bróm-5-fluor-toluol, 1,5 g (21 mmól) akrilamid, 320 mg (1,1 mmól) P-(o-tolil)₃ és 2,9 ml (21 mmól) Et₃N 25 ml toluollal készült elegyét argongázzal átáramoltatva dezoxigénezünk, a műveletet 15 percig végezzük. A reakcióelegyhez 120 mg (0,53 mmól) palládium(II)-acetátot adunk, majd ismét 15 percig argongázt vezetünk az elegyen keresztül. A reakcióelegyet 2,25 óra hosszat 140°C hőmérsékleten tartjuk, majd szobahőmérsékletre lehűtjük, etil-acetáttal meghígítjuk és Celiten átszűrjük. A szűrletet vízzel, normál HCl oldattal, ismét vízzel mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd csökkentett nyomáson betöményítjük; így 1,7 g (78) képletű amid vegyületet kapunk (hozam: 86 %); az így nyert terméket további tisztítás nélkül használjuk fel a következő reakciólépésben.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆), δ: 7,60-7,52 (m, 3H), 7,15-7,04 (m, 3H), 6,46 (d, 1H, J = 16 Hz), 2,37 (s, 3H).

2. Lépés: 2,3 g (13 mmól) (78) képletű amidszármazék 25 ml THF-fel készült oldatához 970 mg (25 mmól) LiAlH₄-gyet adunk részletekben 5 perc alatt. A reakcióelegyet ezután visszafolyató hűtő alkalmazásával 1 óra hosszat forraljuk, majd jég/víz tartalmú fürdővel lehűtjük, a felesleges mennyiségű lítium vegyületet metanollal óvatosan elbontjuk, az elegyet Celittel töltött szűrőn átszűrjük, majd a szűrletet csökkentett nyomáson betöményítjük. A maradékot flash-kromatográfiás művelettel tisztítva (szilikagél, metilén-klorid/metanol/NH₄OH 90:9,5:0,5) 580 mg (79) képletű 3-(4-fluor-2-metil-fenil)-1-propil-amint kapunk HCl só formájában (hozam: 22 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆), δ: 8,05 (széles s, 3H), 7,20-7,14 (m, 1H), 7,03-6,91 (m, 2H), 2,80 (dd, 2H, J = 8, 6 Hz), 2,63 (dd, 2H, J = 8, 8 Hz), 2,29 (s, 3H), 1,88-1,76 (m, 2H).

3-(4-Dimetil-amino-fenil)-propionaldehid előállítása; (82) képletű vegyület; XIV.

reakcióvázlat

2,80 ml (56,5 mmól) (81) képletű alkoholt, 5,04 g (20,4 mmól) (80) képletű 4-(jód-fenil)-dimetil-amint, 4,30 g (51,2 mmól) nátrium-hidrogén-karbonátot és 5,68 g (20,4 mmól) tetrabutil-ammonium-klorid-hidrátot 25 ml DMF-fel elegyítünk. A reakcióelegy oxigénmentesítésére az oldaton keresztül 15 percig argongázt áramoltatunk át. 59 mg (0,24 mmól) palládium(II)-acetát hozzáadása után ismét 10 percig argongázt áramoltatunk az elegyen keresztül. Argonatmoszférában az elegyet 62 óra hosszat keverjük, majd 300 ml etil-acetát és 200 ml víz elegyével kirázzuk. A szeves fázist elkülönítjük, 3x200 ml vízzel és 200 ml telített NaCl oldattal mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk, majd csökkentett nyomáson betöményítjük. Kromatográfiás tisztítás után (szilikagél, hexán/EtOAc 9:1 → 3:2) 910 mg (82) képletű 3-(4-dimetil-amino-fenil)-propionaldehidet kapunk (hozam: 25 %).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ : 9,82 (s, 1H), 7,08 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 6,70 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 2,91 (s, 6H), 2,90-2,85 (m, 2H), 2,73 (dd, 2H, $J = 8, 7$ Hz).

3-(2,3,4-Trifluor-fenil),propionaldehid előállítása; (86) képletű vegyület; XV. reakcióvázlat

1. Lépés: 5,0 g (25 mmól) (83) képletű fahéjsavat a VIII. reakcióvázlaton bemutatott általános művelet 2. lépése szerint hidrogénezünk azzal az eltéréssel, hogy 10 % Pd/C-t alkalmazunk, így 5,0 g (84) képletű savszármazékot kapunk (hozam: 99 %).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6), δ : 7,25-7,14 (m, 2H), 2,85 (dd, 2H, $J = 8, 7$ Hz), 2,54 (dd, 2H, $J = 8, 7$ Hz).

2. Lépés: 5,0 g (24 mmól) (84) képletű savszármazékot 930 mg (24 mmól) LiAlH_4 -gyel redukálunk a VIII. reakcióvázlaton bemutatott általános művelet 3. lépése szerint, így 4,6 g (85) képletű alkohol származékot kapunk (hozam: 100 %).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6), δ : 7,23-7,11 (m, 2H), 4,45 (t, 1H, $J = 5$ Hz), 3,42 (dd, 2H, $J = 6, 6$ Hz), 2,66 (dd, 2H, $J = 8, 8$ Hz), 1,70-1,63 (m, 2H).

3. Lépés: 1,0 g (5,3 mmól) (85) képletű alkohol származékot, 4,5 g (11,0 mmól) Dess-Martin perjodánt és 0,1 ml vizet 50 ml CH_2Cl_2 -vel elegyítünk, majd az elegyet 4 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyet 40 ml CH_2Cl_2 -vel meghígítjuk, Celiten átszűrjük, majd a szűrletet csökkentett nyomáson betöményítjük. Kromatográfiás tisztítás után (szilikagél, hexán/ EtOAc 9:1) 280 mg (86) képletű 3-(2,3,4-trifluor-fenil)-propionaldehidet kapunk olaj formájában (hozam: 28 %).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6), δ : 9,71 (s, 1H), 7,34-7,17 (m, 2H), 2,89-2,81 (m, 4H).

3-(2,4,6-Trifluor-fenil)-propionaldehid előállítás;(91) képletű vegyület; XVI. reakcióvázlat

1. Lépés: 4,7 g (29 mmól) 2,4,6-trifluor-benzaldehydet, 3,4 g (32 mmól) malonsavat, 0,14 ml (1,4 mmól) piperidint és 75 ml toluolt reagáltatunk a VIII. reakcióvázlaton bemutatott általános művelet 1. lépése szerint, így 2,2 g (88) képletű fahéjsavat kapunk (hozam: 37 %). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ : 7,80 (dd, 1H, $J = 16$ Hz), 6,79-6,65 (m, 3H), 6,97 (dd, 1H, $J = 8, 8$ Hz).

2. Lépés: 2,2 g (11 mmól) (88) képletű fahéjsavat a VIII. reakcióvázlaton bemutatott általános művelet 2. lépése szerint hidrogénezünk azzal az eltéréssel, hogy 10 % Pd/C-t alkalmazunk, így 2,2 g (89) képletű etil-észter vegyületet kapunk (hozam: 88 %).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ : 6,72-6,62 (m, 2H), 3,73 (q, 2H, $J = 14, 7$ Hz), 3,02-2,94 (m, 2H), 2,64 (dd, 2H, $J = 7, 7$ Hz), 1,25 (t, 3H, $J = 7$ Hz).

3. Lépés: 2,2 g (11 mmól) (89) képletű észtert 410 mg (11 mmól) LiAlH_4 -gyel redukálunk a VIII. reakcióvázlaton bemutatott általános művelet 3. lépése szerint, így 470 mg (90) képletű alkohol származékot kapunk (hozam: 26 %).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6), δ : 7,19-7,07 (m, 2H), 4,47 (t, 1H, $J = 5$ Hz), 6,83 (dd, 2H, $J = 8, 6$ Hz), 2,61 (dd, 2H, $J = 8, 8$ Hz), 1,66-1,61 (m, 2H).

4. Lépés: 470 mg (2,50 mmól) (90) képletű alkohol vegyületet, 2,1 g (4,90 mmól) Dess-Martin perjodánt és 0,04 ml vizet 25 ml CH_2Cl_2 -vel elegyítünk, majd az elegyet 3 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyet Celiten átszűrjük, a szűrletet csökkentett nyomáson betöményítjük. Kromatográfiás tisztítás után (szilikagél, hexán/ EtOAc 5:1) 360 mg (91) képletű 3-(2,4,6-trifluor-fenil)-propionaldehidet kapunk olaj formájában (hozam: 76 %).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6), δ : 9,67 (s, 1H), 7,22-7,13 (m, 2H), 2,82-2,80 (m, 2H), 2,75-2,72 (m, 2H).

Az NMDA receptor alegységek elektrofiziológiai vizsgálata

RNS előállítás: Az NR1A, NR2A, NR2B és NR2C patkány NMDA receptor altípust kódoló cDNS klónokat alkalmazunk (lásd Moriyoshi fenti közleményét (1991); Kusuwada és munkatársai fenti közleményét (1992); Monyer és munkatársai fenti közleményét (1992); Ikeda és munkatársai, FEBS Lett., 313, 34-38 (1992); Ishii és munkatársai, J. Biol. Chem. 268, 2836-2843 (1993) közleményét; amely közleményekben ezen klónokat és ezek egér homológjait ismertetik. A klónokat megfelelő gazdabaktériumokba transzformáljuk, majd plazmid preparátumokat készítünk szokásos DNS tisztítási műveletekkel. Mindegyik klón mintát T3 RNS polimerázzal szintetizáljuk (ahol a klónok

a cRNS-re restrikciós enzim emésztésével vannak linearizálva). A cRNS-t 400 ng/ μ l koncentrációra hígítjuk, majd 1 μ l alkikvotok formájában -80°C hőmérsékleten tároljuk az injekciók beadását megelőzően.

Xenopus oocita expressziós rendszer: Kifejlett nőstény *Xenopus laevis*-t anesztetizálunk (20-40 percig), ehhez 0,15 %-os 3-amino-benzoészav-etil-észtert (MS-222) használunk, majd 2-4 ovárium lebenyt sebészeti úton eltávolítunk. A IV-VI fejlődési stádiumban lévő oocitákat [Dumont J. N., J. Morphol., 136, 153-180 (1972)] metszünk ki a még ovárium szövetel körbevett ováriumból. Tüszővel bevont oocitákat adunk be mikroinjekció formájában; ehhez NR1A:NR2A, 2B vagy 2C 1:1 arányú elegyet alkalmazunk; mindegyik receptor alegységet kódoló RNS-ből 1-10 ng-ot injektálva. Egyedül az NR1A-t kódoló RNS-t injektáljuk ~ 20 ng mennyiségben. Az oocitákat Barth-féle tápközegben tároljuk (ennek összetétele nmól/l-ban: NaCl: 88; KCl: 1; CaCl₂: 0,41; Ca(NO₃)₂: 0,33; MgSO₄: 0,82; NaHCO₃: 2,4; HEPES: 5; pH = 7,4; + 0,11 mg/ml gentamicin-szulfát). Amíg az oociták még ovárium szövetekkel vannak körbevéve, addig a Barth-féle tápközeget 0,1 % marhaszérummal egészítjük ki. Egy-két nappal az injekció beadását követően kollagenázzal végzett kezeléssel (0,5 mg/ml, Sigma-I típus, 0,5-1 óra hosszát) az oocitákat tüszőmentesítjük (Miledi és Woodward, J. Physiol. (London), 416, 601-621 (1989)), majd ezt követően szérummentes tápközegben tároljuk.

A szokásos két elektródás feszültség összekapcsolása révén (Dagan TEV-200) nyert elektromos értékeket feljegyezzük, majd az ellenőrzést 3-21 napig végezzük az injekció beadását követően [Woodward és munkatársai, Mol. Pharmacol., 41, 89-103 (1992)]. Oocitákat helyezünk 0,1 ml vizsgálati kamrába, amit folyamatosan béka Ringer oldattal áramoltatunk át (5 ml - 15 ml/perc) (a Ringer oldat összetétele mmól/l-

ben: NaCl: 115; KCl: 2; BaCl₂: 1,8; HEPES: 5; pH = 7,4). A vizsgálati vegyületeket a fürdőbe áramoltatjuk be. Olyan oocitákat alkalmazunk, amelyek az NMDA receptor különböző alegységkombinációit expresszálják, az NMDA áramlást glutamáttal (100 μmól/l) és glicinnel (1-100 μmól/l) aktiváljuk. Az új antagonisták inhibitor hatását azon válaszok alapján értékeljük, amelyek a glutamát és glicin megadott koncentrációi mellett jelentkeznek, amikor mérjük az áramerősségben mutatózó csökkenést, amit a fokozatosan növekvő antagonisták koncentráció idéz elő.

A koncentráció/gátlás görbéket az 1. egyenlet alapján számítjuk ki:

$$I/I_{\text{kontroll}} = 1/(1 + ([\text{antagonista}]/10^{-pIC_{50}})^n)$$

A fentiekben az I kontroll azt az áramot jelenti, amit egyedül az agonista vált ki; $pIC_{50} = -\log IC_{50}$ az antagonisták azon koncentrációját jelenti, amely a maximális gátlás felét idézi elő; n jelenti a hajlásszög faktort [De Lean és munkatársai, Am. J. Physiol., 235, E97-102 (1978)]. A nem teljes görbék esetében az IC_{50} értékek kiszámítása egyszerű regresszióval történik a görbék lineáris szakasza alapján (Microcal Software).

Az elektrofiziológiai vizsgálatok eredményeit az 1. táblázat foglalja össze.

6-OHDA-val károsított patkányok vizsgálata:

6-Hidroxi-dopaminnal károsított patkányokat alkalmazunk [lásd: Ungerstedt U., Arbuthnott G. W. Patkányok rotációs viselkedésének kvantitatív értékelése 6-hidroxi-dopaminnal való kezelés után; Brain Res., 24(3), 485-93 (1971)]. Kifejlett hím Sprague-Dawley patkányokat anesztetizálunk klorál-hidrátal, majd 8 μg 6-hidroxi-dopamin HBr-t (6-OHDA) adunk be infúzió formájában az állatoknak a jobbközép elő-agy nyálába; így egyoldali károsodást idézünk elő a dopamin rendszerben. 30 perccel a sebészeti beavatkozás előtt a patkányokat intraperitoneálisan (IP) 25 mg/kg dezipramin HCl dózissal kezeljük a noradrenergikus neuronok védelmére, továbbá 25

mg/kg pargilint adunk be i.p. úton a 6-OHDA hatás potenciózására. Legalább 3 héttel a sebészeti beavatkozás után értékeljük az 50 µg/kg apomorfin HCl szubkután (SC) beadása után mutatott viselkedést. A patkányok közül csak azokat használjuk fel a kísérleteinkhez, amelyek óránként több, mint 100 ellentétes irányú fordulatot végeznek.

A rotációs viselkedést automata rotométer rendszerrel mérjük (Rotorat rotációs aktivitás vizsgáló rendszer, MED Associates, Georgia, Vermont). A Parkinson-ellenes hatást a vizsgált vegyületek esetében annak alapján értékeljük, hogy milyen mértékben képesek az L-DOPA metil-észter (10 mg/kg sc.) által előidézett ellentétes irányú rotációt potenciózni 6 órás periódus alatt. A kísérletek során az állatok vivőanyagot + L-DOPA-t vagy pedig a vizsgálati vegyületet + L-DOPA-t kaptak, az állatok kiválasztása véletlenszerű volt. Az állatokat 7 napos időközökben vizsgáltuk. Azon kísérleteknél, ahol a vizsgálati vegyületet orálisan adtuk be, a táplálékot 16 óra hosszat megvontuk az állatoktól. A kísérleti csoportok statisztikus analízisének páros t-vizsgálatot végeztünk. Az eredményeket az 1. táblázat foglalja össze, ahol megadjuk a vizsgált vegyület hatásos dózisának minimumát (MED) mg/kg-ban kifejezve, ami szükséges az ellentétes irányú rotáció statisztikusan jelentős mértékű fokozására, ahol az adatokat kizárólag az L-DOPA-val kezelt patkányoknál kapott értékekhez viszonyítottuk.

[³H]-Fenprodil-kötési vizsgálat

Alkalmazott anyagok és módszerek:

Az inkubációs vizsgálatokhoz és a hatóanyag feloldásához használt pufferoldatokhoz és reagensekhez tisztított vizet alkalmaztunk (Milli-Q fordított ozmózis rendszeren átáramoltatva, Millipore Corp., Bedford, Massachusetts), majd a vizet UV fénnel kezelve. A felhasználás előtt a pufferoldatokat még egyszer átszűrjük steril Corning szűrőegységen (Corning Glass Works, Corning, New York), amely 0,2 µ mé-

retű szűrőt tartalmaz. A szűrőmembránok átöblítéséhez használt pufferoldat tisztított vízzel készült, ezt azonban nem szűrjük újra és legfeljebb 5 napig tároljuk. A hatóanyagból készült törzsoldatok (általában 10 mmól/l) előállításához 20 mmól/l HEPES-KOH pufferoldatot használunk (pH = 7,4, ez a vizsgálati pufferoldat) szükség esetén ezen pufferoldathoz 1-5 µl jégecetet adunk a hatóanyag oldatban tartásának biztosítására. A törzsoldatokhoz eliprodil esetében 10 % DMSO-t adunk. A törzsoldatokból készített minden további hígításhoz pufferoldatot használunk.

Membrán előkészítése:

Kifejlett patkány lefagyasztott előagyából (Zivic-Miller Laboratories, Inc., Zelienople, Pennsylvania) alapos mosással membránfrakciókat készítünk a műveletet a korábbiakban leírtak szerint végezzük [Coughenour L. L., Cordon, J. J., J. Pharmacol. Exp. Ther., 280, 584-592 (1997)], majd a membránfrakciókat -80°C hőmérsékleten tároljuk. A vizsgálat napján a szemcséket 35 ml, 7,5 pH-jú vizsgálati pufferral újra szuszpendáljuk, ehhez Polytron készüléket (6. állás) használva. 37°C hőmérsékleten 30 percig inkubálást végzünk rázott vízfürdőben, a homogenizátumot ezután 40000 x g-vel 10 percig 4°C hőmérsékleten centrifugáljuk. Az elkülönített szemcséket friss pufferoldattal újra szuszpendáljuk, majd a vizsgálatot megelőzően még háromszor centrifugálást végzük.

Kötési vizsgálatok:

[³H]-ifenprodil kötés: 0,5 ml térfogatú vizsgálati oldatot 2 óra hosszat szobahőmérsékleten inkubálunk (3 párhuzamossal); a művelethez 1,3 ml térfogatú polipropilén csöveket használunk (Marsh Biomedical Products Inc., Rochester, New York). Az inkubátum vizsgálati vegyületet, membránokat (100-200 µg fehérjét) és 4 nmól/l [³H]-ifenprodilt tartalmaz 20 mmól/l HEPES-KOH pufferoldatban, pH = 7,4 (vizsgálati puf-

fer). A vizsgálat a membránok hozzáadásával kezdődik. A megkötött radioligandumot csökkentett nyomáson végzett szűréssel elkülönítjük, ehhez Tomtec Mach II, 96 lyukú sejtelkülönítő berendezést használunk (Tomtec Inc., Orange, Coloradó). A szűrést Whatman GF/B üvegszálú szűrőn keresztül (Whatman Ltd. Maidstone, Anglia) végezzük, a szűrőt előzetesen legalább 15 percig 0,3 % polietilén-iminnel áztatjuk, majd levegőn szárítjuk. A szűrőket 6 másodperc alatt 3 ml jéghideg vizsgálati pufferral átöblítjük. Egy további 10 másodpercig levegőt áramoltatunk át a szűrőn, így a maradék nedvességet eltávolítjuk. A szűrőt hideg (-20°C) teflon lapra helyezzük, a különböző lyukakból származó szűrőket elkülönítjük és Mini Poly-Q csövekbe helyezzük (Beckman Instruments Inc., Fullerton, California), ebbe 4 ml szcintillációs koktélt töltünk (Beckman Ready Protein⁺). A szűrőkön visszamaradó radioaktivitást folyadékszcintillációs spektrofotometriával határozzuk meg. A nem-specifikus kötést az 1 mmól/l ifenprodil jelenlétében mért kötésként határozzuk meg. A specifikus kötés 90 %-osnak mutatkozott.

[³H]-TCP kötés: A kötési vizsgálatokat lényegében a [³H]ifenprodil kötésnél leírtak szerint végezzük. Az inkubátumok vizsgálati vegyületet, 100-200 µg fehérjét, 2 nmól/l [³H]-TCP-t és 10 µmól/l glutamátot, glicint és spermidint tartalmaznak. Az inkubálást 10 percig végezzük nem kiegyensúlyozott körülmények között, így meghatározzuk az NR2B altípusoknak az NMDA receptorokhoz való szelektív kötődését. A specifikus kötést mint 100 µmól/l (+)MK-801 által helyettesített kötést definiáljuk, ennek értéke 90 % az összes kötésre vonatkoztatva.

Adatok analízise: A kötési görbéket statisztikus vizsgálatnak vetjük alá, ehhez GraphPad Prism softwaret használunk (GraphPad Software Inc., San Diego,

California). A normalizált adatokat nem súlyozott, nem lineáris regresszióval valamely alábbi egyenletbe illesztjük be:

$$y = \text{alsórész} + \frac{(\text{felső rész} - \text{alsó rész})}{1 + 10^{x - \text{LogEC}_{50}}}$$

vagy

$$y = \text{alsórész} + (\text{felső rész} - \text{alsórész}) \frac{\text{frakció} - 1}{1 + 10^{x - \text{LogEC}_{50} - 1}} + \frac{1 - \text{frakció} - 1}{1 + 10^{x - \text{LogE}_{50} - 2}}$$

A kontroll adatokat 100 %-ként tekintjük. A gátlási görbékét ANOVA módszerrel hasonlítjuk össze, a $\log\text{IC}_{50}$ adatokat Dunnett-féle többszörös összehasonlítási módszerrel vagy Student-féle t-módszerrel vizsgálva (GraphPad InsStat software).

Alkalmazott anyagok: TCP-t [piperidil-3,4- $^3\text{H}(\text{N})$]- (specifikus aktivitás, 45-50 Ci/mmól), valamint ifenprodilt [fenil- ^3H]- (specifikus aktivitás, 66,2 Ci/mmól) Dupont NEN cégtől (Research Products Boston, Massachusetts) szereztünk be. Az ifenprodil tartarátot, trifluperidol-hidrokloridot és a GBR-12909 dihidrokloridot a Research Biochemicals Internationaltól vásároltuk (Natick, Massachusetts). A spermidin-trihidrokloridot az United States Biochemical Corp. cégtől (Cleveland, Ohio) szereztük be. HEPES-t, glutamátot és glicint a Sigma Chemical Co.-tól (St. Louis, Missouri) rendeltünk. A haloperidolt a McNeil Laboratories (Raritan, New Jersey) vagy a Research Biochemicals International szállította. Az eliprodil szintetizálását Thomas Malone végezte (Parke-Davis Pharmaceutilcals Research, Ann Arbor, Michigan), továbbá az (+)MK-801-et Leonard Lescosky szintetizálta (Parke-Davis Pharmaceutical Research, Ann Arbor, Michigan).

1. Táblázat

példa száma	NR1A/NR2B oocita IC ₅₀ (μmól/l)	[³ H]-ifenprodil IC ₅₀ (μmól/l)	6-OHDA MED (mg/kg)
1.	0,03	0,004	30 (aktív)
2.	0,10	0,040	10,0 (aktív)
3.	0,10	0,034	10,0 (aktív)
4a	0,02	0,007	10,0 (inaktív)
5a	0,02	0,004	
5b		0,021	
6.		0,009	
7.	0,09	0,037	
8.	0,02		
9.	0,06	0,015	
10.	0,11	0,049	
11a	55,00	> 1	
11b	10	> 1	
12.	70	22,5	
13a	0,08	0,038	
13b	0,02	0,005	
14.		0,128	
15.	0,46	0,092	
15.	2,50	1,730	
17.		0,010	10 (aktív)
18.	0,065	0,009	10 (aktív)
19.		0,185	
20.		0,025	30 (aktív)
21.		0,016	10 (aktív)
22.		0,053	10 (aktív)
23.		0,038	10 (aktív)
24b		0,014	
25.		0,079	10 (aktív)
26.		0,188	
27.		0,132	

28.		0,184	
29.		0,018	
30.		0,219	
31.		0,465	
32.		0,158	
33.		> 1 $\mu\text{mol/l}$	
34.		0,152	
35.		0,170	
36b		> 1 $\mu\text{mol/l}$	
37b		0,032	
38b		0,007	
39b		0,037	
40b		0,029	
41b		0,068	
42b		0,980	
43b		0,056	
44b		0,007	
45b		0,007	
46b		0,009	
47b		0,015	
48b		0,020	
49b		0,022	
50b		0,351	
51b		0,550	
52b		0,003	
53.		0,002	
54.		0,034	
55.		0,005	
56.		0,071	
57.		0,006	
58.		0,357	
59.		0,316	
60.		> 1 $\mu\text{mol/l}$	
61b		0,012	

62.		0,017	
63.		0.002	
64.		0,045	
65.		0,067	

A leírásban bemutatott megoldások, például az (I) - (III) általános képletű vegyületek és a Parkinson-betegség kezelésére szolgáló megoldások előnyösek, de számos egyéb megoldás is lehetséges. Az (I) - (III) általános képletű vegyületek és az előnyös alkalmazási módok semmilyen értelemben nem korlátozzák a találmány tartalmi körét. Nem állt szándékunkban itt az összes lehetséges ekvivalens alakot vagy a találmány elágazásait bemutatni. Hangsúlyozni kívánjuk, hogy a leírásban alkalmazott fogalmak a szemléltetés célját szolgálják a korlátozás szándéka nélkül. Így például a leírásban szereplő „Parkinson-betegség” említése csupán a szemléltetés célját szolgálja, nem korlátozva a „neurodegeneratív betegségek” fogalmát.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű szubsztituált biciklusos ciklohexil-amin vegyületek, valamint ezek gyógyászatilag megfelelő sói, ahol a képletben

Ar jelentése adott esetben 1-3-szorosan szubsztituált arilcsoport vagy adott esetben 1-3-szorosan szubsztituált heteroarilcsoport, ahol a heteroaril gyűrű 5-14 atomból áll, amelyek közül 1-2 heteroatomot képez N, O és S közül választva, és ahol a szubsztituensek választhatók F, Cl, Br, I, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -NO₂, -OCH₃, -OC(O)CH₃, -CF₃, -OCH₂CH₂OH, -NHC(O)CH₃, -NHCH₃ vagy -N(CH₃)₂ közül;

Z jelentése (a), (b), (c), (d), (e), (f) vagy (g) képletű vagy általános képletű csoportok, ahol a képletekben

V jelentése $-(CH_2)_n-$, $\begin{array}{c} O \\ || \\ -C- \end{array}$, $-S(O)-$ vagy $-S(O)_2-$,

W jelentése $-(CH_2)_n-$, $\begin{array}{c} O \\ || \\ -C- \end{array}$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-O-$, $-S-$, $-C\equiv C-$, szembenálló (ZE) vagy együttálló (Z) $-CH(R_1)=CH(R_2)-$ csoport;

d értéke 0, 1 vagy 2;

n értéke 1-6-ig terjedő egész szám;

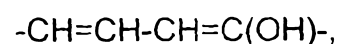
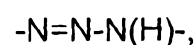
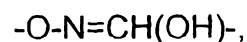
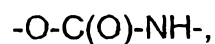
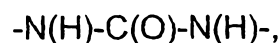
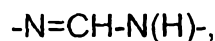
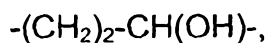
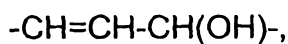
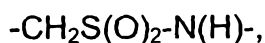
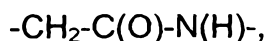
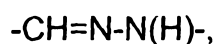
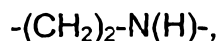
q értéke 0-6-ig terjedő egész szám;

R₁ és R₂ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, -OH, hidroxil-alkil-, amino-alkil-, aralkil- vagy -N(R₄)(R₅), ahol R₄ és R₅ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, aralkil-, heteroaril-, heteroaralkil-, amino-alkil-, hidroxil-alkil- vagy tioalkil-csoport;

R jelentése hidrogénatom, alkilcsoport, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_6$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_6$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}_6$, -alkil-
 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, aralkil-, (3-7 szénatomos cikloalkil)-alkil-, hidroxi-alkil-, amino-alkil-, amino-
 -(hidroxi)-alkil-, karboxi-alkil-, heteroaralkil-, alkenil-alkil- vagy -OH csoport, ahol R_6 je-
 lentése alkil- vagy aralkilcsoport;

X jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy elektronvonzó csoport;

-E-Y- jelentése



$-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}(\text{OH})-$,
 $-(\text{CH}_2)_2-\text{S}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-$,
 $-(\text{CH}_2)_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{H})-$,
 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-$,
 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{N}=\text{C}(\text{OH})-$,
 $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$,
 $-\text{CH}=\text{N}(\text{O})-\text{N}=\text{C}(\text{OH})-$,
 $-\text{N}(\text{H})-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-\text{C}(\text{O})-$,
 $-\text{N}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$,
 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$,
 $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ és
 $-\text{N}(\text{H})-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-$ csoport közül vá-
 lasztott;

--- jelentése egyes vagy kettős vegyértékkötés; továbbá

* jelentése cisz- vagy transz szerkezet vagy ezek elegye.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében X jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy elektronvonzó csoport, halogénatom, nitro-, ciano-, amino-alkil-, $-\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ és halogén-alkil-csoport közül választva.

3. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében

Ar jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport;

X jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy elektronvonzó csoport, halogénatom, nitro-, ciano-, amino-alkil-, $-\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ és halogén-alkil-csoport közül választva;

-E-Y- jelentése $\text{-O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-$, $\text{-S}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-$, $\text{-CH=CH-NH}-$, $\text{-N=CH-NH}-$,

$\text{-NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-$, $\text{-N=N-NH}-$ vagy $\text{-NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-$ csoport közül választott, továbbá

* jelentése transz szerkezet.

4. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében

Ar jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport;

Z jelentése olyan csoport, amelynek révén az (I) általános képletben Ar-t és a nitrogénatomot 2-4 atom választja el egymástól;

X jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy elektronvonzó csoport halogénatom, nitro-, ciano-, amino-alkil-, -CF_3 , -C(O)CH_3 és halogén-alkil-csoport közül választva;

-E-Y- jelentése $\text{-O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-$, $\text{-S}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-$, $\text{-CH=CH-NH}-$, $\text{-N=CH-NH}-$,

$\text{-NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-$, $\text{-N=N-NH}-$ vagy $\text{-NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-$ csoport közül választott, továbbá

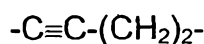
* jelentése transz szerkezet.

5. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol a képletben

Ar jelenése adott esetben szubsztituált fenilcsoport;

Z jelentése $\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-}$, $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-}$, $\text{-O-(CH}_2\text{)}_m\text{-}$, $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-}\overset{\text{CH}_3}{\mid}\text{CH-}$,

$\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-}\overset{\text{OH}}{\mid}\text{CH-CH}_2\text{-}$, $\text{-O-}\overset{\text{CH}_3}{\mid}\text{C-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-}$, $\text{-S-(CH}_2\text{)}_m\text{-}$, $\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-}$ vagy



ahol m értéke 2 vagy 3;

R jelentése hidrogénatom, $H_2NC(O)$ -alkil-, alkenil-alkil-, metil-, heteroaralkil-, (3-7 szénatomos cikloalkil)-alkil-csoport vagy $-C(O)CH_3$;

-E-Y- jelentése $-O-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-NH-$, $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{S}-C-NH-$, $-CH=CH-NH-$, $-N=CH-NH-$,

$-\overset{\overset{O}{\parallel}}{NH}-C-NH-$, $-N=N-NH-$ vagy $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{NH}-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-NH-$ csoport közül választott, továbbá

X jelentése hidrogénatom és

* jelentése transz szerkezet.

6. Az 1. igénypont szerinti vegyület, az alábbiak közül választva:

6-[transz-4-(3-fenil-propil-amino)-ciklohexil]-3H-benzoxazol-2-on,

6-{transz-4-[2-(4-fluor-fenoxi)-etil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on,

6-[transz-4-(2-fenoxi-etil-amino)-ciklohexil]-3H-benzoxazol-2-on,

6-{transz-4-[3-(4-fluor-fenil)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on,

6-{cisz-4-[3-(4-fluor-fenil)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on,

6-[transz-4-(2-fenil-szulfanil-etil-amino)-ciklohexil]-3H-benzoxazol-2-on,

6-[cisz-4-(2-fenil-szulfanil-etil-amino)-ciklohexil]-3H-benzoxazol-2-on,

6-[4-(3-fenil-propil-amino)-ciklohex-1-enil]-3H-benzoxazol-2-on,

6-{transz-4-[2-(4-fluor-fenil-szulfanil)-etil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on,

6-{transz-4-[(R)-1-metil-3-fenil-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on,

6-{transz-4-[(S)-1-metil-3-fenil-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on,

6-{transz-4-[(1S,2S)-2-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil-amino]-ciklohexil}-

-3H-benzoxazol-2-on,

6-{cisz-4-[(1S,2S)-2-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on,

6-{transz-4-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-metil-fenil-etil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on,

6-{cisz-4-(3-p-tolil-propil-amino)-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on,

6-{transz-4-(3-p-tolil-propil-amino)-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on,

6-{transz-4-(2-benzolszulfonil-etil-amino)-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on,

6-{transz-4-(2-benzolszulfonil-etil-amino)-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on,

6-{transz-4-[metil-(3-fenil-propil)-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on,

6-{transz-4-[[3-(4-fluor-fenil)-propil]-metil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on,

6-{cisz-4-[[3-(4-fluor-fenil)-propil]-metil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on,

6-{transz-4-[2-(2-metil-3-fenil-propil-amino)-ciklohexil]}-3H-benzoxazol-2-on,

6-{transz-4-[metil-(2-metil-3-fenil-propil)-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on,

6-{transz-4-[3-(3-fenil-prop-2-inil-amino)-ciklohexil]}-3H-benzoxazol-2-on,

6-{transz-4-[metil-(3-fenil-prop-2-inil)-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on,

6-{transz-4-[2-(4-fluor-fenil-szulfanil-etil)-metil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on,

6-{transz-4-[3-(4-trifluor-metil-fenil)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on,

6-{transz-4-[metil-3-(p-tolil-propil)-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on,

6-{transz-4-[metil-(2-fenoxi-etil)-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on,

6-{transz-4-[metil-3-(4-trifluor-metil-fenil)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on,

6-{transz-4-[3-(2,4-difluor-fenil)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on,

6-(transz-4-{[3-(2,4-difluor-fenil)-propil]-metil-amino}-ciklohexil)-3H-benzoxa-
zol-2-on,

6-(transz-4-{[3-(4-izopropil-fenil)-propil]-metil-amino}-ciklohexil)-3H-benzoxa-
zol-2-on,

6-(transz-4-{[3-(4-izobutil-fenil)-propil]-metil-amino}-ciklohexil)-3H-benzoxa-
-zol-2-on,

6-(transz-4-{[etil-[3-(4-fluor-fenil)-propil]-amino]-ciklohexil)-3H-benzoxa-
zol-2-on,

6-(transz-4-{etil-[3-(4-trifluor-metil-fenil)-propil]-amino}-ciklohexil)-3H-benzoxa-
zol-2-on,

6-(transz-4-{etil-[(R)-1-metil-3-fenil-propil]-amino}-ciklohexil)-3H-benzoxa-
zol-2-on,

6-(transz-4-{etil-[S]-1-metil-3-fenil-propil]-amino}-ciklohexil)-3H-benzoxa-
zol-2-on,

6-{transz-4-[3-(4-fluor-fenil)-propil]-(2-hidroxi-etil)-amino}-ciklohexil)-3H-benz-
oxazol-2-on,

6-(transz-4-{ciklopropil-metil-[3-(4-fluor-fenil)-propil]-amino}-ciklohexil)-3H-benz-
oxazol-2-on,

6-(transz-4-{[3-(4-fluor-fenil)-propil]-fur-3-il-metil-amino}-ciklohexil)-3H-benz-
oxazol-2-on,

6-(transz-4-{allil-[3-(4-fluor-fenil)-propil]-amino}-ciklohexil)-3H-benzoxazol-
-2-on,

6-(transz-4-{[3-(4-fluor-fenil)-propil]-izobutil-amino}-ciklohexil)-3H-benzoxazol-
-2-on,

6-(transz-4-{{2-amino-etil}-[3-(4-fluor-fenil)-propil]-amino}-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on,

2-{{[3-(4-fluor-fenil)-propil]-[4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)-ciklohexil]-amino}-acetamid,

(S)-6-{transz-4-[1-(4-fluor-fenil-szulfanil)-pentán-2-il-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on,

(S)-6-{transz-4-[etil-(1-(4-fluor-fenil-szulfanil)-pentán-2-il)-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on,

6-[transz-4-(3-fenil-butyl-amino)-ciklohexil]-3H-benzoxazol-2-on,

6-[transz-4-(metil-3-fenil-butyl-amino)-ciklohexil]-3H-benzoxazol-2-on,

6-{transz-4-[3-(4-klór-fenil)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on,

6-(transz-4-{{[3-(4-klór-fenil)-propil]-metil-amino}-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on,

6-(transz-4-{{[3-(2,4-diklór-fenil)-propil]-metil-amino}-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on,

6-(transz-4-[3-(3,5-difluor-fenil)-propil-amino]-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on,

6-(transz-4-{{[3-(3,5-difluor-fenil)-propil]-metil-amino}-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on,

6-(transz-4-[3-(3,4-difluor-fenil)-propil-amino]-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on,

6-(transz-4-{{[3-(3,4-difluor-fenil)-propil]-metil-amino}-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on,

6-(transz-4-{{[3-(2,3,4-trifluor-fenil)-propil]-metil-amino}-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on,

6-(4-{{[3-(transz-4-dimetil-amino-fenil)-propil]-metil-amino}-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on,

6-(transz-4-{{3-(2,4,6-trifluor-fenil)-propil}-metil-amino}-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on,

6-(transz-4-{{3-(2,4-dimetil-fenil)-propil-amino}-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on,

6-(transz-{{4-[metil-(2,4-dimetil-fenil)-propil]-amino}-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on,

6-{{transz-4-{{3-(2-klór-4-fluor-fenil)-propil-amino}-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on,
6-(transz-4-{{3-(2-klór-4-fluor-fenil)-propil}-metil-amino}-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on,

6-{{transz-4-{{3-(4-klór-2-fluor-fenil)-propil-amino}-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on,
6-(transz-4-{{3-(4-klór-2-fluor-fenil)-propil}-metil-amino}-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on,

6-(transz-4-{{3-(4-fluor-2-metil-fenil)-propil-amino}-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on,

6-(transz-{{4-[metil-(4-fluor-2-metil-fenil-propil)-amino]-ciklohexil})-3H-benzoxazol-2-on,

6-{{transz-4-{{3-(3-fluor-2-metil-fenil)-propil-amino}-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on,

6-(transz-4-{{3-(3-fluor-2-metil-fenil)-propil}-metil-amino}-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on,

6-{{transz-4-{{3-(2-fluor-fenil)-propil-amino}-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on,
6-(transz-4-{{3-(2-fluor-fenil)-propil}-metil-amino}-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on,

6-{{transz-4-{{3-(3-fluor-fenil)-propil-amino}-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on,

6-(transz-4-{{3-(3-fluor-fenil)-propil}-metil-amino}-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on,
 6-{transz-4-[3-ciklohexil-propil]-amino}-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on,
 6-{transz-4-[3-ciklohexil-propil]-metil-amino}-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on,
 6-{transz-4-[4-(3-tiofén-3-il)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on,
 6-[transz-4-{{3-(3-tiofén-3-il)-propil}-metil-amino}-ciklohexil)-3H-benzoxazol-2-on,
 6-{transz-4-[metil-(3-tiazol-2-il-propil)-amino]-ciklohexil}-3H-benzoxazol-2-on,
 6-(transz-4-{metil-[2-(metil-fenil-amino)-etil]-amino}-ciklohexil)-3H-benzoxazol-
 -2-on,
 N-(2-{metil-[4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)-ciklohexil]-amino}-etil)-
 -benzamid,
 N-{2-[4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)-ciklohexil-amino]-etil}-benzamid,
 6-{transz-4-[3-(4-fluor-fenil)-propil-amino]-ciklohexil}-3H-benzotiazol-2-on,
 3-(4-fluor-fenil)-N-metil-N-[transz-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)-ciklo-
 hexil]-propionamid,
 6-(transz-4-{{3-(4-fluor-fenil)-propil}-metil-amino}-ciklohexil)-3H-benzotiazol-
 -2-on,
 5-{transz-4-[3-(4-fluor-fenil)-propil-amino]-ciklohexil}-1,3-dihidrobenzimidazol-
 -2-on,
 5-(transz-4-{{3-(4-fluor-fenil)-propil}-metil-amino}-ciklohexil)-1,3-dihidrobenz-
 imidazol-2-on,
 6-(4-{{3-(4-fluor-fenil)-propil}-metil-amino}-ciklohexil)-5-metil-3H-benzoxazol-
 -2-on és
 6-(transz-4-{{3-(4-fluor-fenil)-propil}-metil-amino}-ciklohexil)-5-metoxi-3H-benz-
 oxazol-2-on.

7. A (II) általános képletű vegyületek vagy ezek gyógyászatilag megfelelő sói, ahol a képletben

Ar jelentése adott esetben 1-3-szorosan szubsztituált arilcsoport vagy adott esetben 1-3-szorosan szubsztituált heteroarilcsoport, ahol a heteroarilcsoport 5-14 gyűrű-atomból áll, amelyek közül 1-2 heteroatomot képez N, O és S atom közül választva, és ahol a szubsztituensek választhatók F, Cl, Br, I, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -NO₂, -OCH₃, -OC(O)CH₃, -CF₃, -OCH₂CH₂OH, -NHC(O)CH₃, -NHCH₃ vagy -N(CH₃)₂ közül;

-E-Y- jelentése választható

-CH=CH-N(H)-,
 -(CH₂)₂-N(H)-,
 -CH=N-N(H)-,
 -C(O)-CH₂N(H)-,
 -CH₂-C(O)-N(H)-,
 -CH₂-S(O)-N(H)-,
 -CH₂-S(O)₂-N(H)-,
 -CH=CH-CH(OH)-,
 -(CH₂)₂-CH(OH)-,
 -C(O)-CH₂C(O)-,
 -C(O)-NH-C(O)-,
 -N=CH-N(H)-,
 -N(H)-C(O)-N(H)-,
 -O-C(O)-NH-,
 -S-C(O)-NH-,
 -O-N=CH(OH)-,

$-S-N=CH(OH)-$,
 $-N=N-N(H)-$,
 $-CH=CH-CH=C(OH)-$,
 $-(CH_2)_3-CH(OH)-$,
 $-(CH_2)_2-S(O)-N(H)-$,
 $-(CH_2)_2-S(O)_2-N(H)-$,
 $-CH=CH-C(O)-N(H)-$,
 $-C(O)-NH-N=C(OH)-$,
 $-CH=N-NH-C(O)-$,
 $-CH=N(O)-N=C(OH)-$,
 $-N(H)-C(O)-N(H)-C(O)-$,
 $-N=CH-C(O)-NH-$,
 $-O-CH_2-C(O)-NH-$,
 $-S-CH_2C(O)-NH-$ vagy
 $-N(H)-C(O)-C(O)-N(H)-$ csoport közül;

T jelentése (h) vagy (i) általános képletű csoport, ahol a képletekben

U jelentése CH_2- , $\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-$, $-S(O)-$ vagy $-S(O)_2-$,

A jelentése CH_2- , $\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-$, $-S(O)-$ vagy $-S(O)_2-$,

t értéke 1, 2 vagy 3;

R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, -OH, hidroxil-alkil-, amino-alkil-, tio-alkil-, aril-, aralkil-, heteroaril-, heteroaralkil-, guanidinil-, (amino-karbonil)-alkil-, karboxi-alkil-, (metil-tio)-alkil- vagy $-N(R_4)(R_5)$ képletű csoport, ahol R_4 és R_5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, aralkil-, heteroaril-,

heteroaralkil-, ureido-alkil-, amino-alkil-, hidroxi-alkil- vagy tio-alkil-csoport közül választott;

R_3 jelentése hidrogénatom, alkil-, -OH vagy arilcsoport;

R jelentése hidrogénatom, alkilcsoport, $-C(O)R_6$, $-C(O)OR_6$, $-C(O)NHR^6$, alkil-, $-CO_2NH_2$, aralkil-, hidroxi-alkil-, (3-7 szénatomos cikloalkil)-alkil-, amino-alkil-, amino-(hidroxi)-alkil-, karboxi-alkil-, heteroaralkil-, alkenil-alkil- vagy -OH csoport, ahol R_6 jelentése alkil- vagy aralkilcsoport;

X jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy elektronvonzó csoport;

-- jelentése egyes vagy kettős vegyértékkötés; továbbá

* jelentése cisz- vagy transz szerkezet vagy ezek elegye.

8. A 7. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében X jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy elektronvonzó csoport halogénatom, nitro-, ciano-, amino-alkil-, $-CF_3$, $-C(O)CH_3$ és halogén-alkil-csoport közül választva.

9. A 7. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében

Ar jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport;

X jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy elektronvonzó csoport, halogénatom, nitro-, ciano-, amino-alkil-, $-CF_3$, $-C(O)CH_3$ és halogén-alkil-csoport közül választva;

$-E-Y-$ jelentése $-O-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-NH-$, $-S-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-NH-$, $-CH=CH-NH-$, $-N=CH-NH-$,

$\overset{\overset{O}{\parallel}}{NH}-C-NH-$, $-N=N-NH-$ vagy $\overset{\overset{O}{\parallel}}{NH}-C-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-NH-$, továbbá

* jelentése transz szerkezet.

10. A 7. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében

Ar jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport, ahol

Ar-t és az R csoportot hordozó nitrogénatomot 3 vagy 4 atom választja el egymástól;

X jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy elektronvonzó csoport halogénatom, nitro-, ciano-, amino-alkil-, $-\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ vagy halogén-alkil-csoport közül választva;

-E-Y- jelentése $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-$, $-\text{S}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}-$, $-\text{N}=\text{CH}-\text{NH}-$,

$-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-$, $-\text{N}=\text{N}-\text{NH}-$ és $-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-$ csoport közül választott, továbbá

* jelentése transz szerkezet.

11. A 7. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében

Ar jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport;

T jelentése (j), (k), (m), (n), (o), (p), (r) vagy (s) általános képletű csoport, ahol a képletekben R jelentése hidrogénatom, alkenil-alkil-, $-\text{H}_2\text{NC}(\text{O})\text{alkil}-$, metil-, heteroaralkil-, (3-7 szénatomos cikloalkil)-alkil vagy $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ csoport;

-E-Y- jelentése $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-$, $-\text{S}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}-$, $-\text{N}=\text{CH}-\text{NH}-$,

$-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-$, $-\text{N}=\text{N}-\text{NH}-$ vagy $-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-$, továbbá

X jelentése hidrogénatom és

* jelentése transz szerkezet.

12. A 7. igénypont szerinti vegyület az alábbiak közül választva:

6-[transz-4-(2-fenil-amino-etil-amino)-ciklohexil]-3H-benzoxazol-2-on és

N-(2-{metil-[4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)-ciklohexil]-amino}-etil)-
-benzamid.

13. A (III) általános képletű vegyületek vagy ezek gyógyászatilag megfelelő sói,
ahol a képletben

Ar jelentése adott esetben 1-3-szorosan szubsztituált arilcsoport vagy adott esetben 1-3-szorosan szubsztituált heteroarilcsoport, ahol a heteroaril gyűrű 5-14 atomból áll, amelyek közül 1-2 heteroatomot képez N, O és S közül választva, és ahol a szubsztituensek választhatók F, Cl, Br, I, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -NO₂, -OCH₃, -OC(O)CH₃, -CF₃, -OCH₂CH₂OH, -NHC(O)CH₃, -NHCH₃ vagy -N(CH₃)₂ csoportok közül;

-E-Y- jelentése

-CH=CH-N(H)-,
-(CH₂)₂-N(H)-,
-CH=N-N(H)-,
-C(O)-CH₂N(H)-,
-CH₂-C(O)-N(H)-,
-CH₂-S(O)-N(H)-,
-CH₂-S(O)₂-N(H)-,
-CH=CH-CH(OH)-,
-(CH₂)₂-CH(OH)-,
-C(O)-CH₂C(O)-,
-C(O)-NH-C(O)-,
-N=CH-N(H)-,
-N(H)-C(O)-N(H)-,
-O-C(O)-NH-,

$-S-C(O)-NH-$,
 $-O-N=CH(OH)-$,
 $-S-N=CH(OH)-$,
 $-N=N-N(H)-$,
 $-CH=CH-CH=C(OH)-$,
 $-(CH_2)_3-CH(OH)-$,
 $-(CH_2)_2-S(O)-N(H)-$,
 $-(CH_2)_2-S(O)_2-N(H)-$,
 $-CH=CH-C(O)-N(H)-$,
 $-C(O)-NH-N=C(OH)-$,
 $-CH=N-NH-C(O)-$,
 $-CH=N(O)-N=C(OH)-$,
 $-N(H)-C(O)-N(H)-C(O)-$,
 $-N=CH-C(O)-NH-$,
 $-O-CH_2C(O)-NH-$,
 $-S-CH_2-C(O)-NH-$ és
 $-N(H)-C(O)-C(O)-N(H)-$ csoport közül vá-
 lasztott;

V jelentése $-(CH_2)_n-$, $\overset{O}{\parallel}C-$, $-S(O)-$ vagy $-S(O)_2-$,

W jelentése $-(CH_2)_n-$, $\overset{O}{\parallel}C-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-O-$, $-S-$, $-C\equiv C-$, szembenálló (E) vagy
 együttálló (Z) $-CH(R_1)=CH(R^2)-$ csoport;

d értéke 0, 1 vagy 2;

n értéke 1-6-ig terjedő egész szám;

q értéke 0-6-ig terjedő egész szám;

R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, -OH, hidoxi-alkil-, amino-alkil-, aralkil- vagy $-N(R_4)(R_5)$, ahol R_4 és R_5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, aralkil-, heteroaril-, heteroaralkil-, amino-alkil-, hidroxil-alkil- vagy $N(R_4)(R_5)$ tioalkil-csoport;

R jelentése hidrogénatom, alkilcsoport, $-C(O)R_6$, $-C(O)OR_6$, $-C(O)NHR_6$, -alkil-, $-C(O)NH_2$, aralkil-, (3-7 szénatomos cikloalkil)-alkil-, amino-alkil-, amino-(hidroxil)-alkil-, karboxi-alkil-, heteroaralkil-, alkenil-alkil- vagy -OH csoport, ahol R_6 jelentése alkil- vagy aralkilcsoport;

X jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy elektronvonzó csoport;

-- jelentése egyes vagy kettes vegyértékkötés; és

* jelentése cisz- vagy transz szerkezet vagy ezek elegye.

14. A 3. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében

Ar jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport;

X jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy elektronvonzó csoport halogénatom, nitro-, ciano-, amino-alkil-, $-CF_3$, $-C(O)CH_3$ és halogén-alkil-csoport közül választva;

-E-Y- jelentése $-O-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-NH-$, $-S-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-NH-$, $-CH=CH-NH-$, $-N=CH-NH-$,

$-\overset{\overset{O}{\parallel}}{N}H-C-NH-$, $-N=N-NH-$ és $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{N}H-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-NH-$ csoport közül választott, továbbá

* jelentése cisz szerkezet.

15. A 3. igénypont szerinti vegyületek, ahol a képletben

Ar jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport;

X jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy elektronvonzó csoport halogénatom, nitro-, ciano-, amino-alkil-, $-\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ és halogén-alkil-csoport közül választva;

-E-Y- jelentése $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-$, $-\text{S}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}-$, $-\text{N}=\text{CH}-\text{NH}-$,

$-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-$, $-\text{N}=\text{N}-\text{NH}-$ vagy $-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-$, továbbá

* jelentése transz szerkezet.

16. Az 1., 7. vagy 3. igénypontok szerinti vegyületek, ahol a képletben

-E-Y- jelentése $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-$ csoport.

17. Az 1., 7. vagy 3. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében

-E-Y jelentése $-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-$ csoport.

18. Az 1., 7. vagy 3. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében

-E-Y jelentése $-\text{S}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-$ csoport.

19. Gyógyászati készítmények, amelyek az N-metil-D-aszpartát receptor altípusok szelektív blokkolására jól reagáló olyan rendellenességek kezelésére adhatók,

mint sztrók, agyi ischemia, trauma, hipoglicémia, neurodegeneratív rendellenességek, szorongás, depresszió, migrénes fejfájás, görcsös állapotok, aminoglikozid antibiotikumok által előidézett hallás elvesztése, pszichózis, glaukoma, CMV retinagyulladás, opioid tolarencia vagy elvonási tünetek, krónikus fájdalom vagy vizelet inkontinencia, ahol a készítmények gyógyászatilag hatásos mennyiségben legalább egy 1., 7. vagy 3. igénypont szerinti vegyületet, valamint gyógyászatilag megfelelő vivőanyagot vagy hígítószeret tartalmaznak.

20. A 19. igénypont szerinti gyógyászati készítmények neurodegeneratív rendellenességeként Parkinson betegség kezelésére.

21. A 19. igénypont szerinti gyógyászati készítmények, amelyek dopamin agonistát vagy ennek prekursorját is tartalmazzák a Parkinson betegség szempontjából hatásos mennyiségben.

22. Eljárás az N-metil-D-aszpartát receptor altípusok szelektív gátlására jól reagáló rendellenességek kezelésére emlősöknél, azzal jellemezve, hogy ilyen rendellenességben szenvedő emlősnek dózisegység alakban, legalább egy 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet vagy 7. igénypont szerinti (II) általános képletű vagy 3. igénypont szerinti (III) általános képletű vegyületet adunk.

23. A 22. igénypont szerinti eljárás, rendellenességeként Parkinson betegség kezelésére.

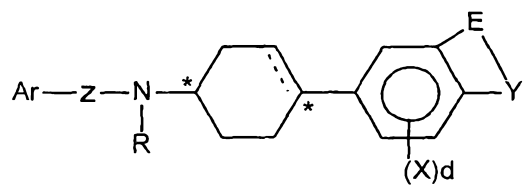
24. A 22. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy Parkinson betegségben szenvedő emlősnek (I) - (III) általános képletű vegyületet adunk dózisegység alakban.

116 000 000 000

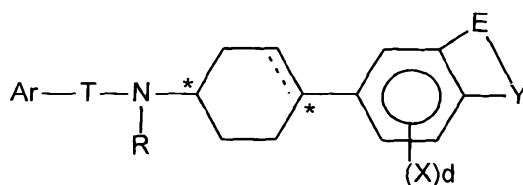
Terminális

A meghatalmazott:
ifj. Szentpéteri Ádám
szabadságügyi ügyvivő
az S.B.G. & K. Szabadság Ügyvivői Iroda
tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099

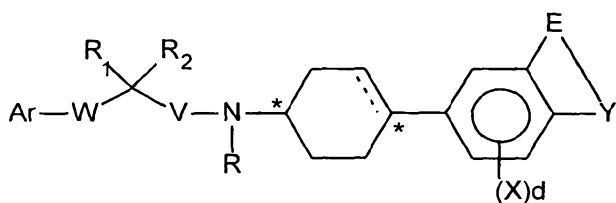
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



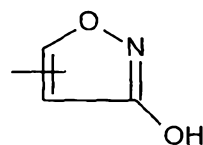
(I)



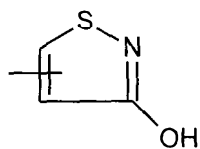
(II)



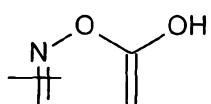
(III)



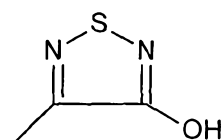
(H-1)



(H-2)

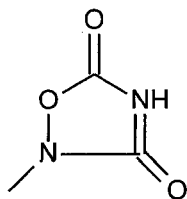


(H-3)

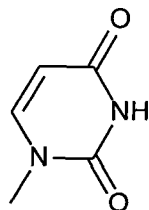


(H-4)

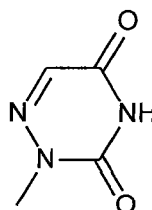
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



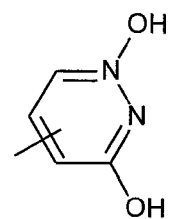
(H-5)



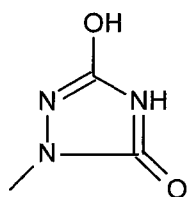
(H-6)



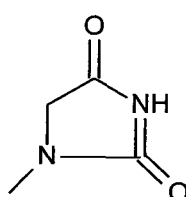
(H-7)



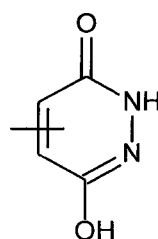
(H-8)



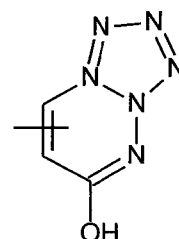
(H-9)



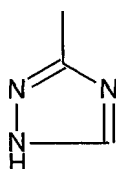
(H-10)



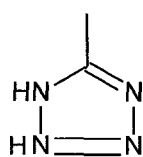
(H-11)



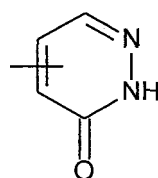
(H-12)



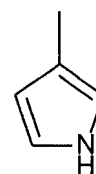
(H-13)



(H-14)

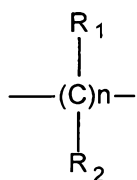


(H-15)

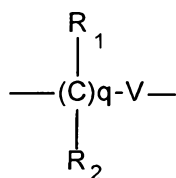


(H-16)

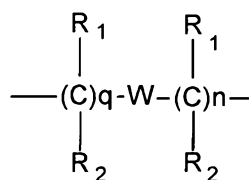
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



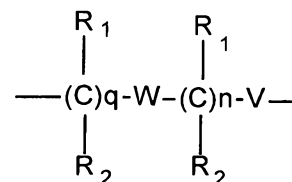
(a)



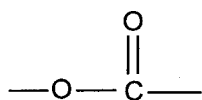
(b)



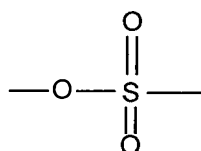
(c)



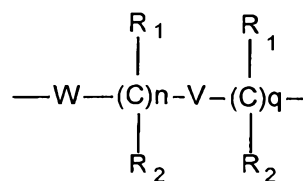
(d)



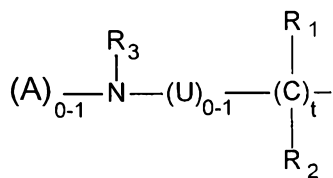
(e)



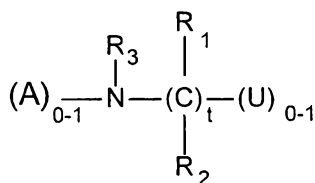
(f)



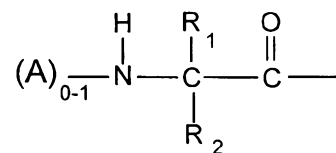
(g)



(h)

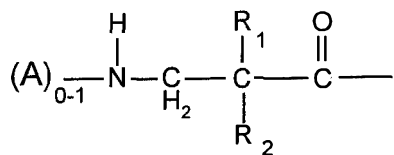


(i)

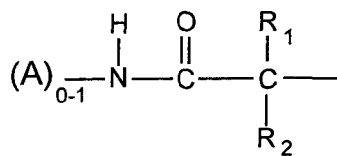


(j)

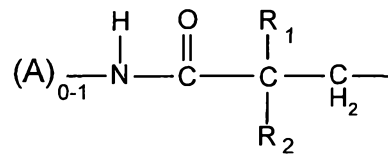
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



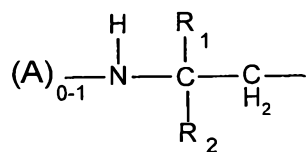
(k)



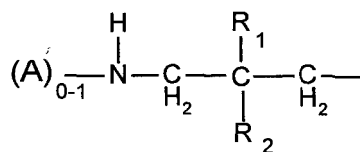
(m)



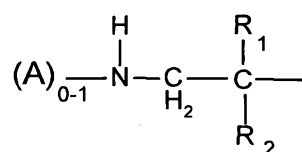
(n)



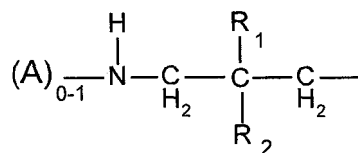
(o)



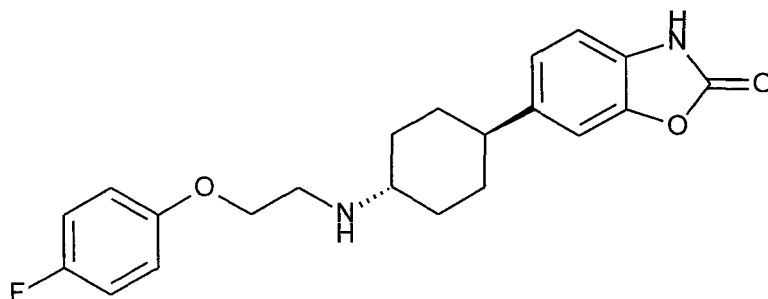
(p)



(r)

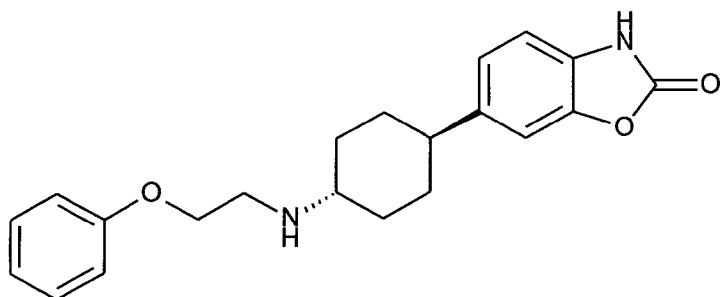


(s)

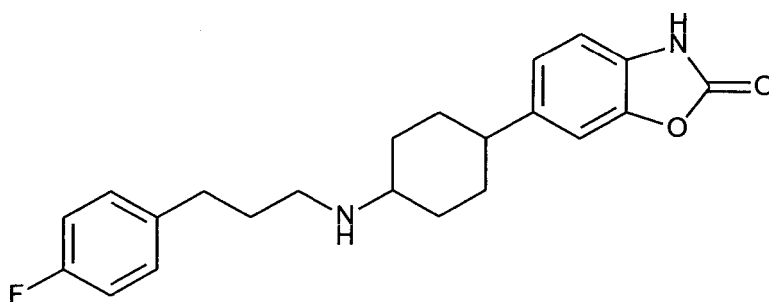


(112)

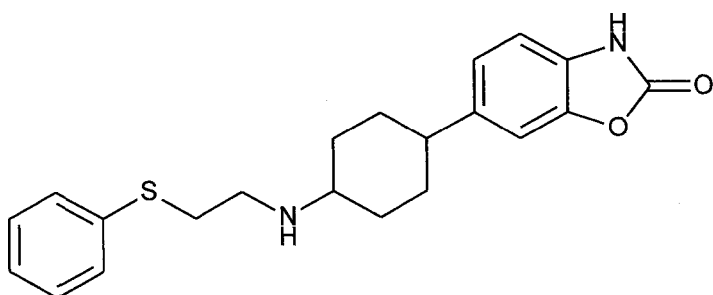
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



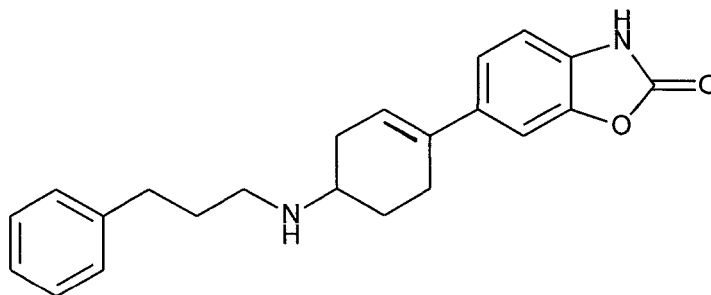
(113)



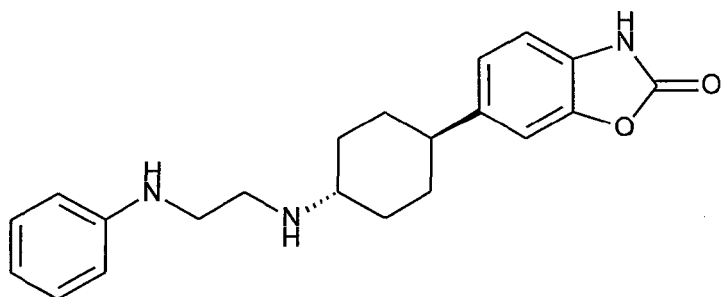
(114)



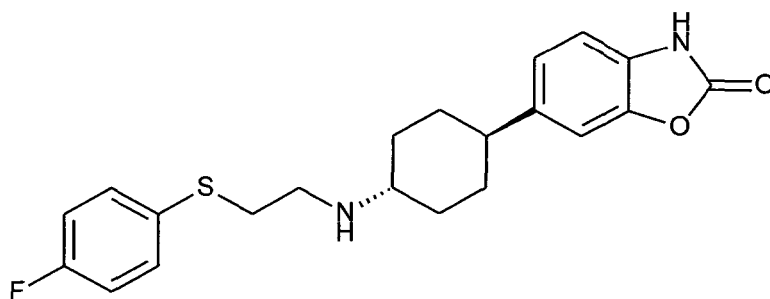
(115)



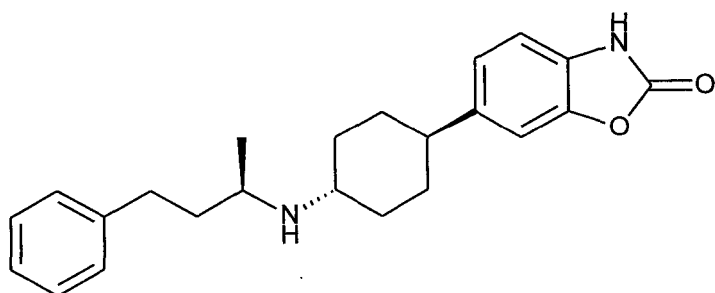
(116)



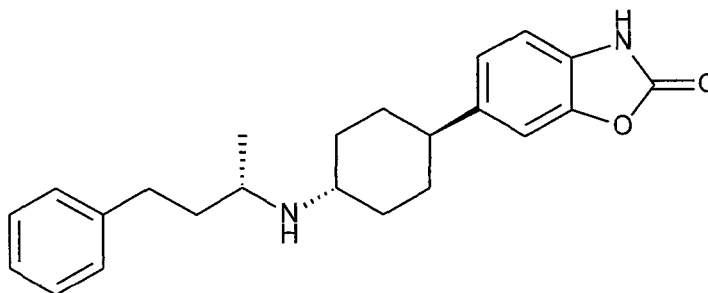
(117)



(118)

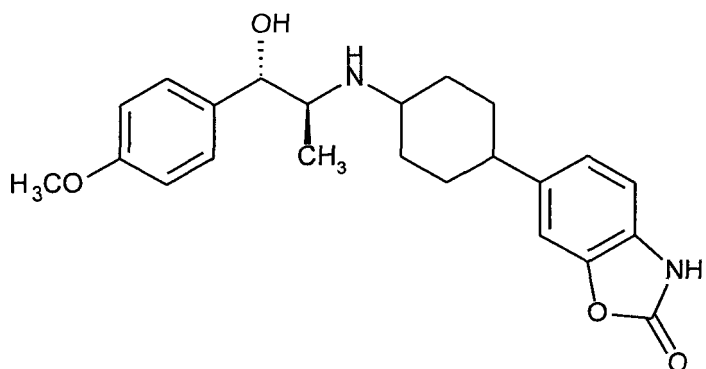


(119)

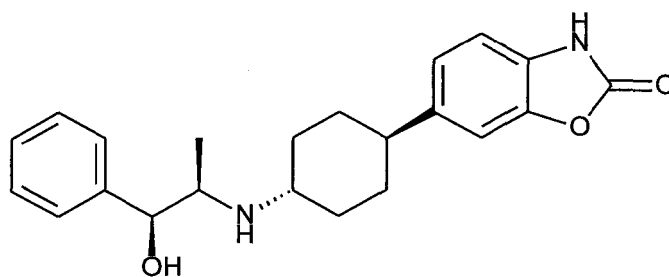


(120)

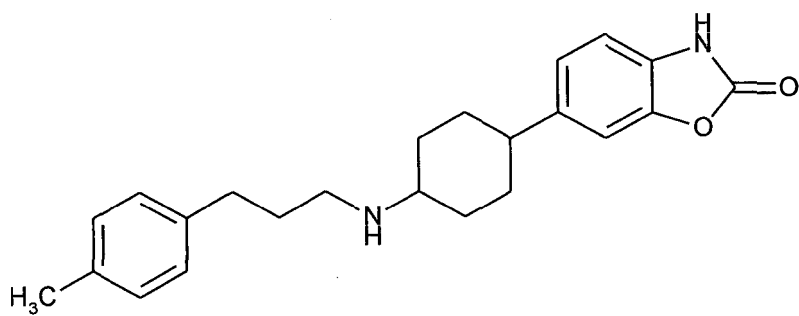
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



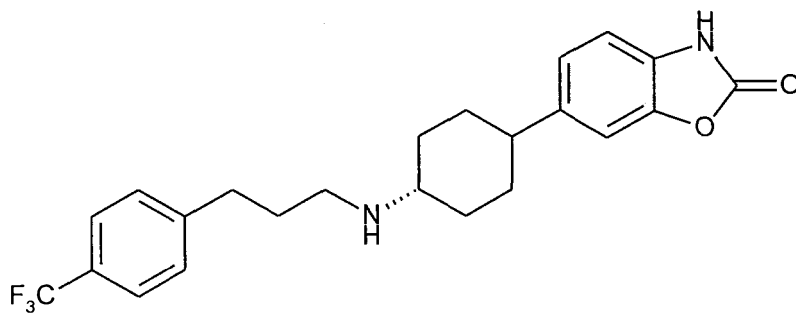
(121)



(122)

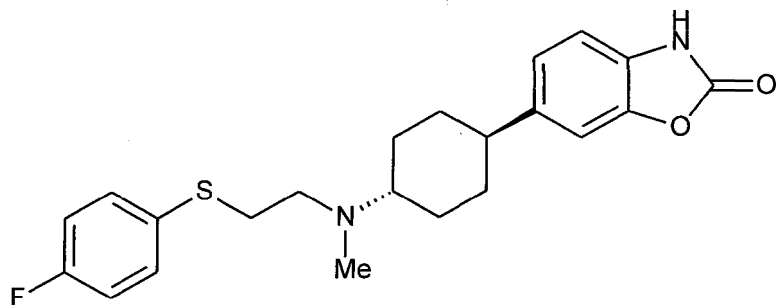


(123)

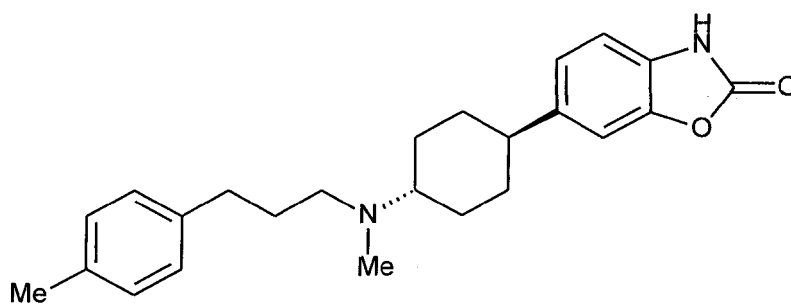


(124)

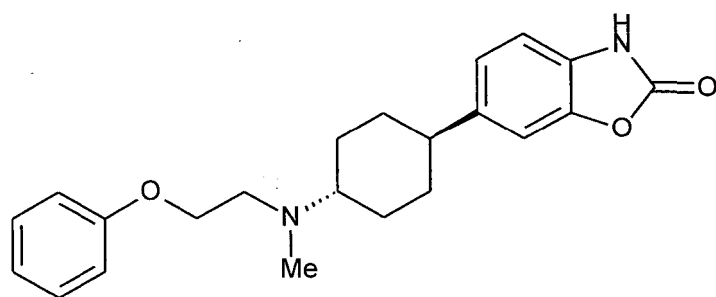
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



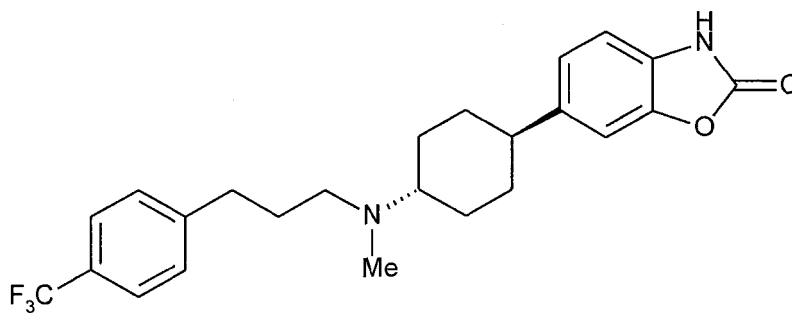
(125)



(126)

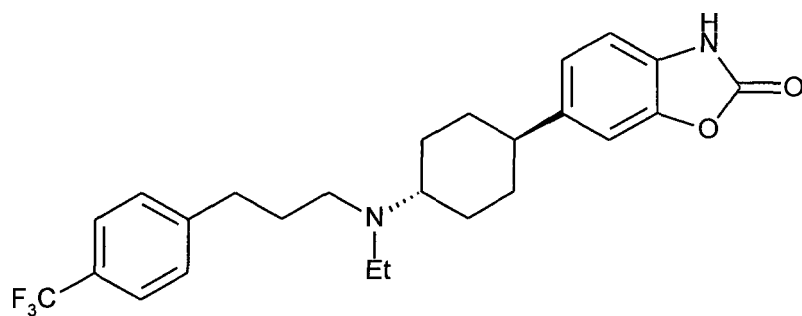


(127)

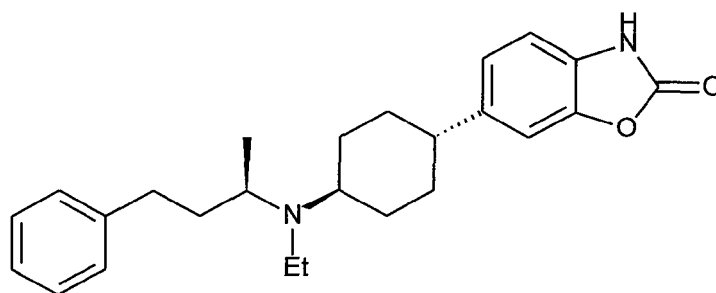


(128)

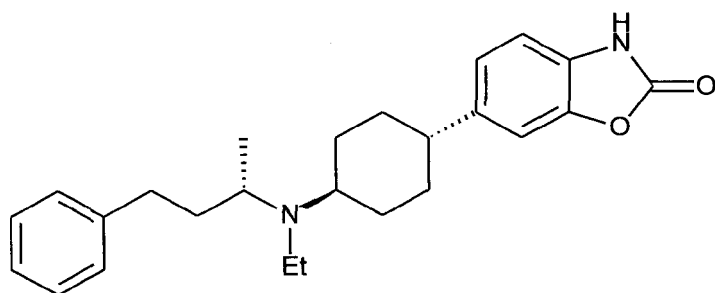
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



(129)

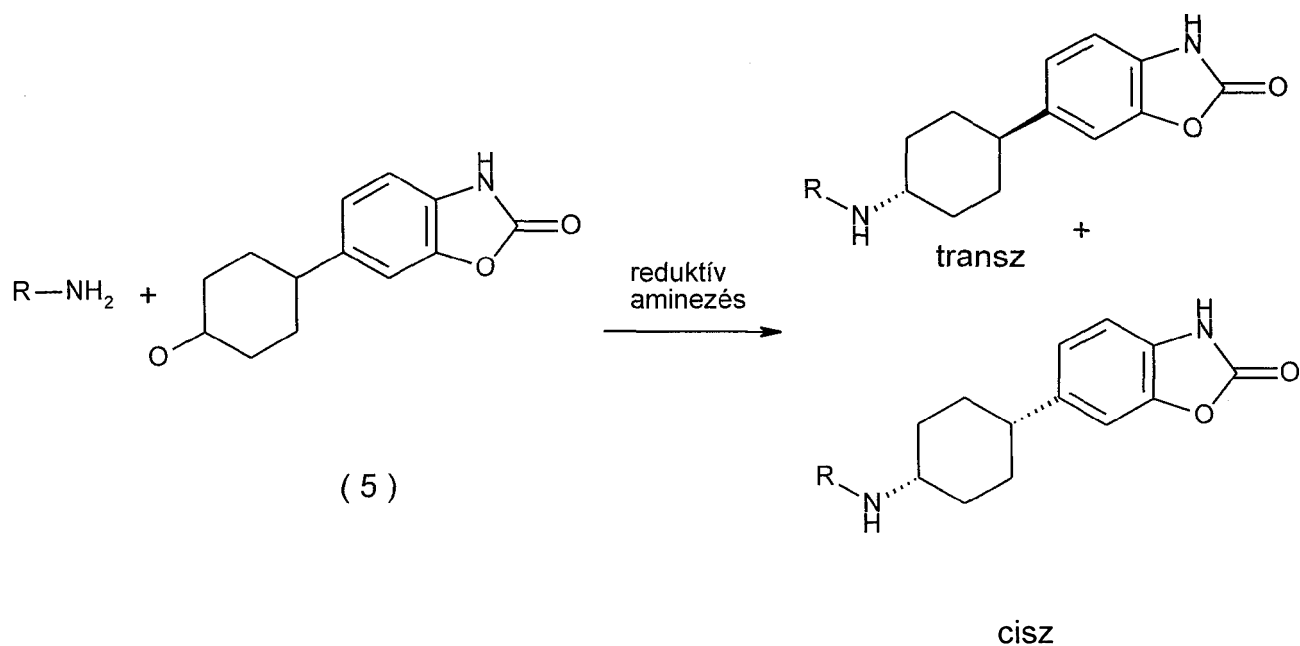


(130)



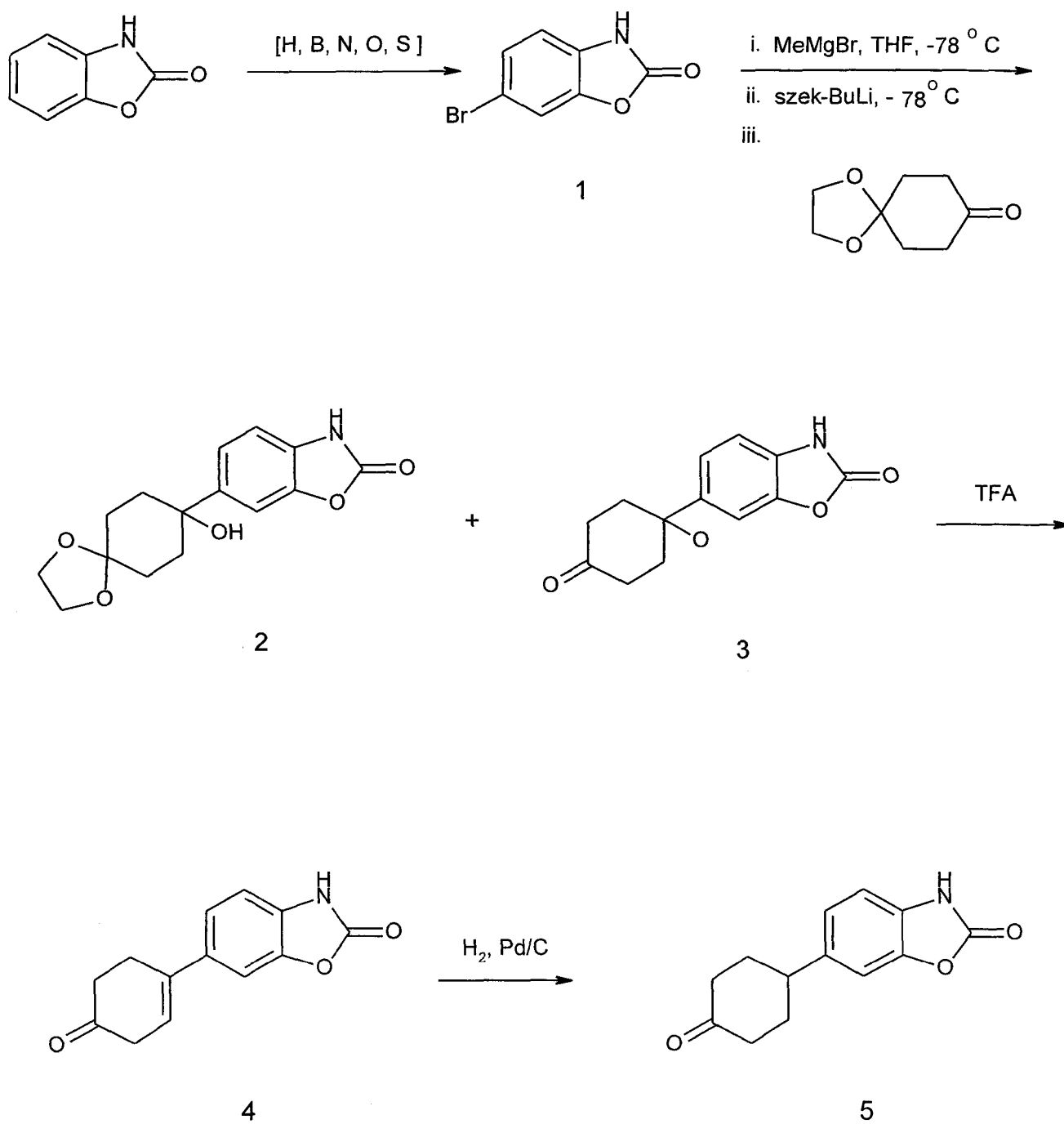
(131)

I. Reakcióvázlat



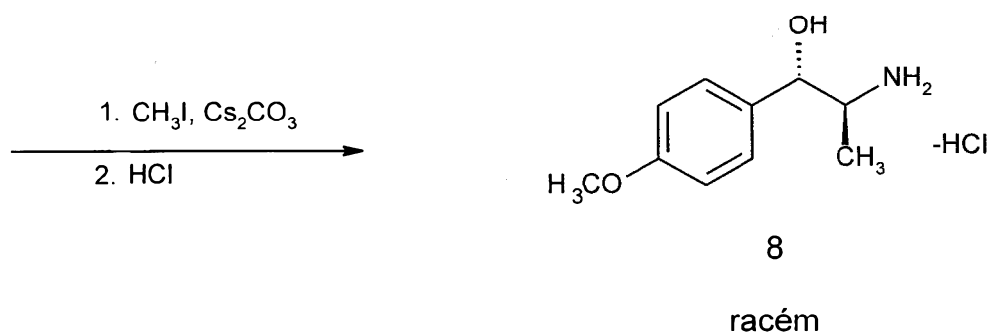
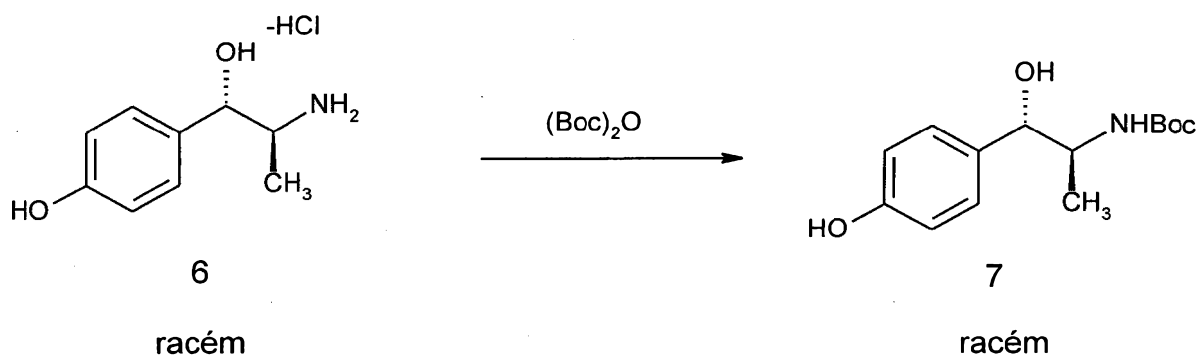
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

II. Reakcióvázlat



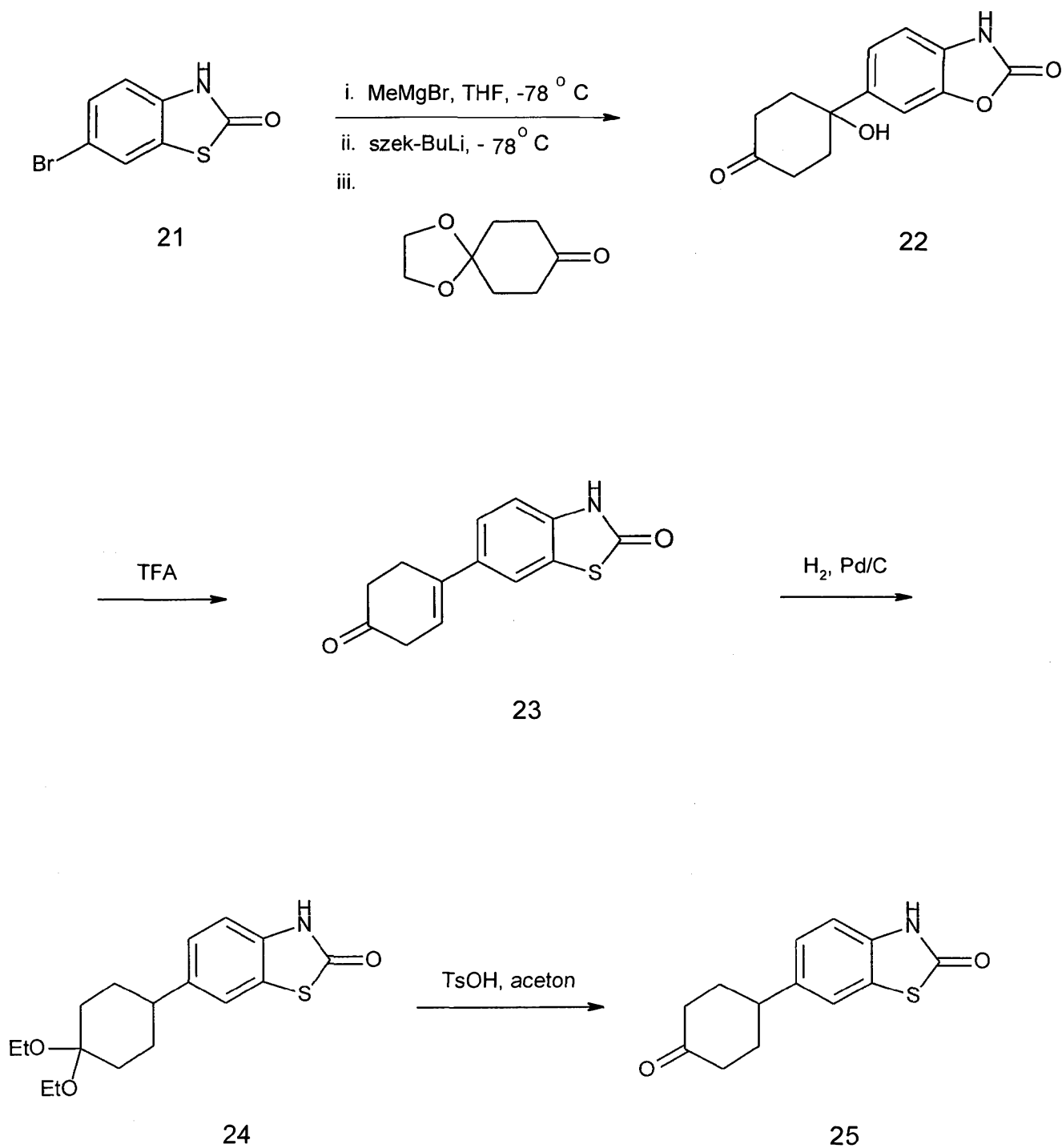
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

III. Reakcióvázlat



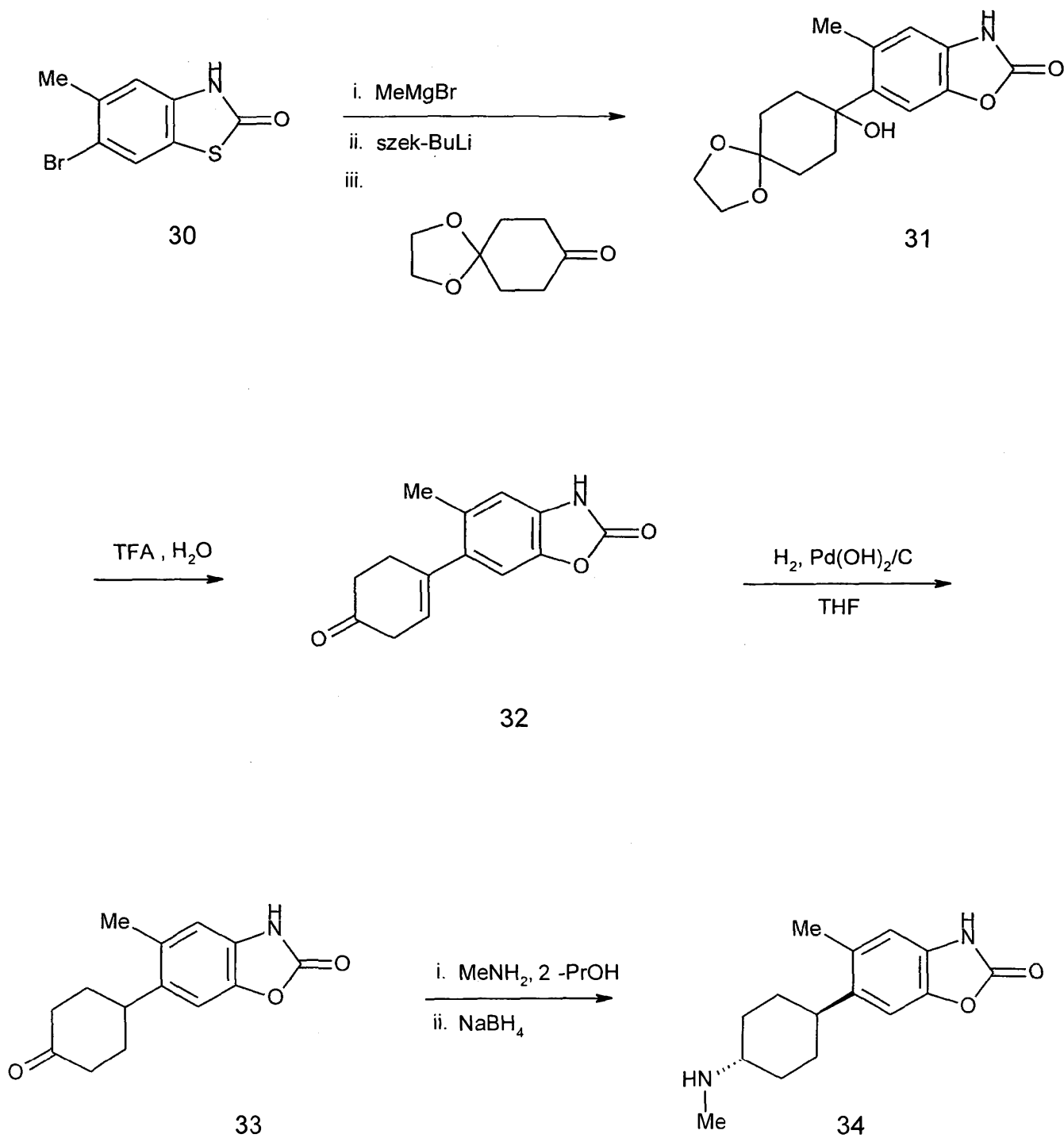
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

IV. Reakcióvázlat



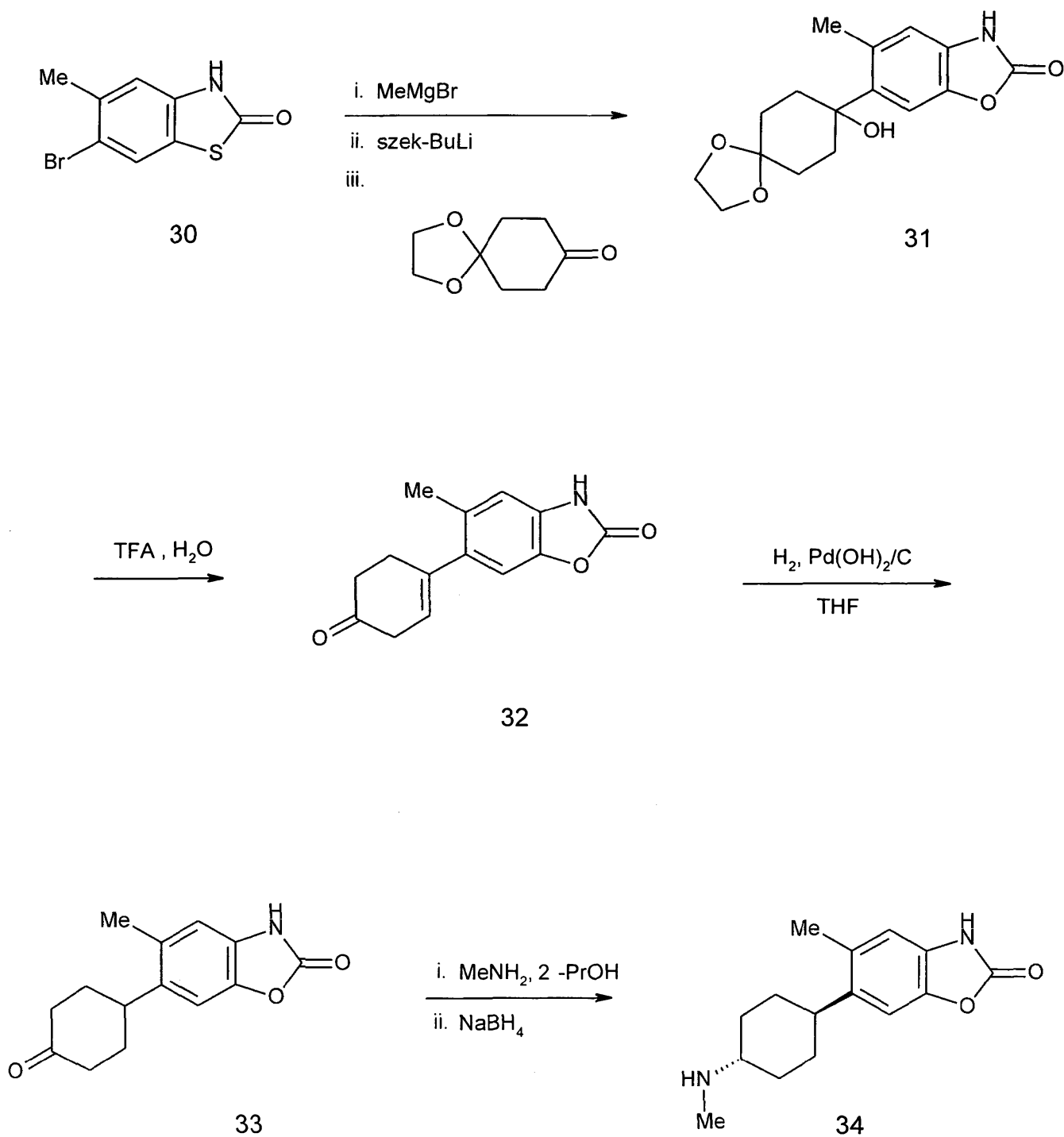
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

V. Reakcióvázlat

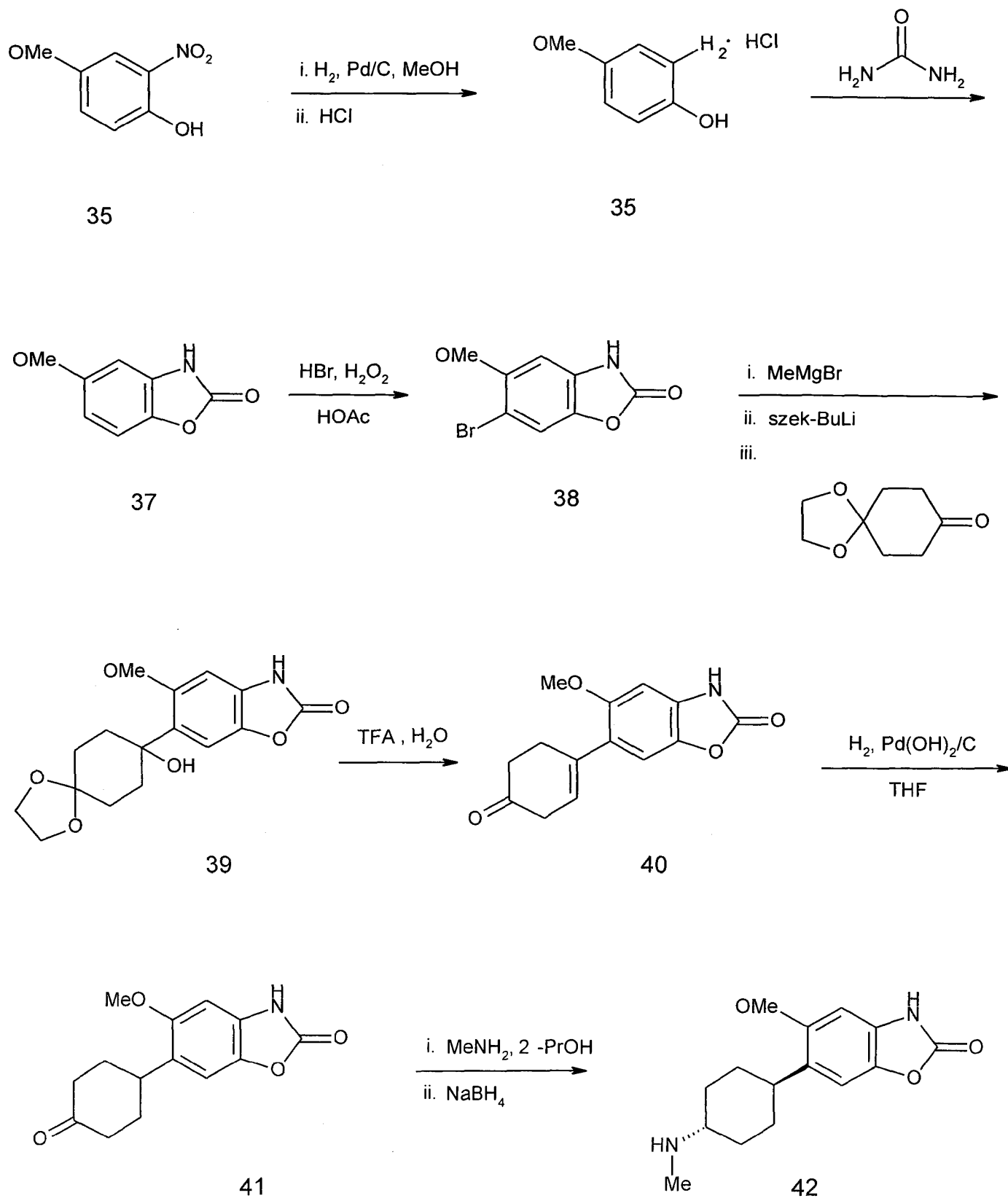


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

VI. Reakcióvázlat

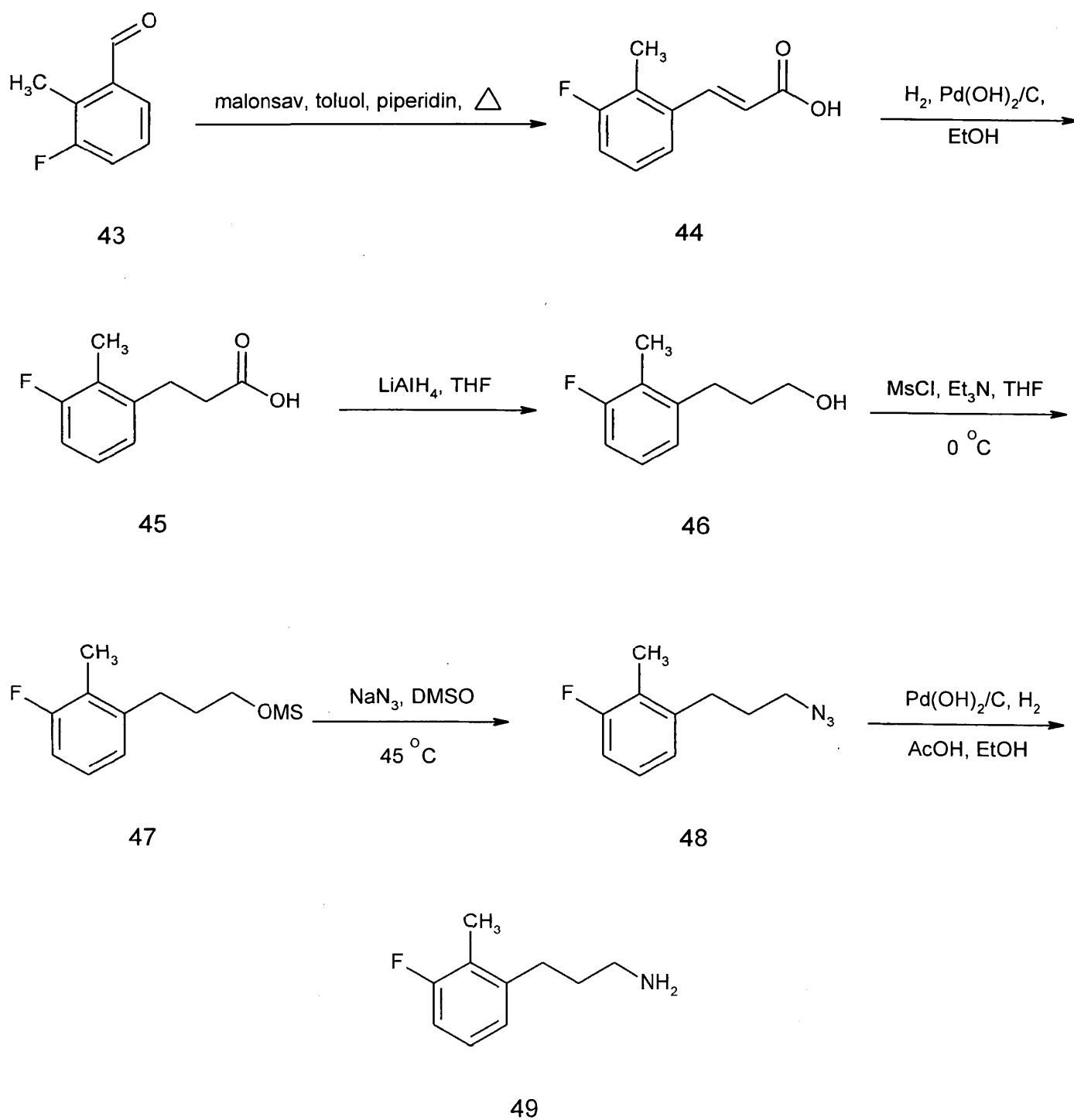


VII. Reakcióvázlat

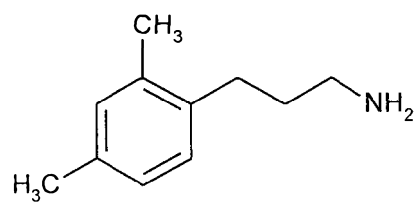
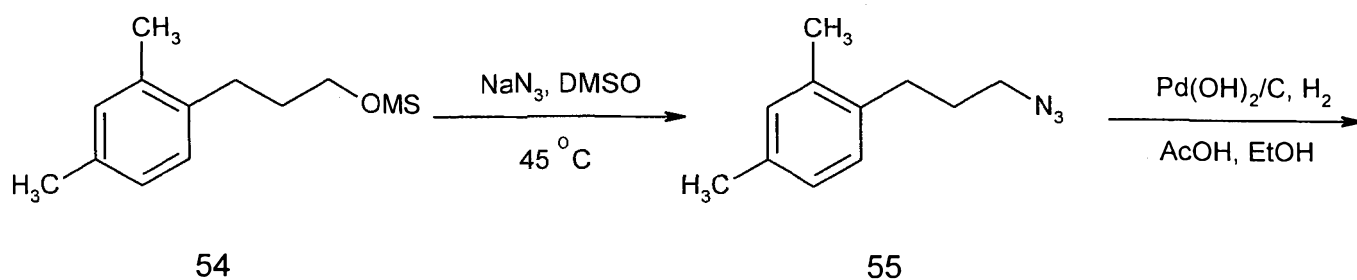
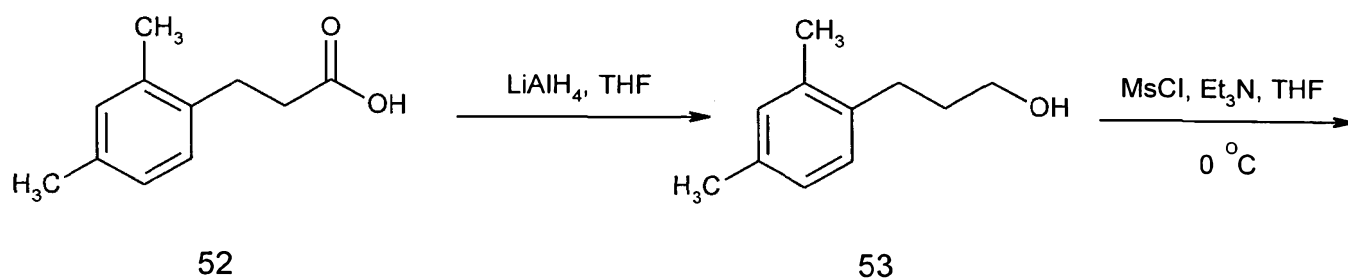
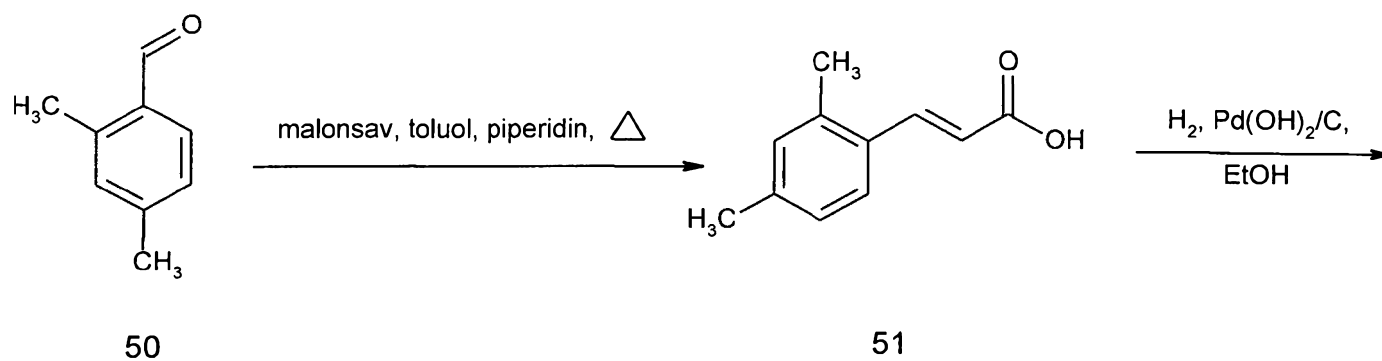


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

VIII. Reakcióvázlat

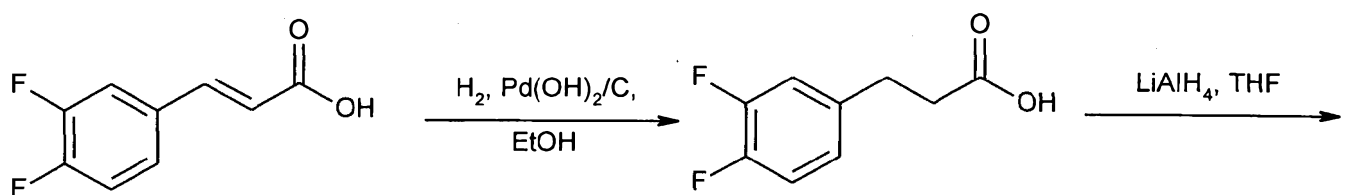


IX. Reakcióvázlat



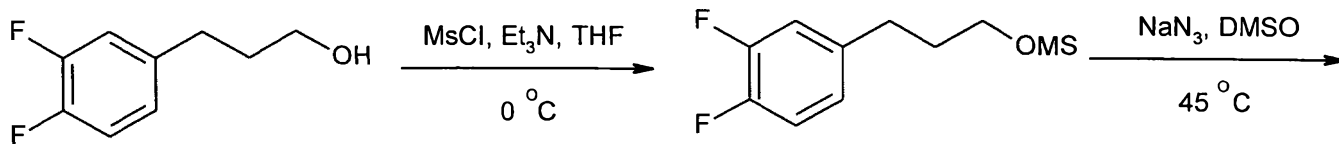
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

X. Reakcióvázlat



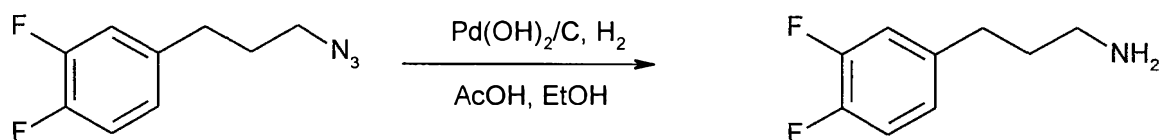
57

58



59

60

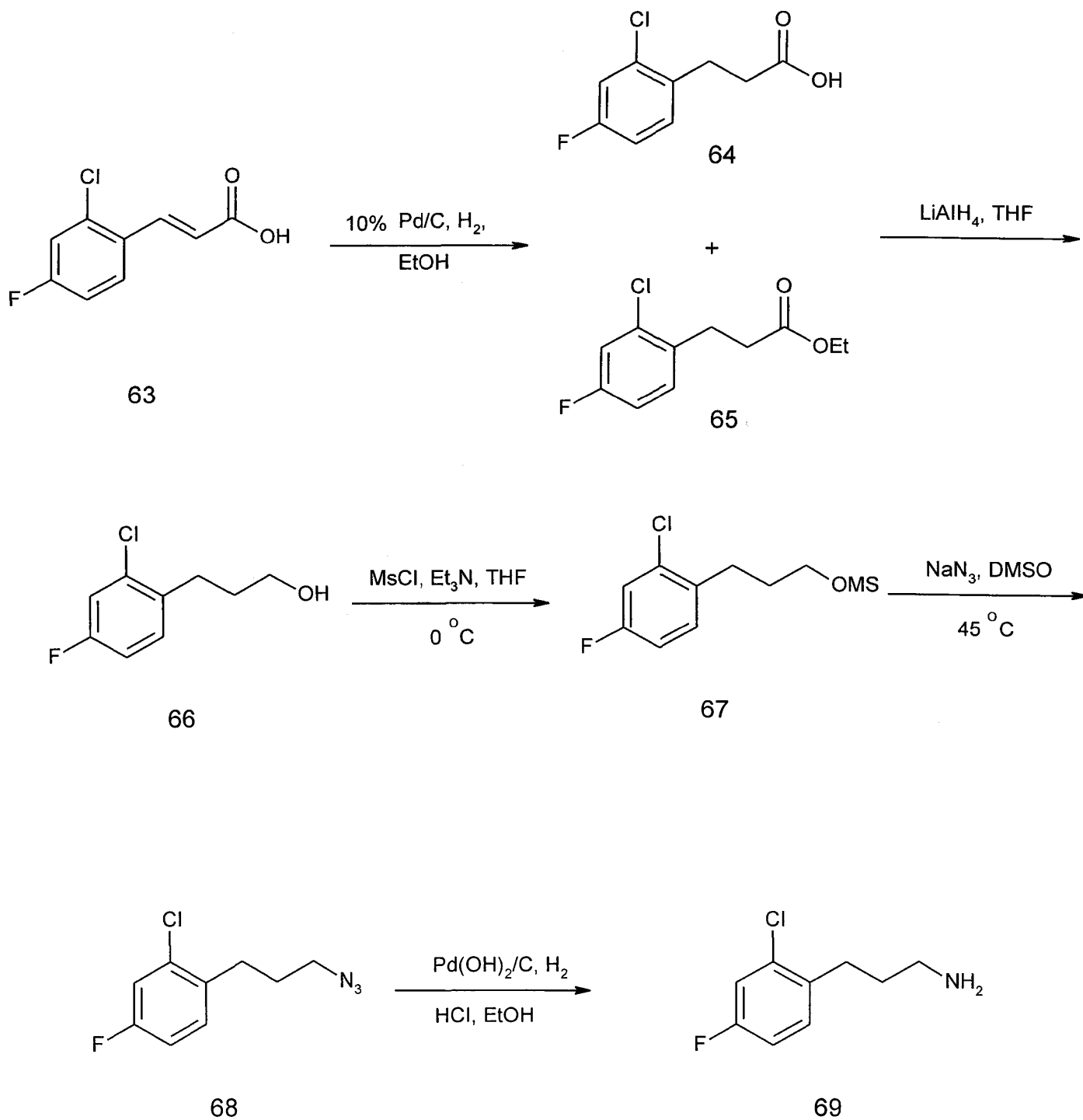


61

62

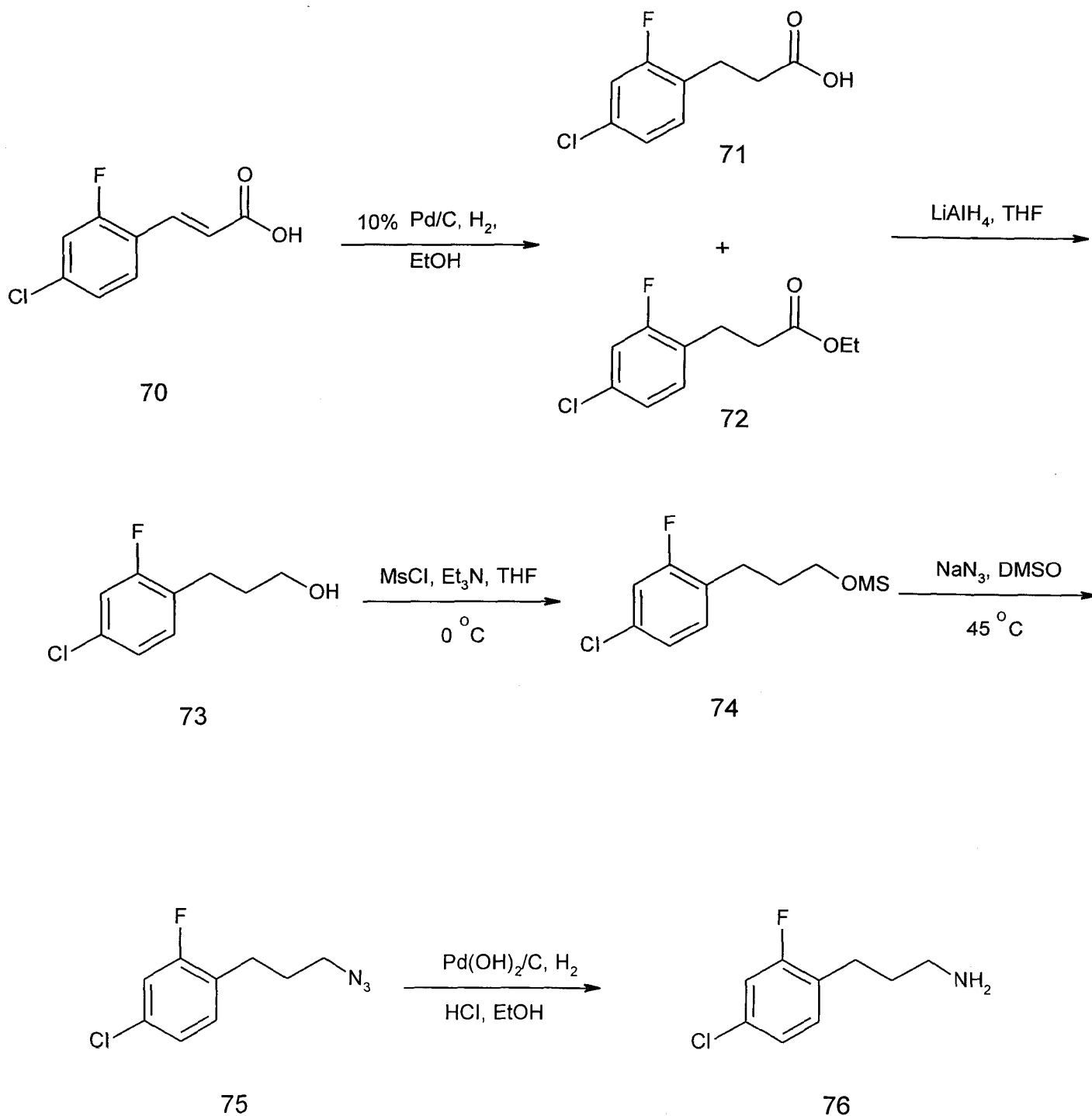
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

XI. Reakcióvázlat

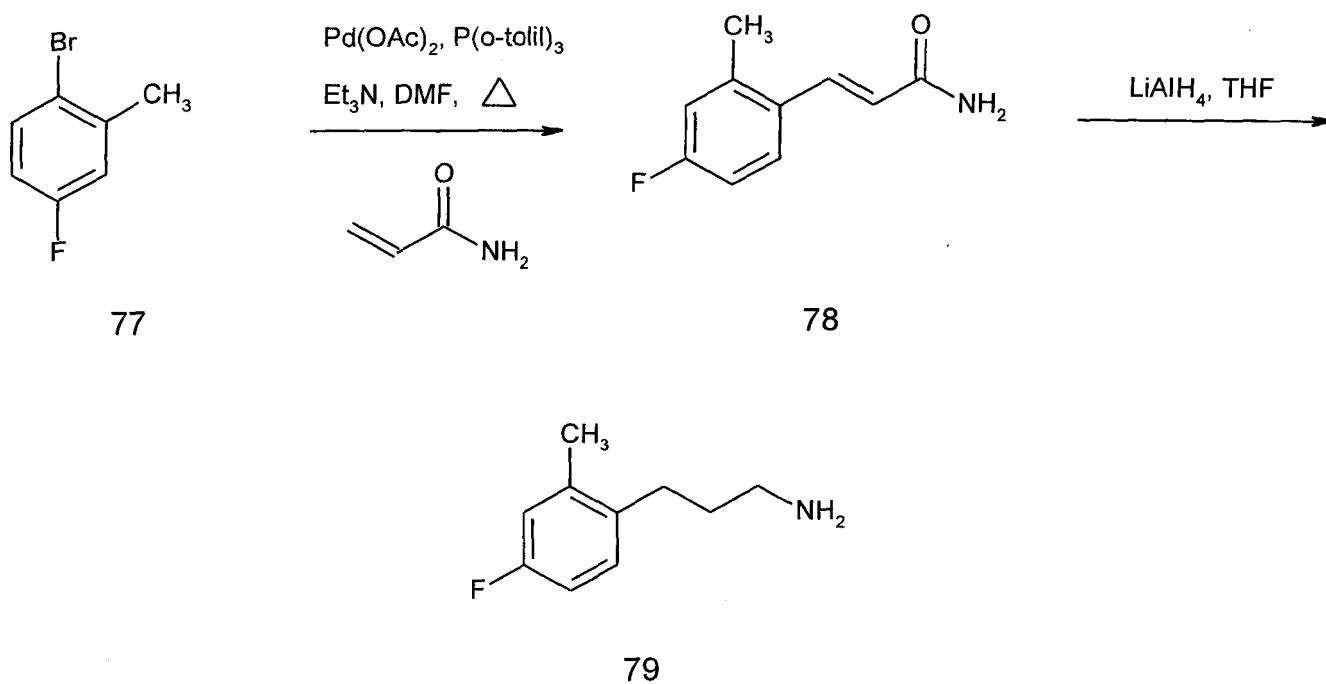


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

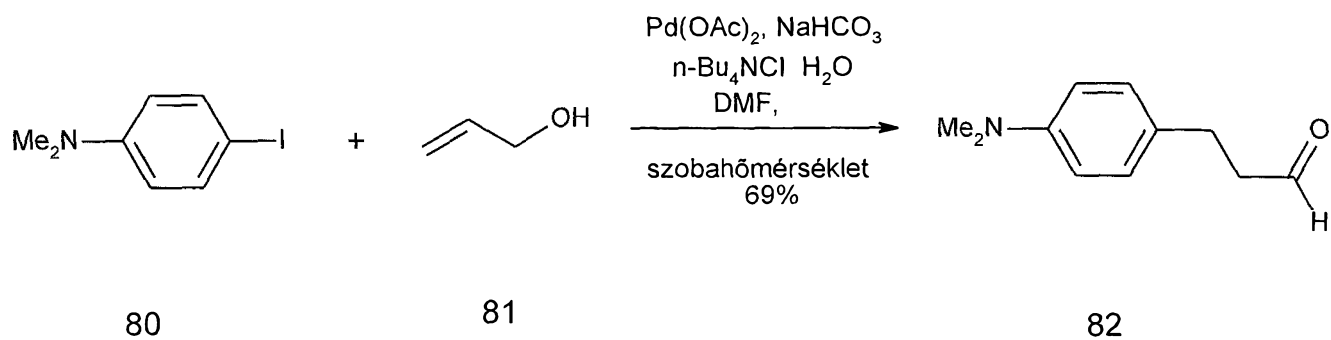
XII. Reakcióvázlat



XIII. Reakcióvázlat

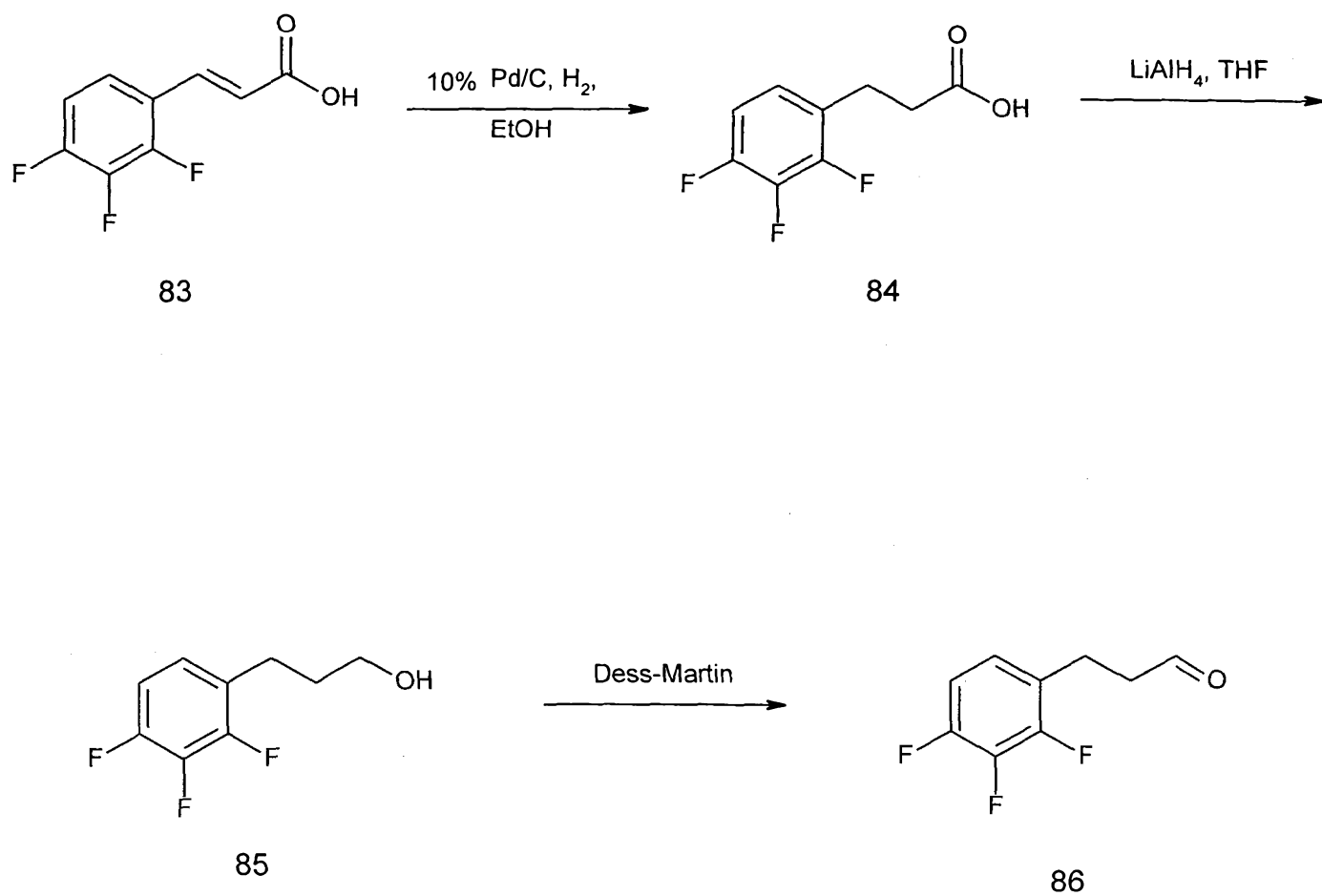


XIV. Reakcióvázlat



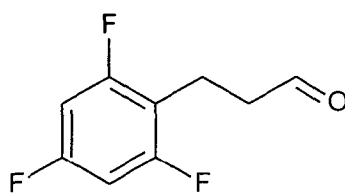
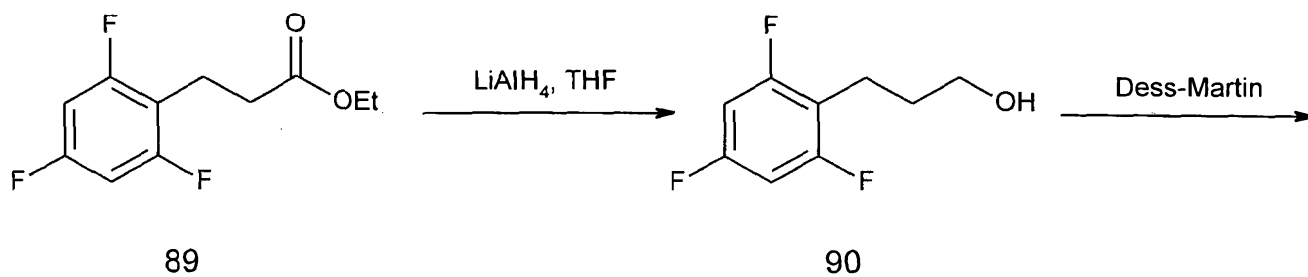
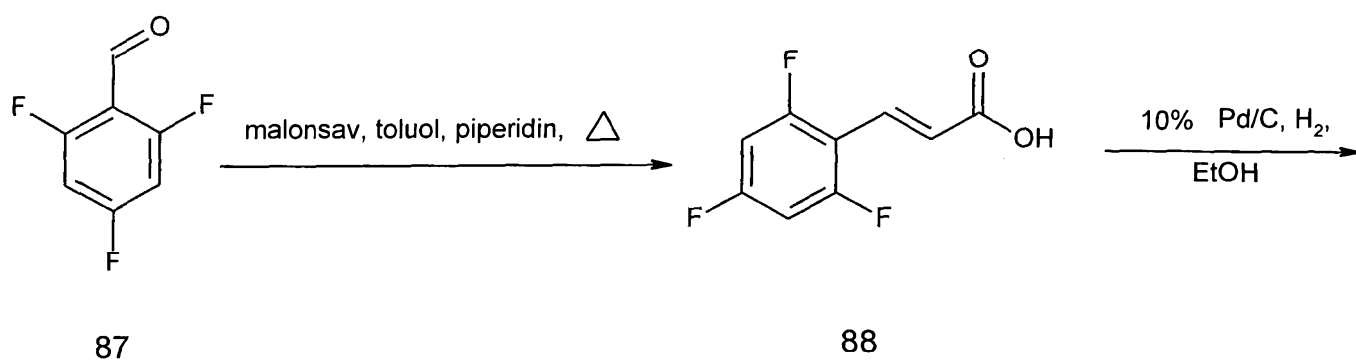
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

XV. Reakcióvázlat



KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

XVI. Reakcióvázlat

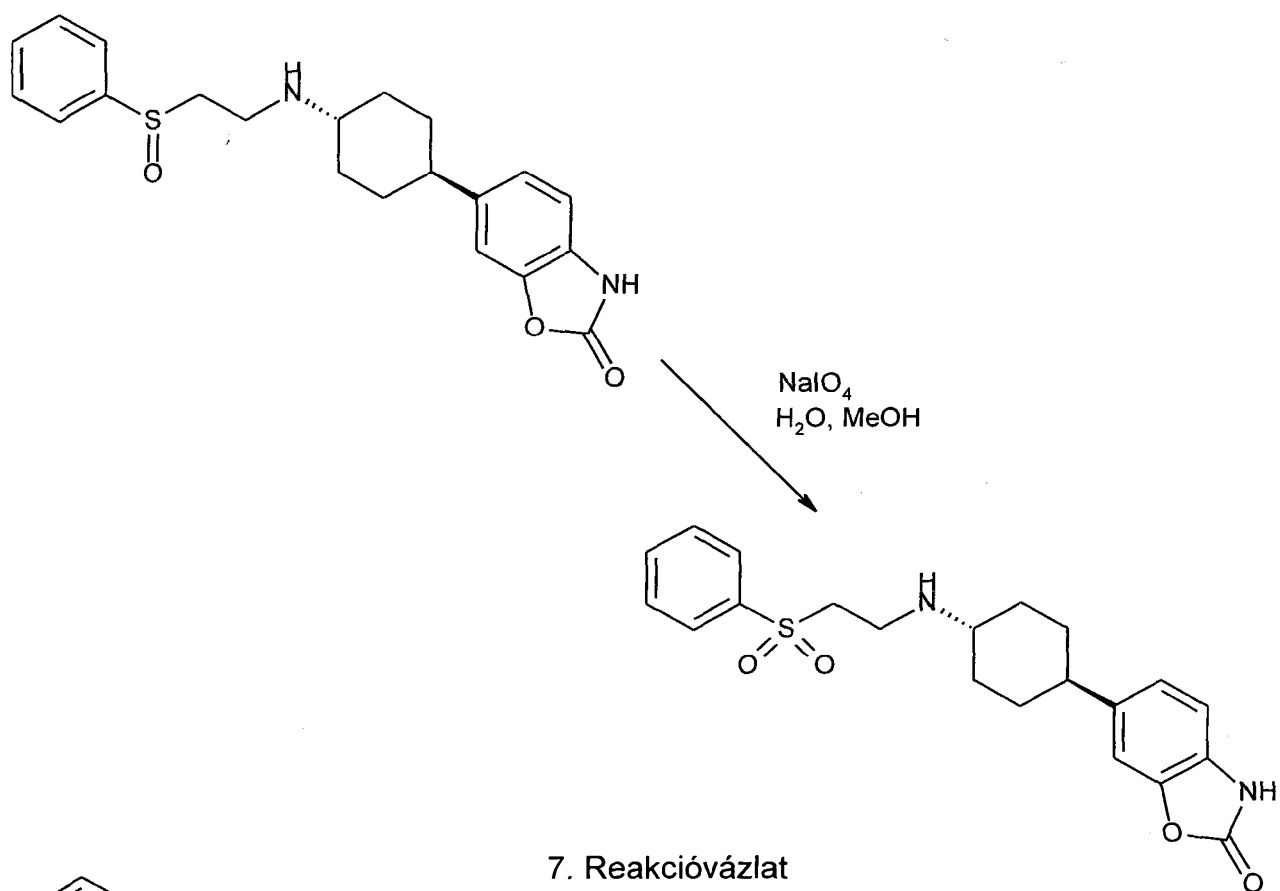


25/46

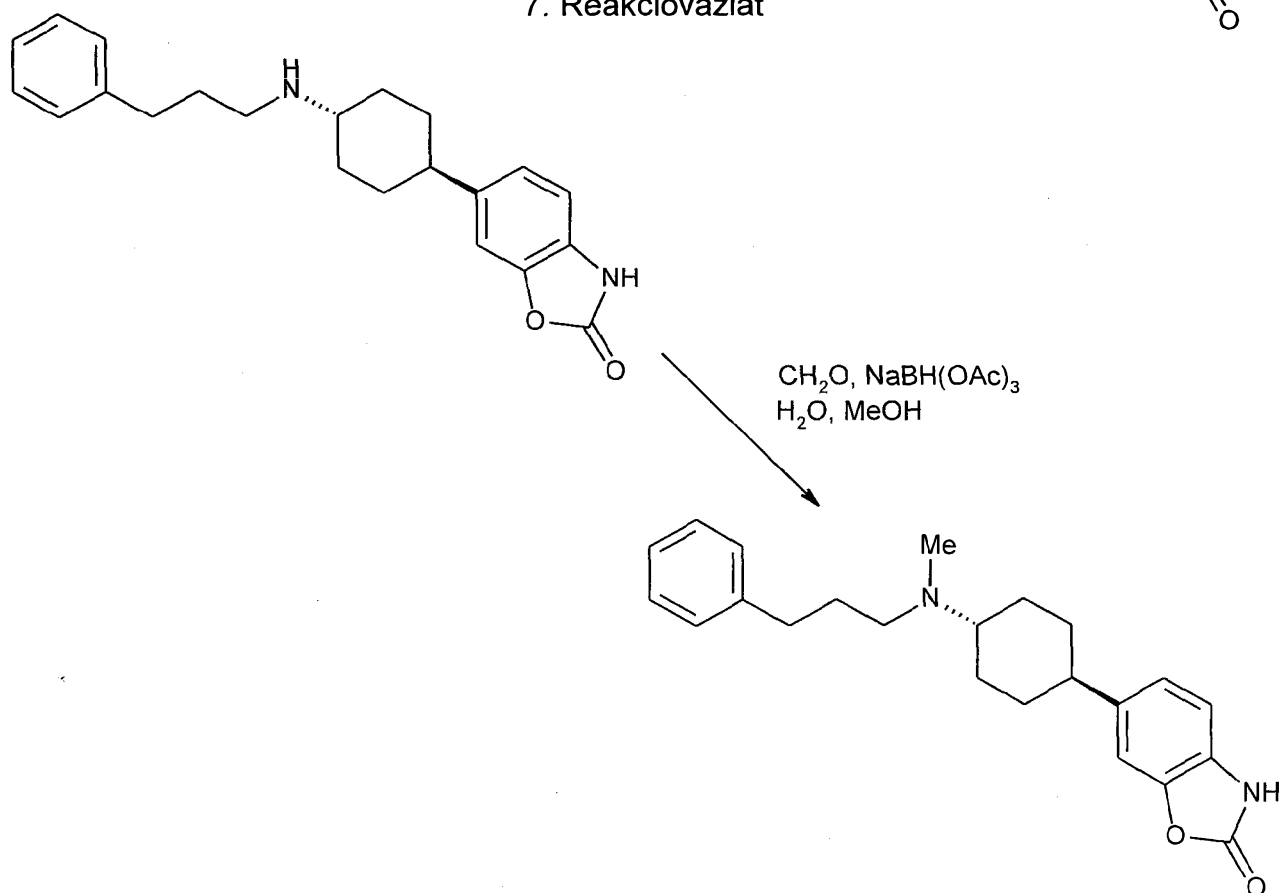
75.776/SZE

6. Reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

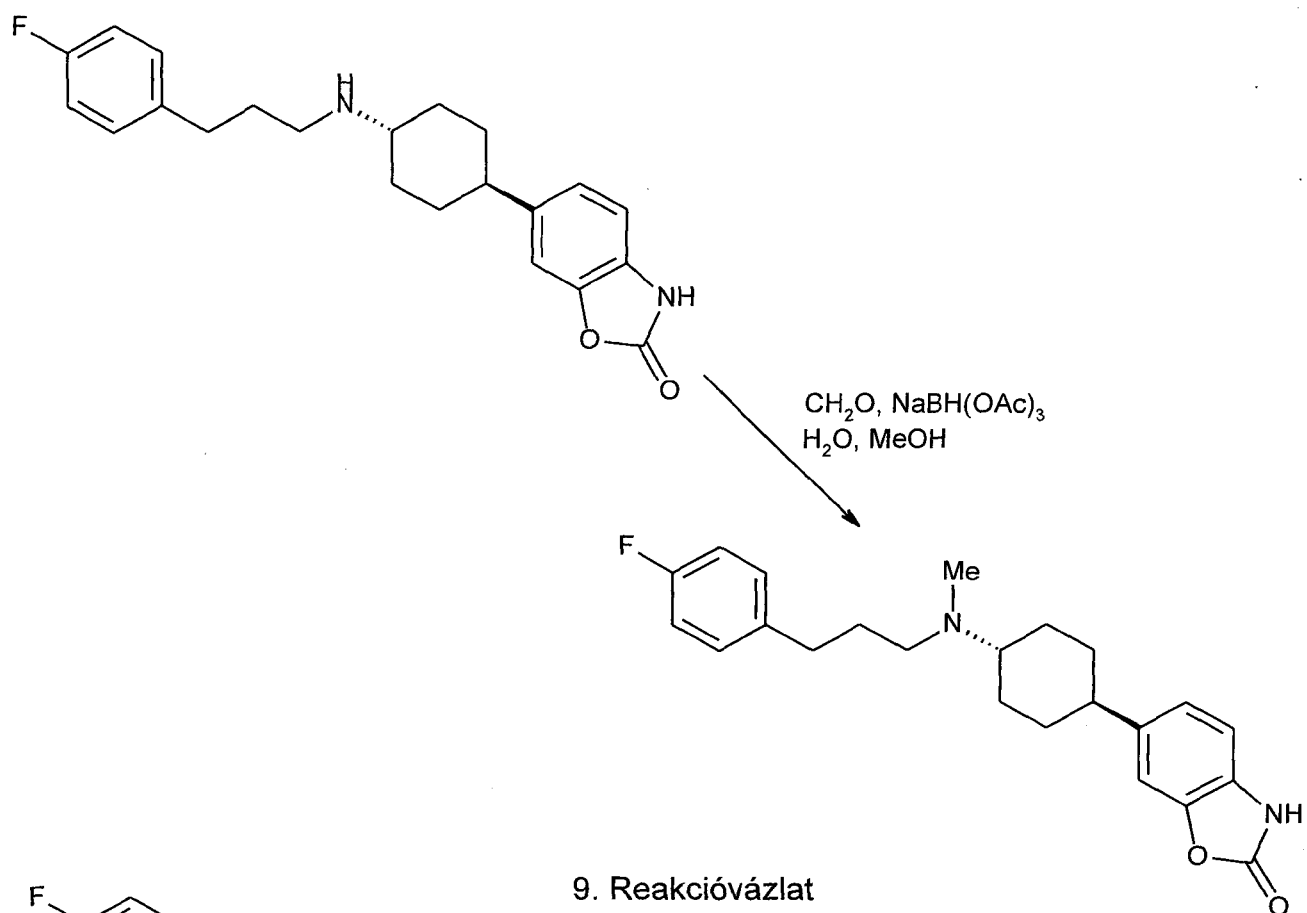


7. Reakcióvázlat

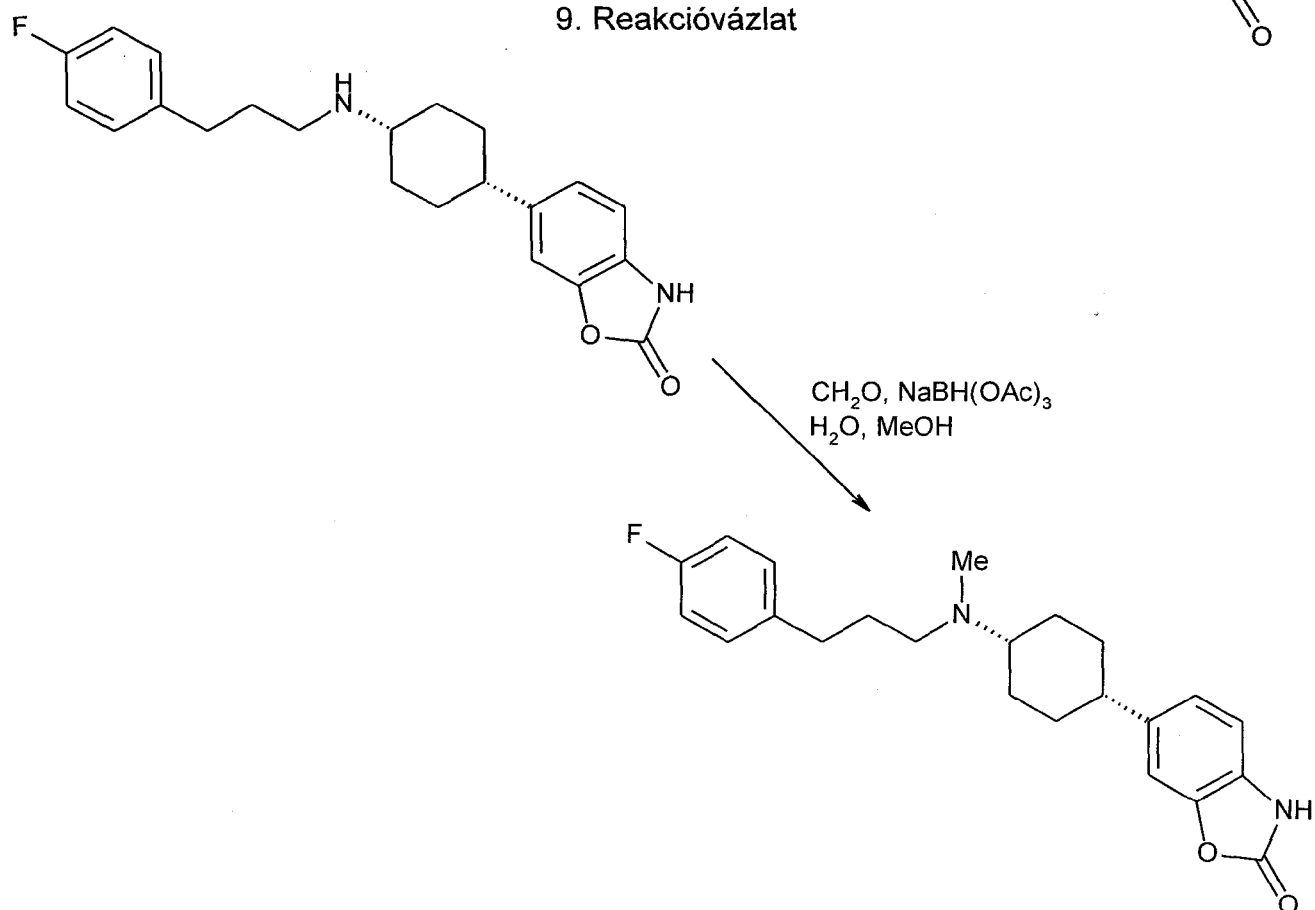


8. Reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

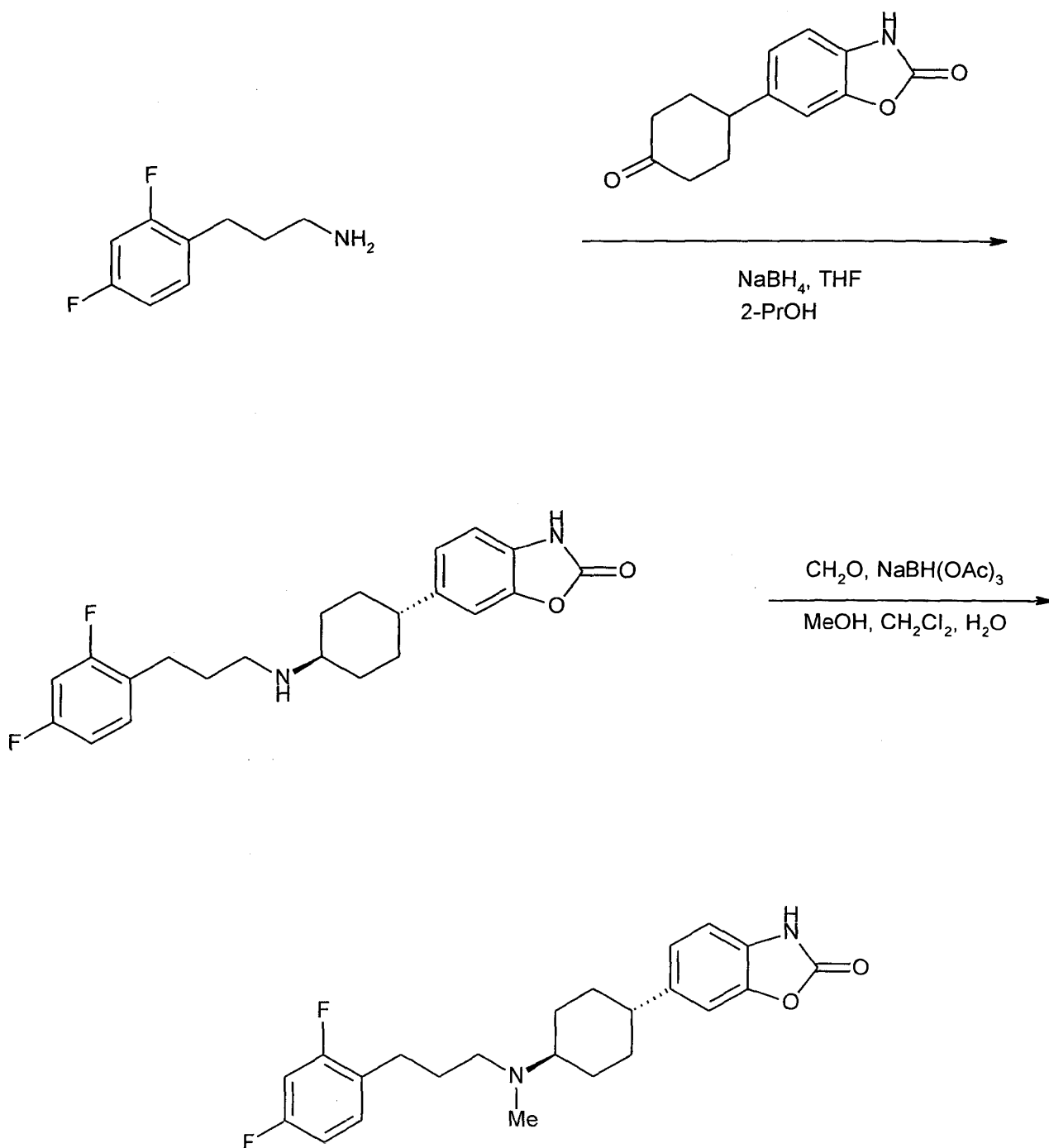


9. Reakcióvázlat



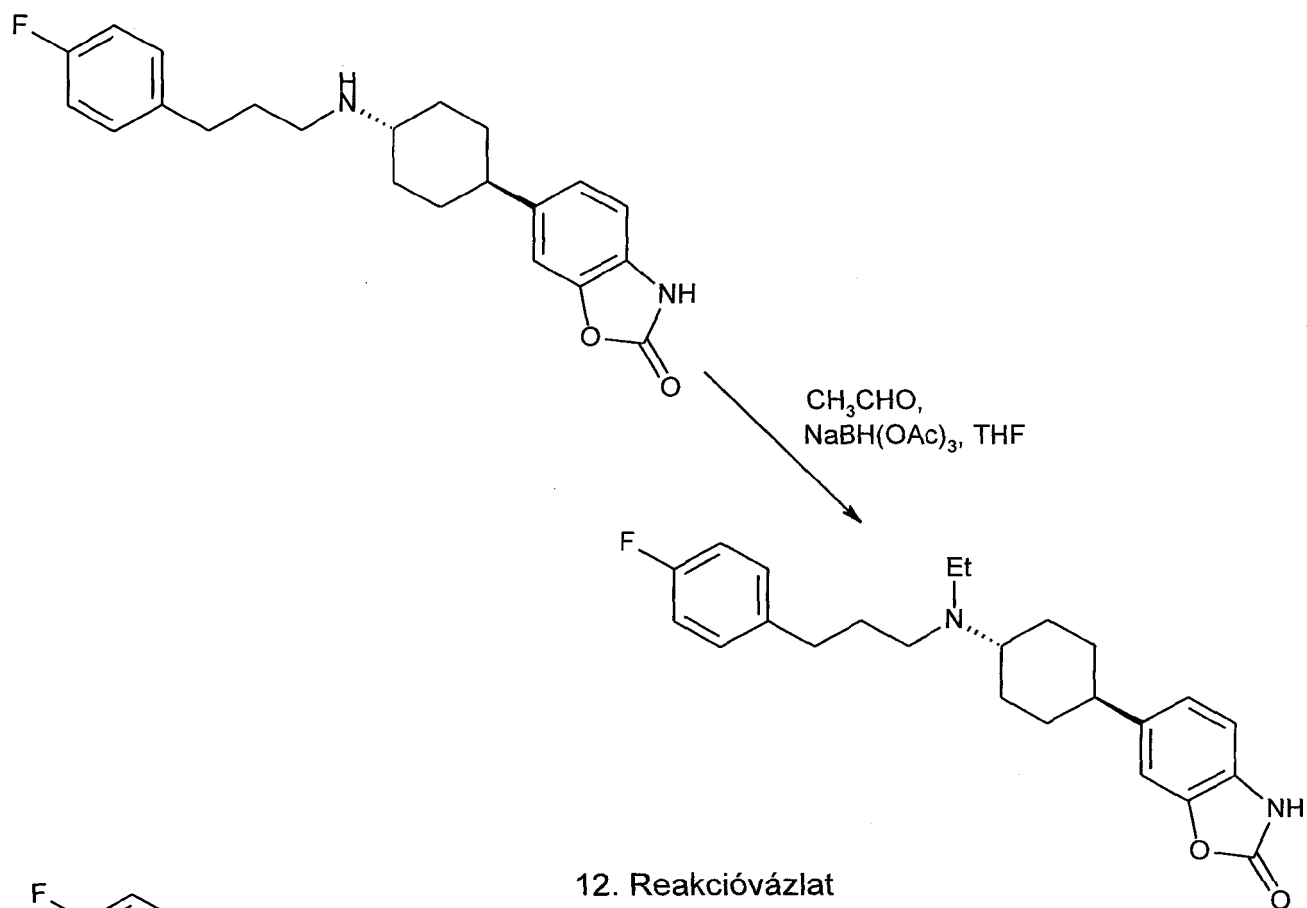
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

10. Reakcióvázlat

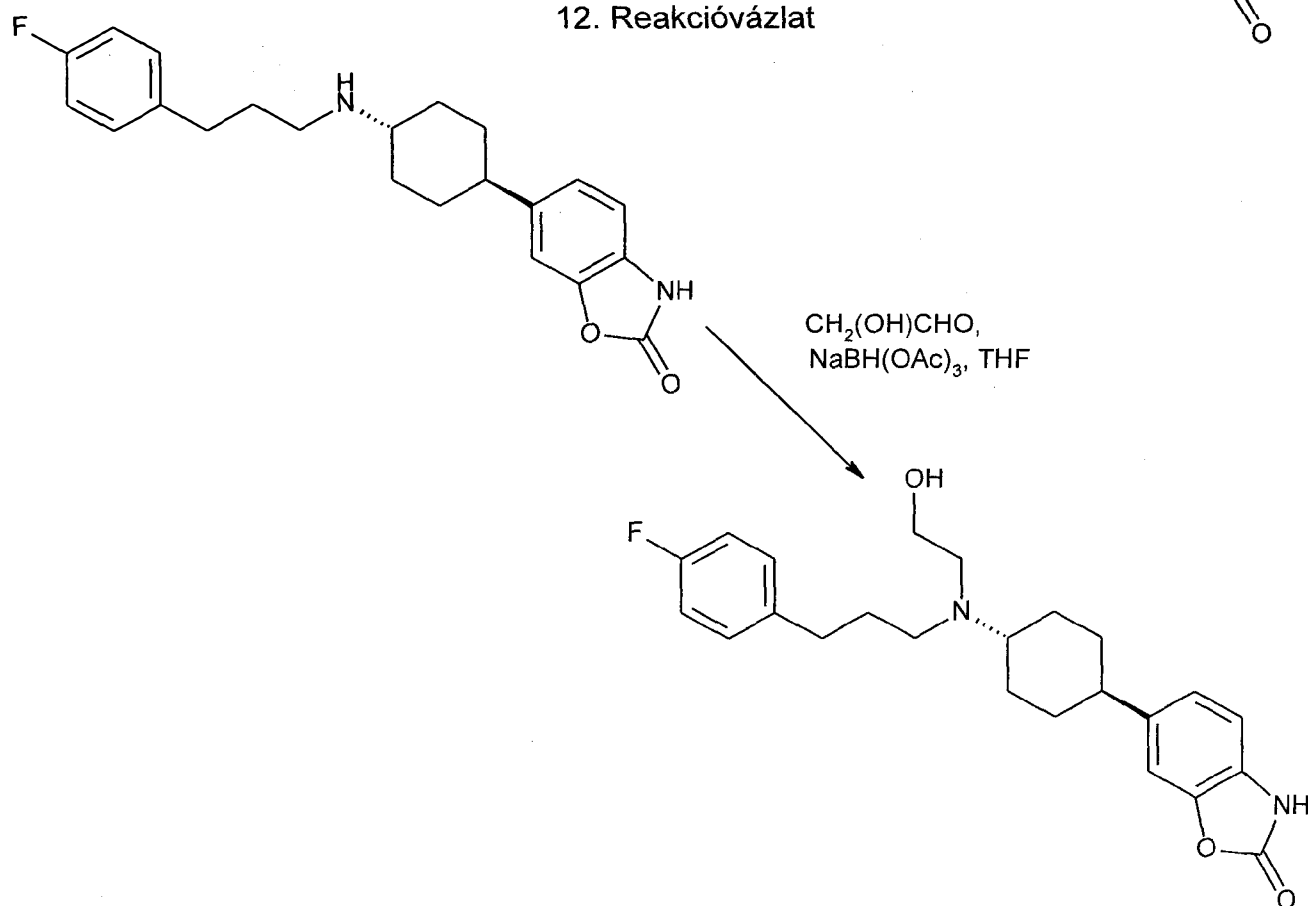


11. Reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

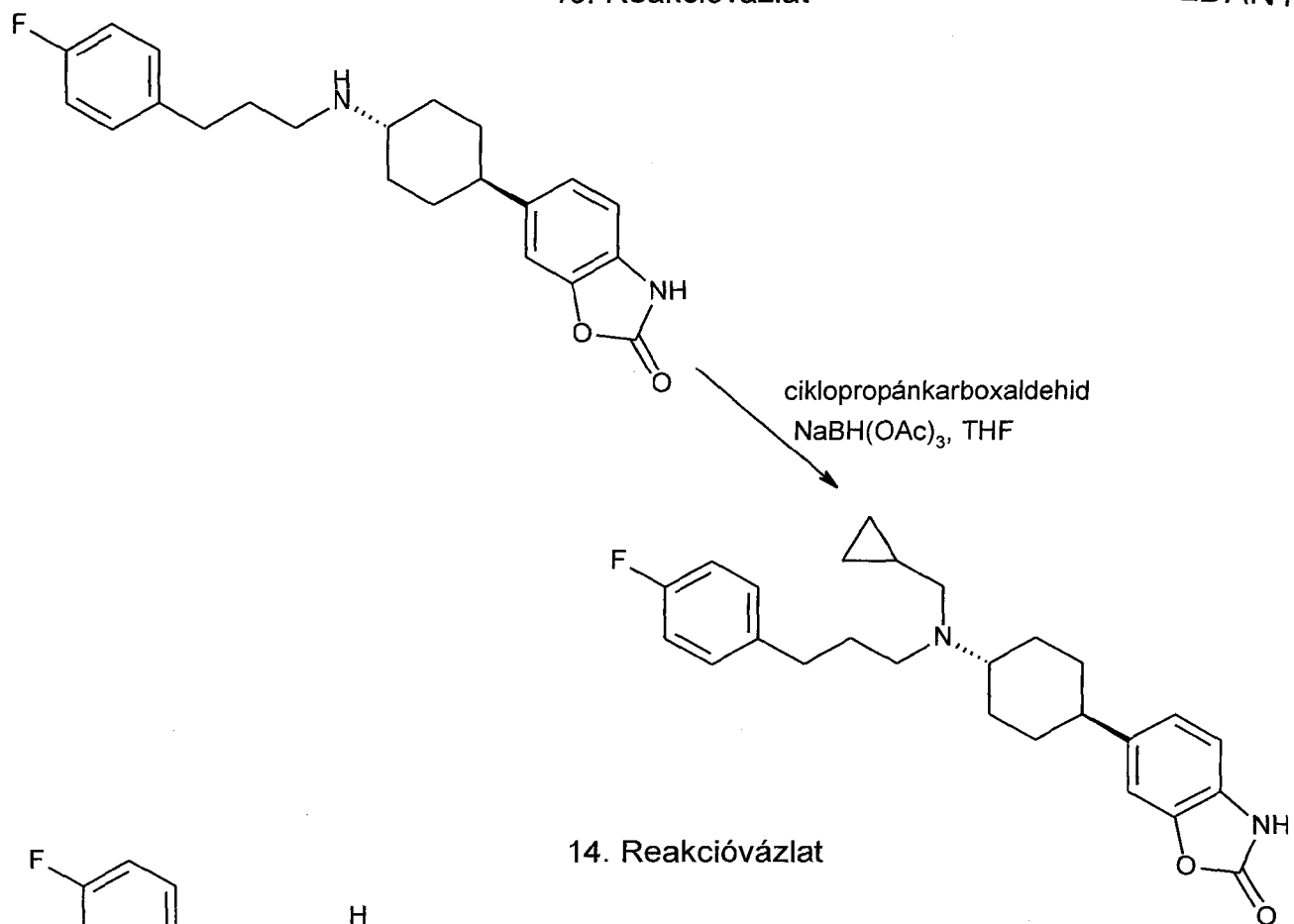


12. Reakcióvázlat

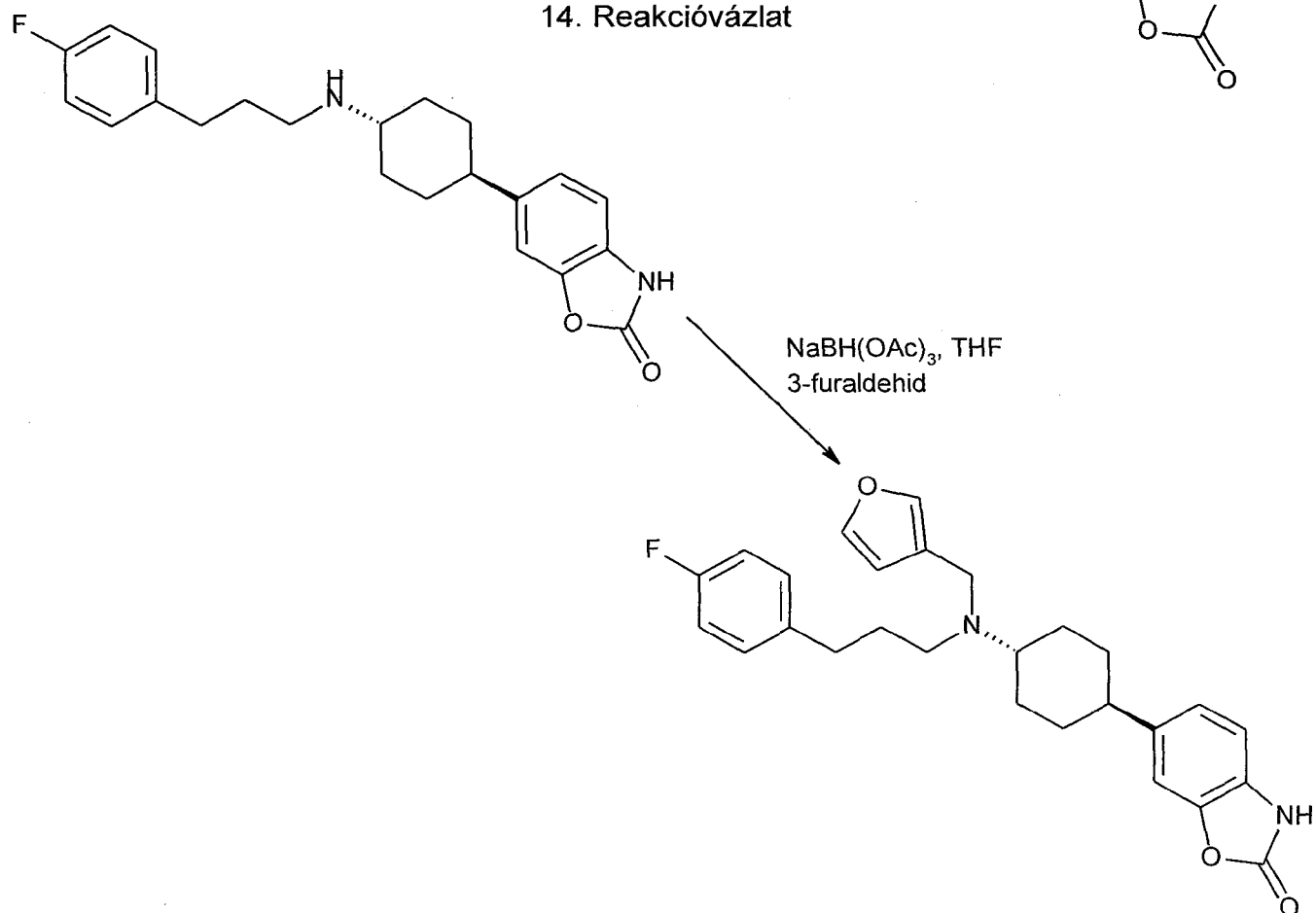


13. Reakcióvázlat

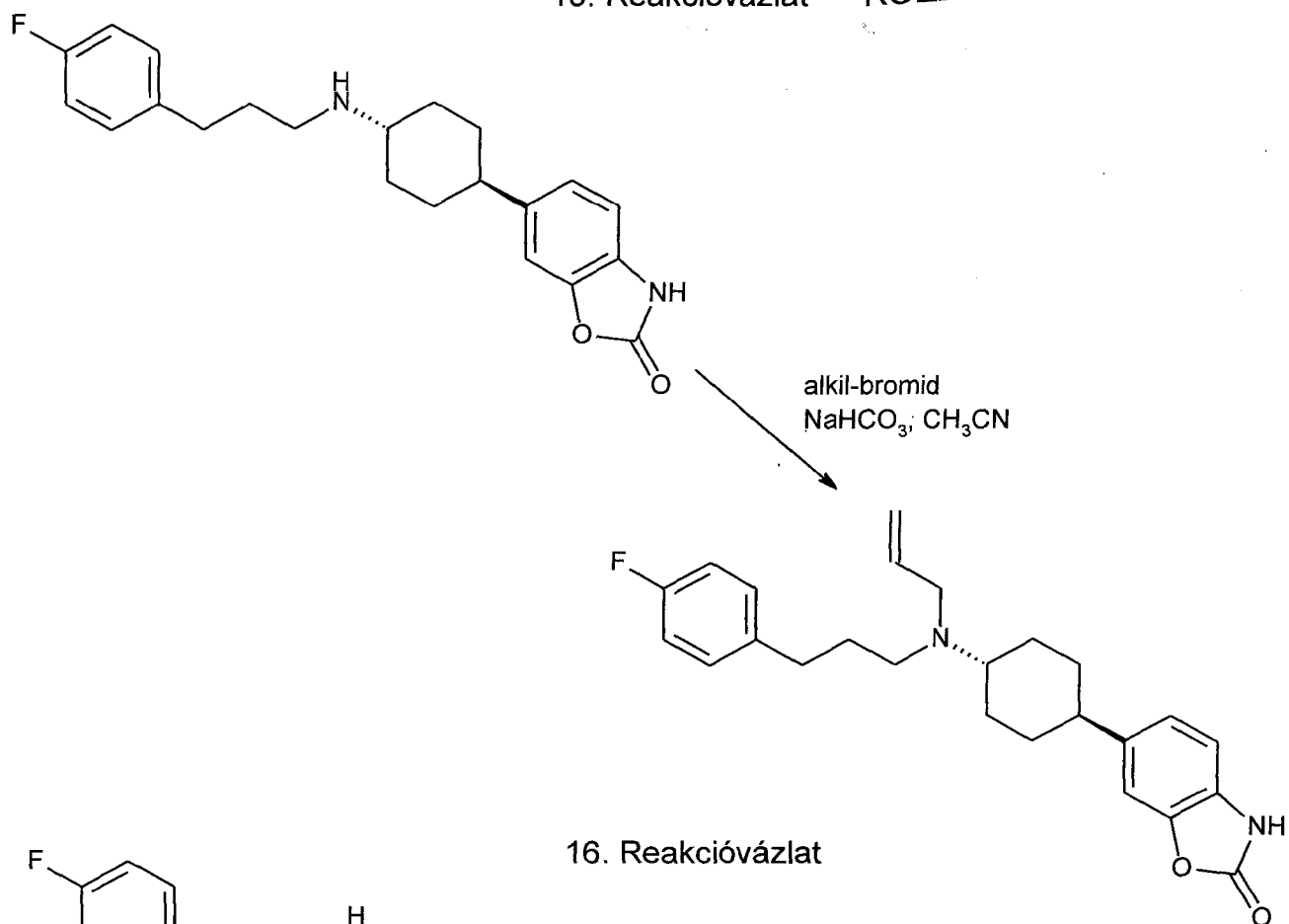
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



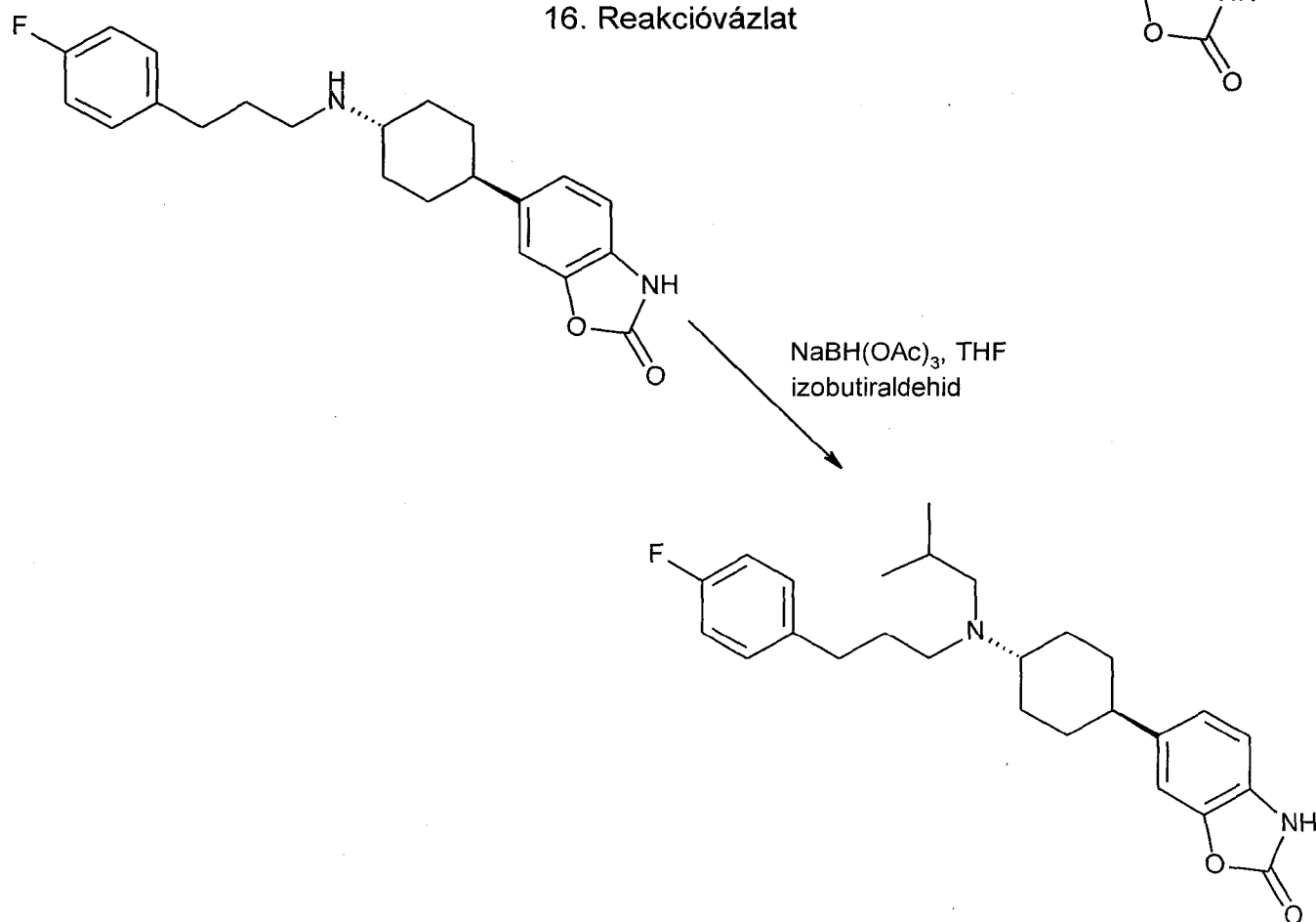
14. Reakcióvázlat



15. Reakcióvázlat KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

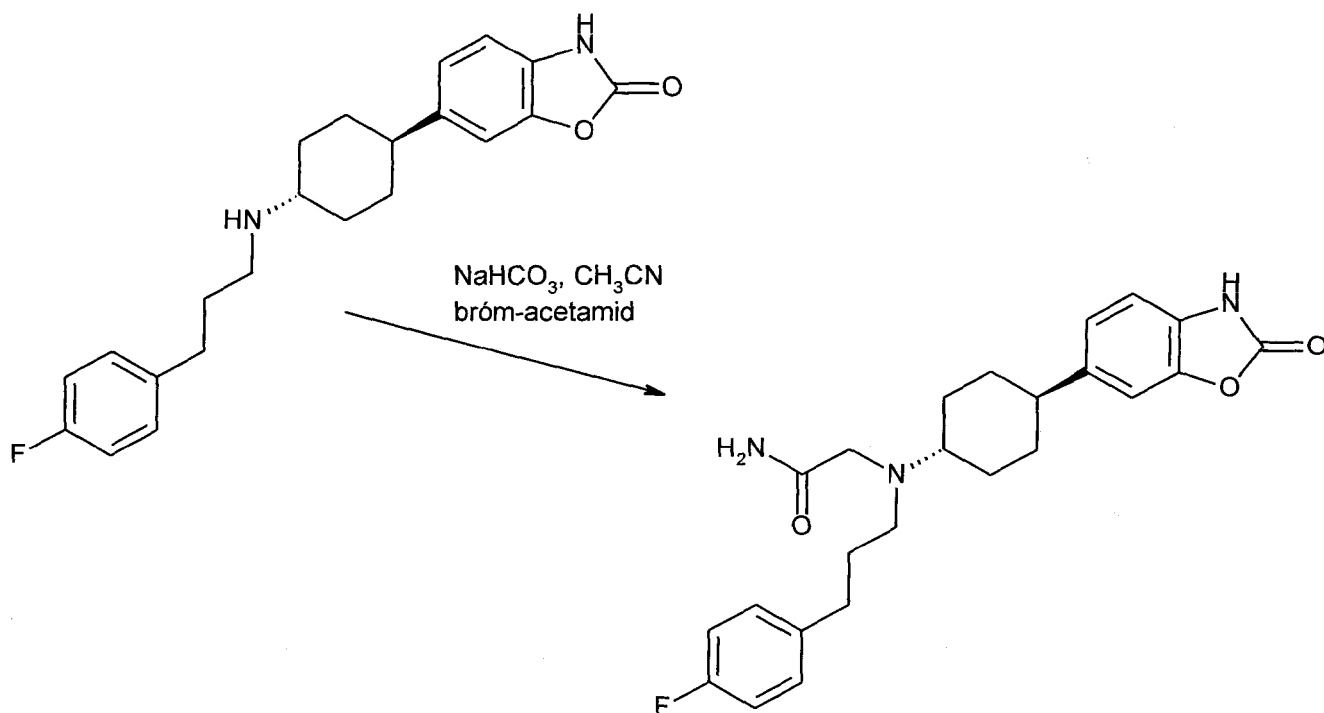


16. Reakcióvázlat

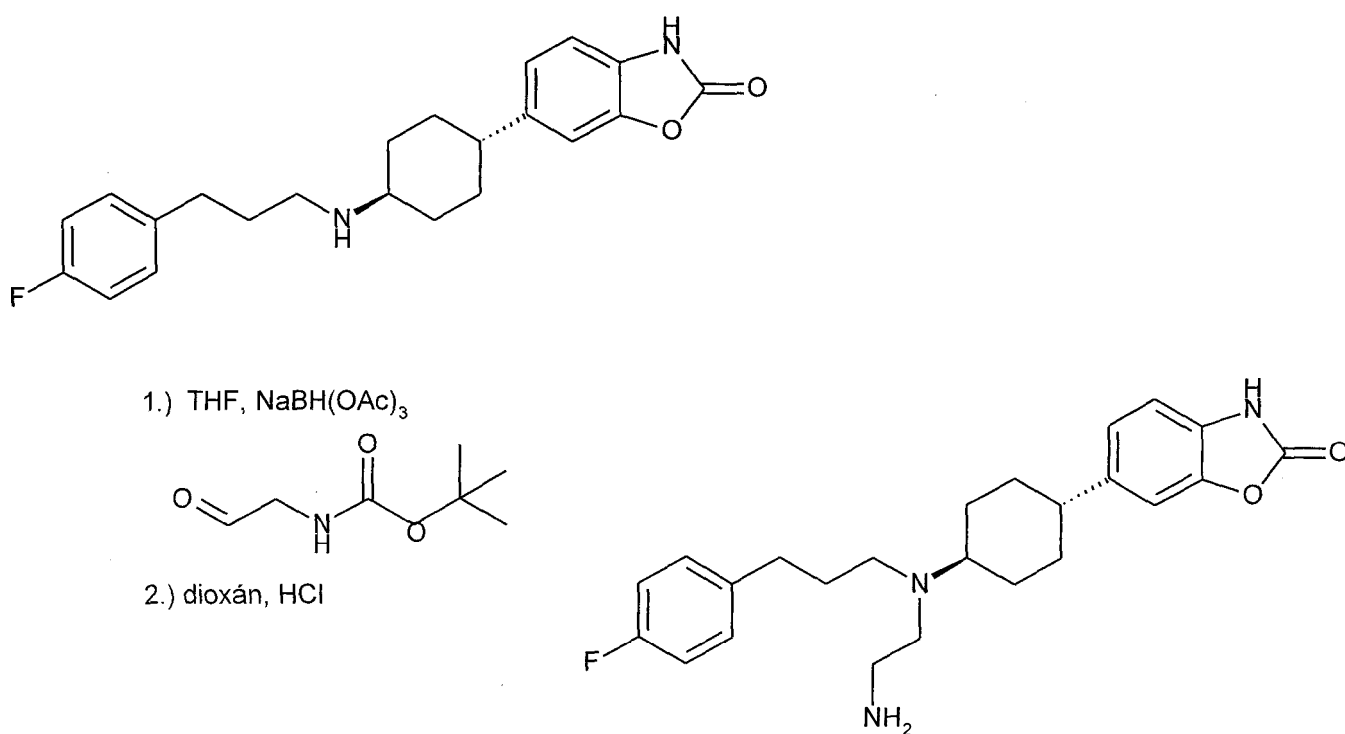


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

17. Reakcióvázlat

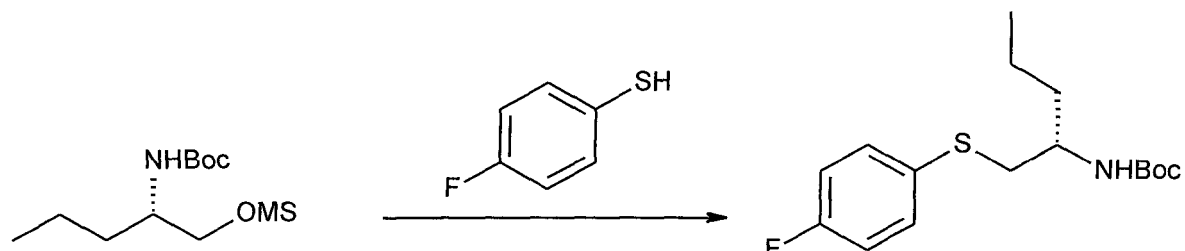


18. Reakcióvázlat



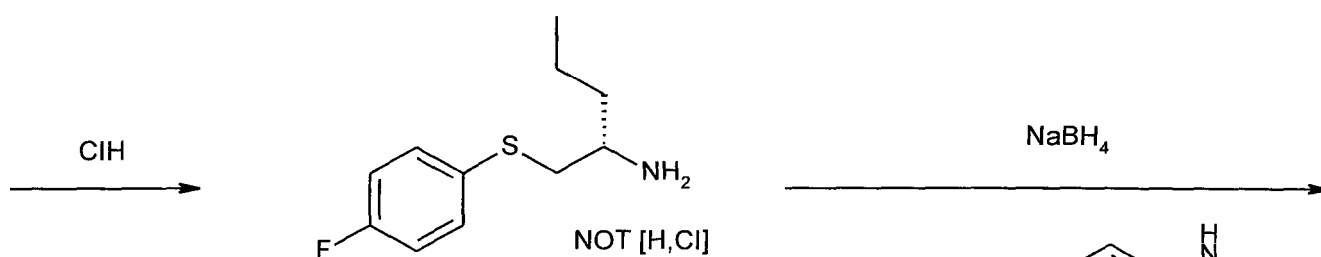
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

19. Reakcióvázlat



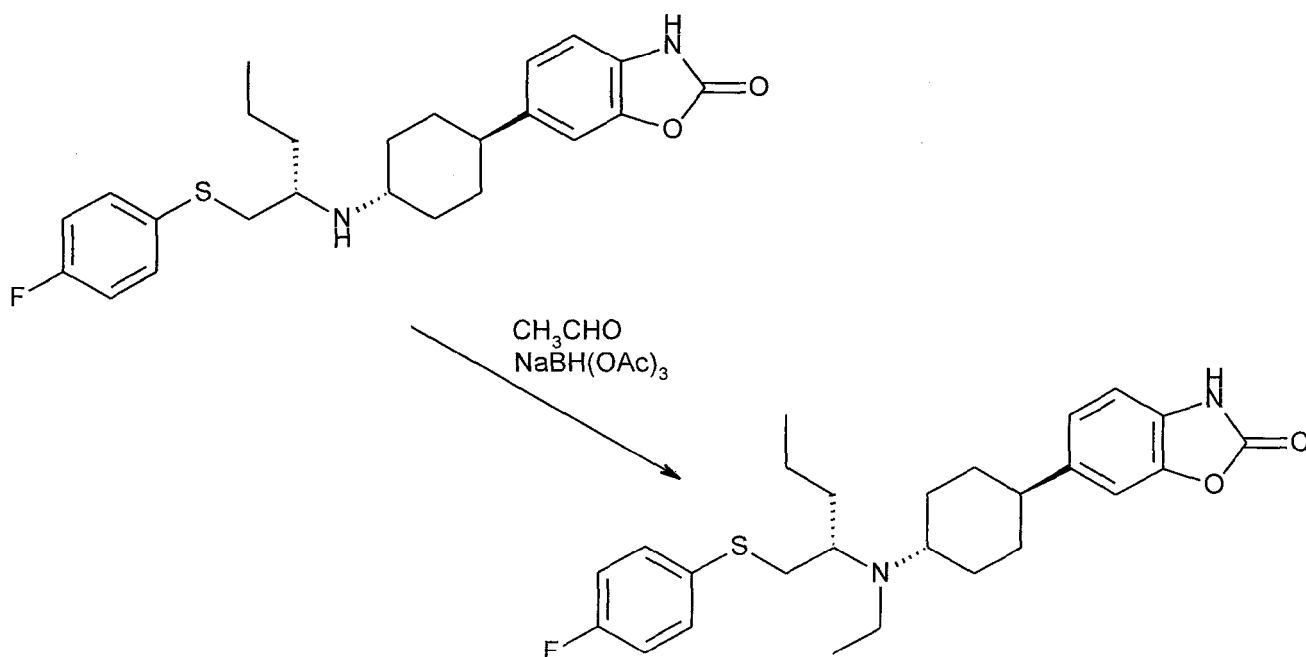
11

12



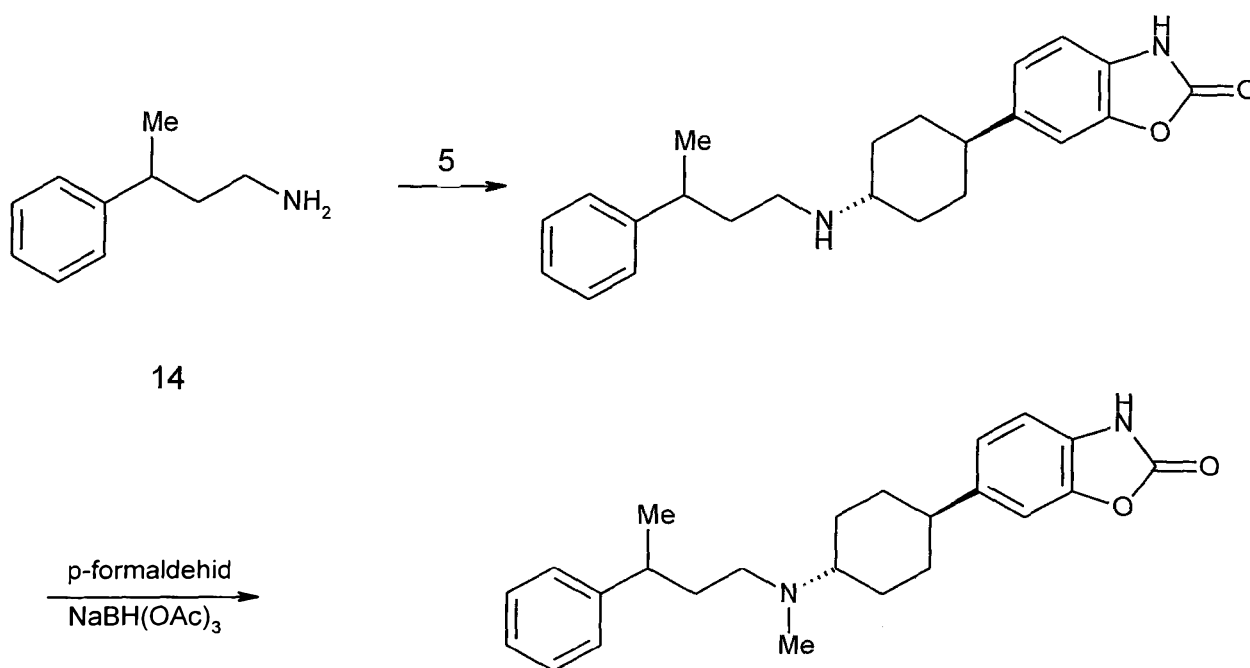
13

5

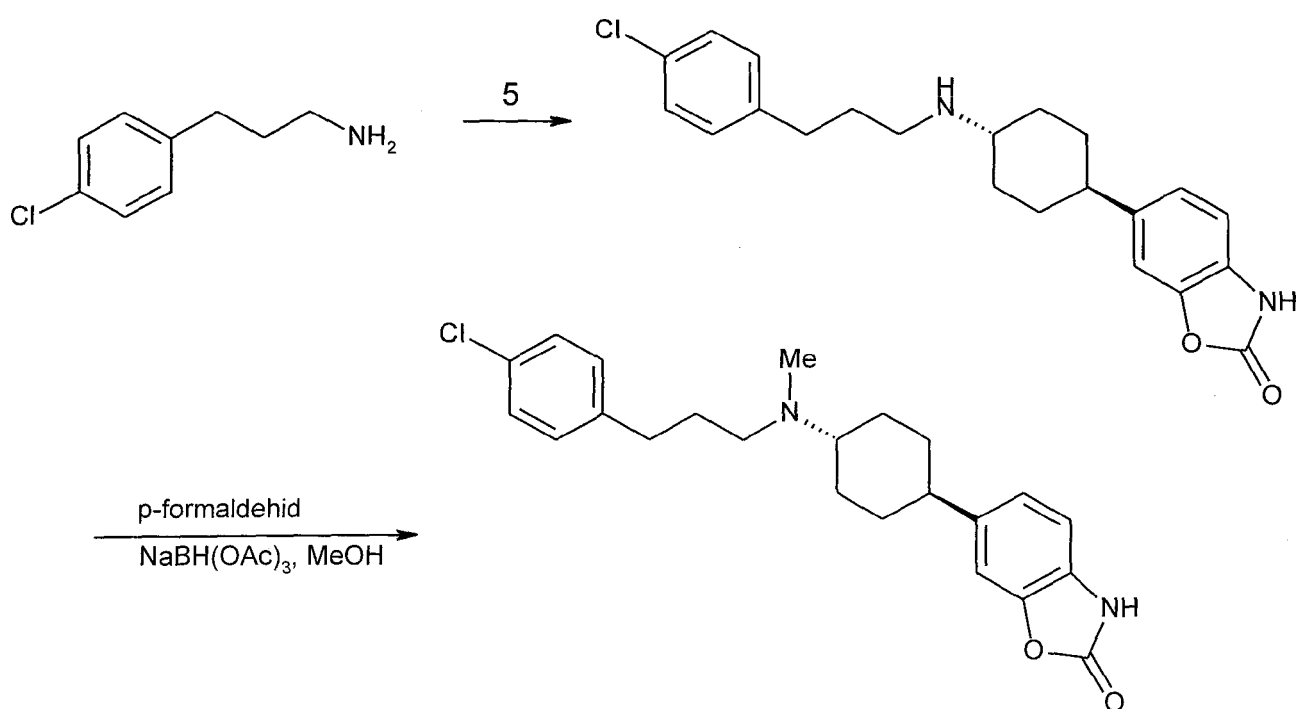


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

20. Reakcióvázlat

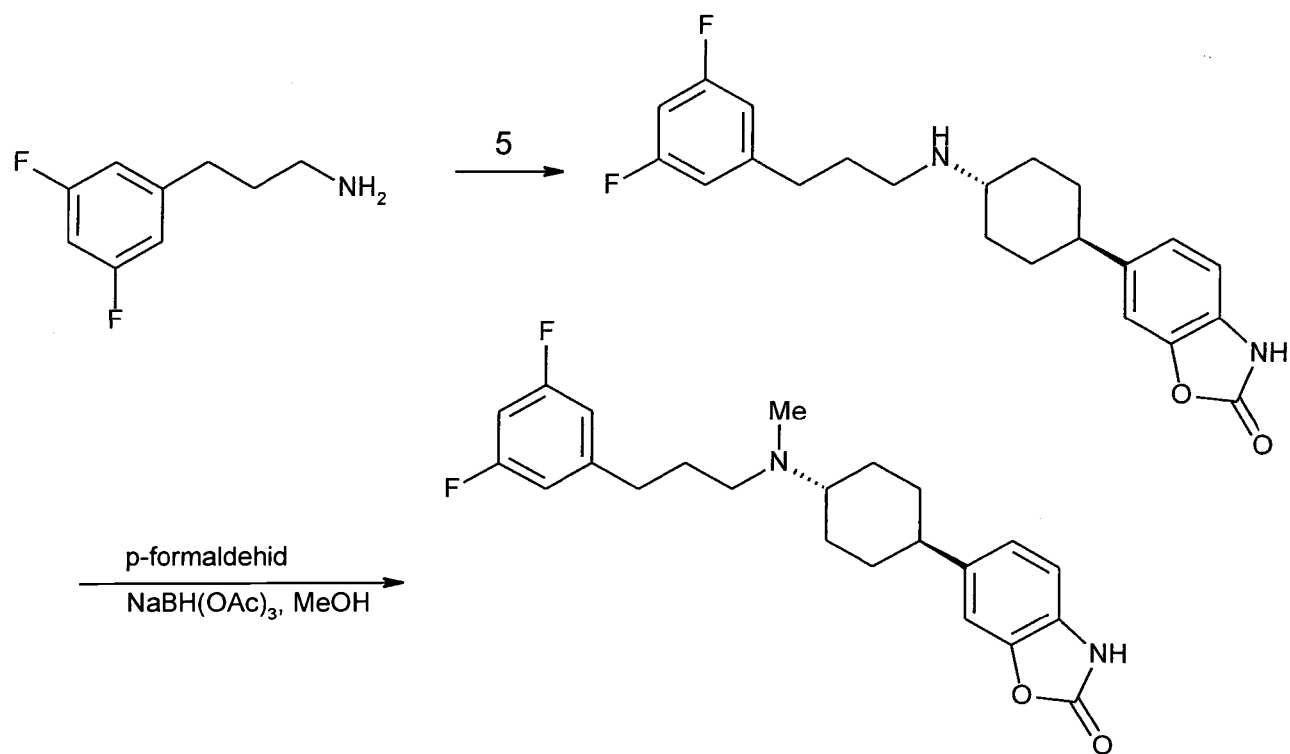


21. Reakcióvázlat

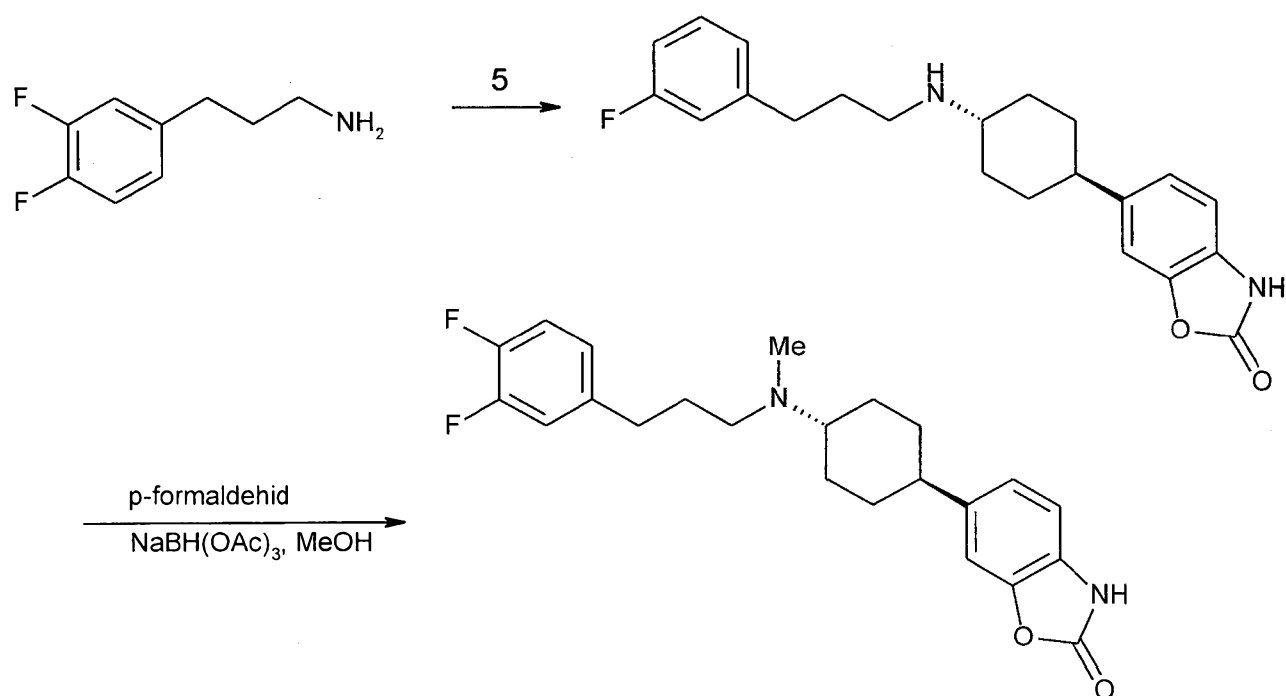


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

22. Reakcióvázlat

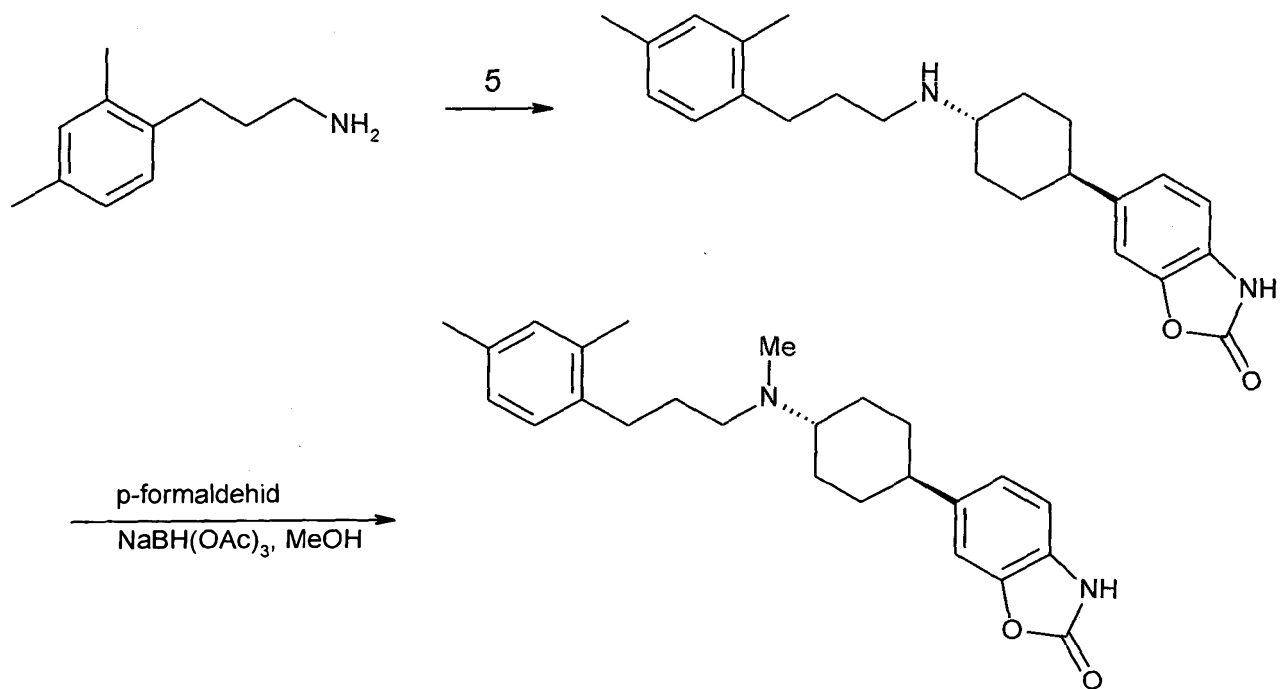


23. Reakcióvázlat

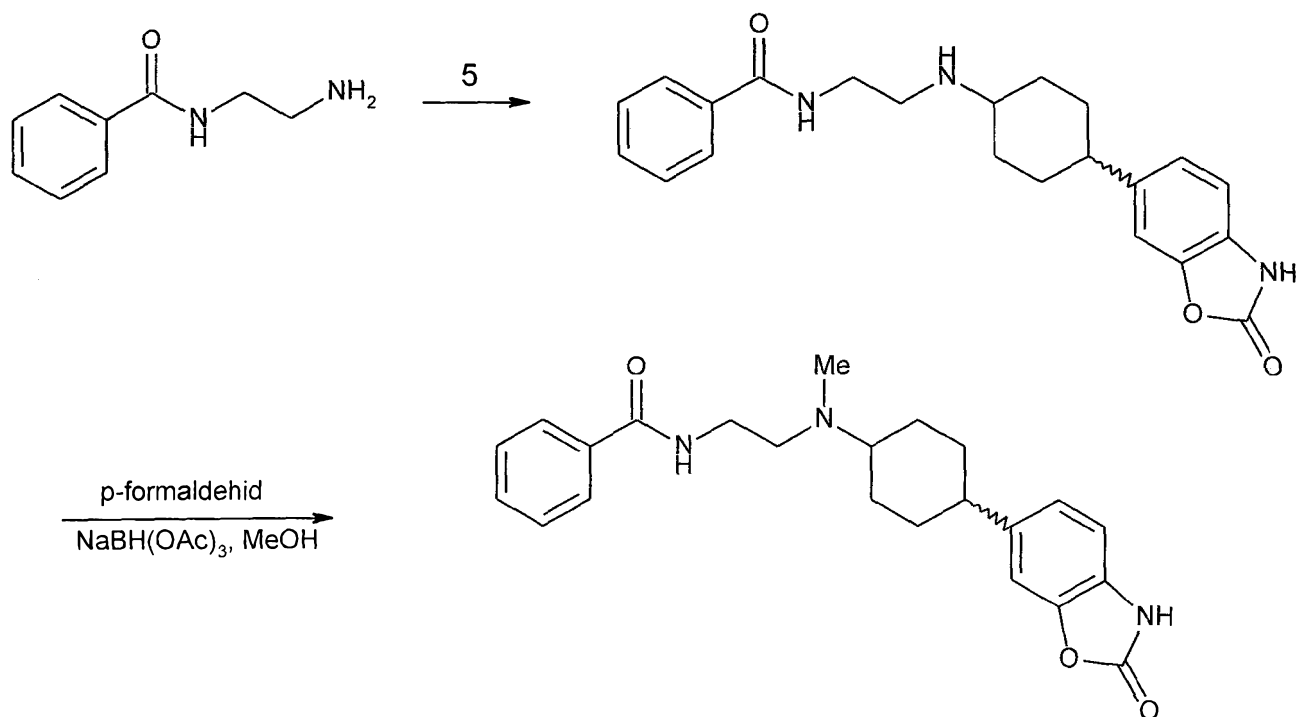


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

24. Reakcióvázlat

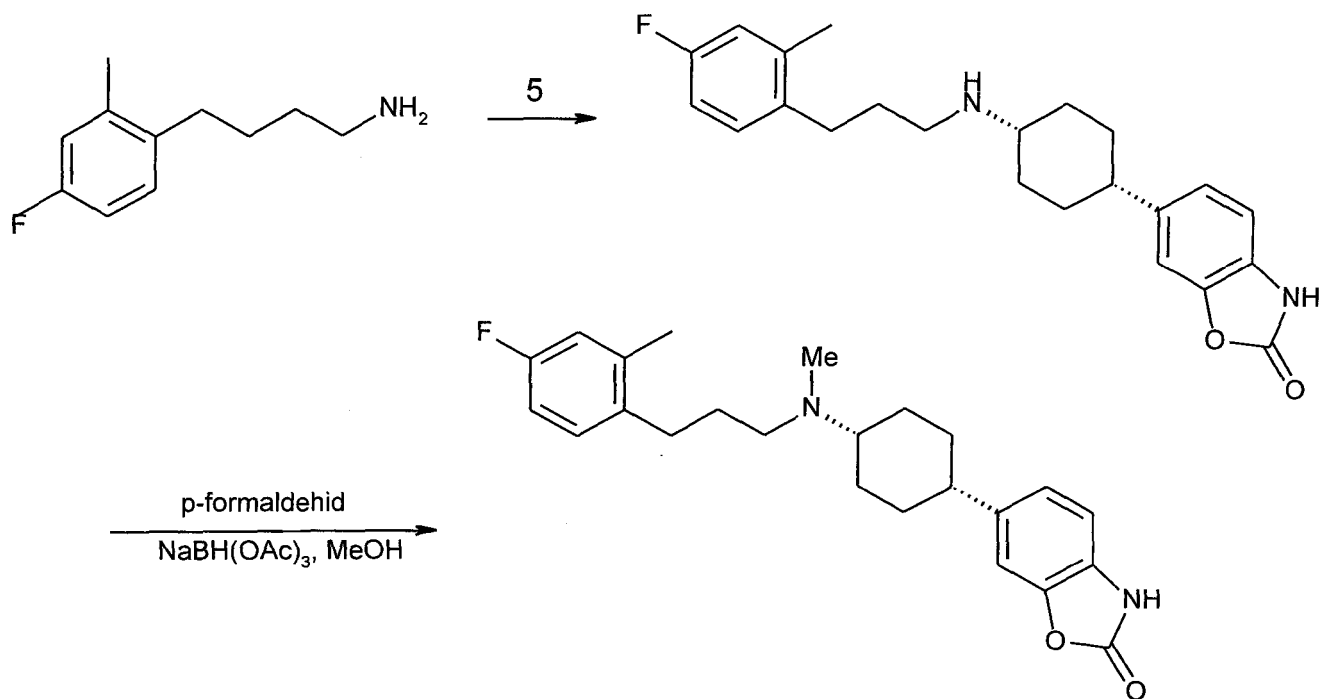


25. Reakcióvázlat

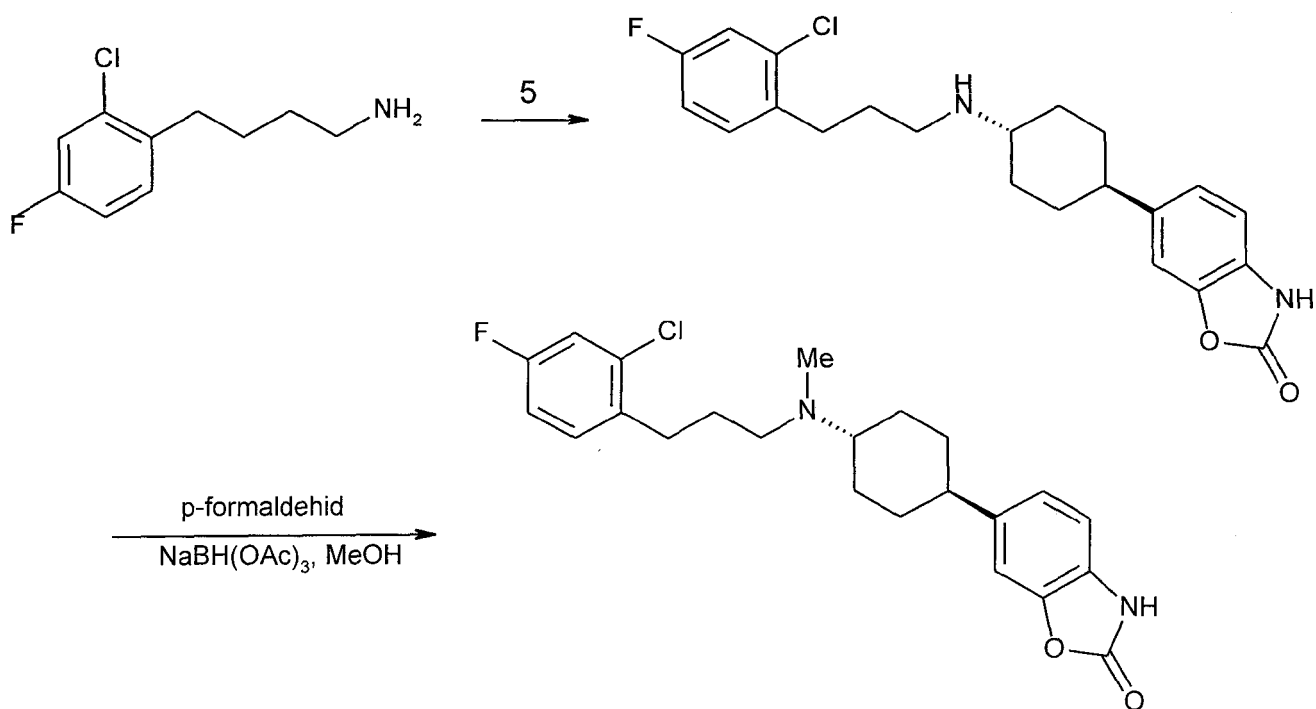


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

26. Reakcióvázlat

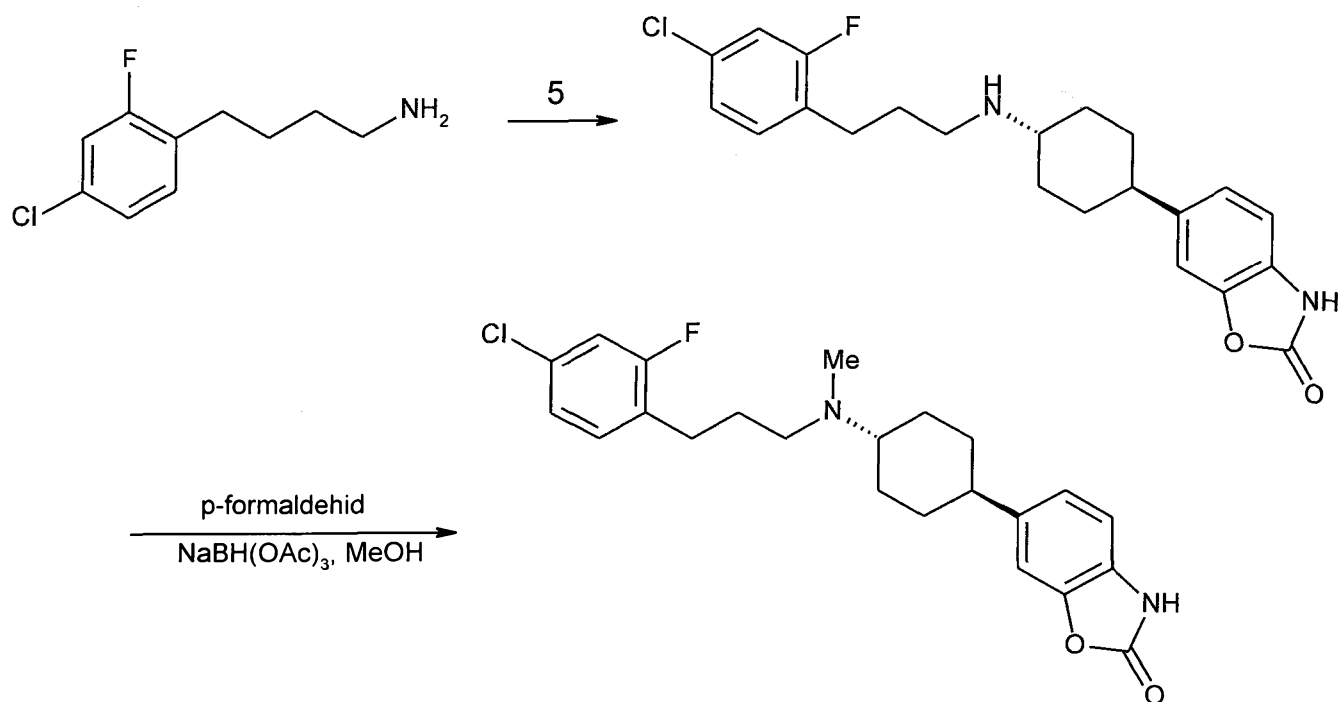


27. Reakcióvázlat

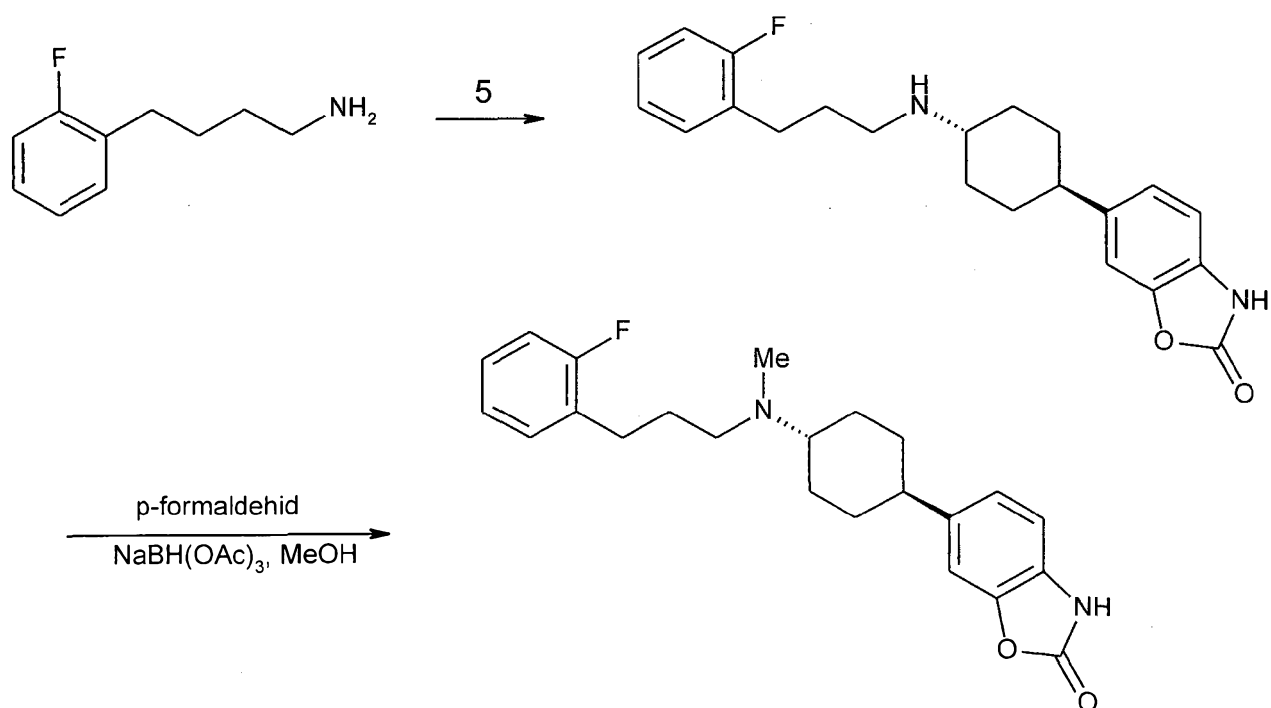


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

28. Reakcióvázlat

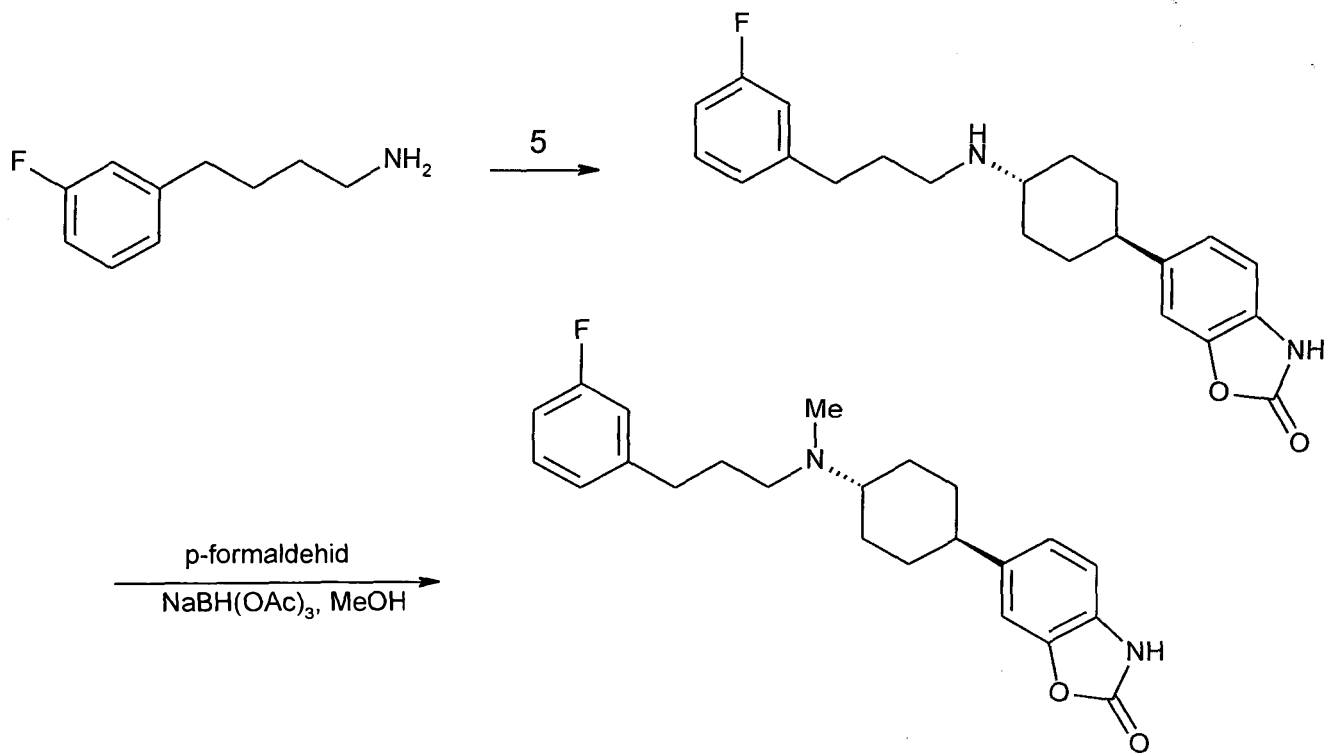


29. Reakcióvázlat

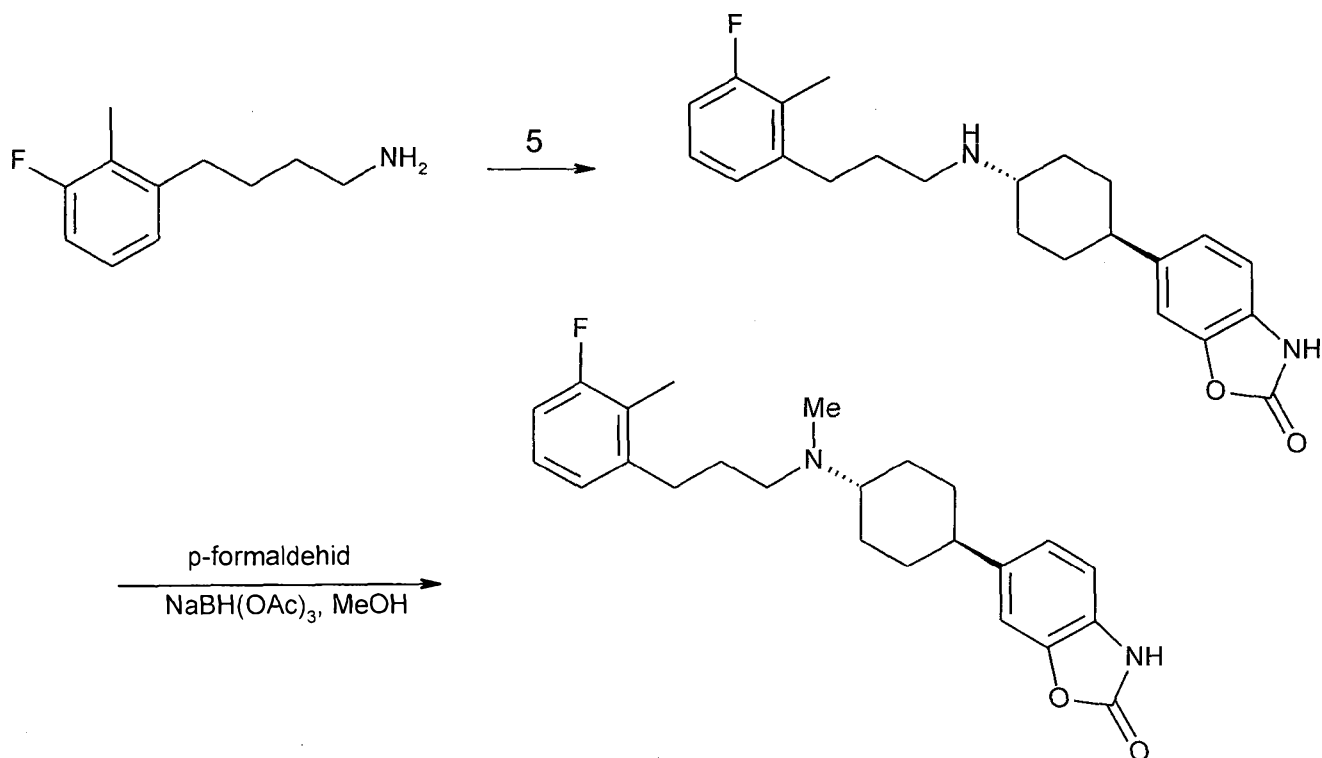


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

30. Reakcióvázlat

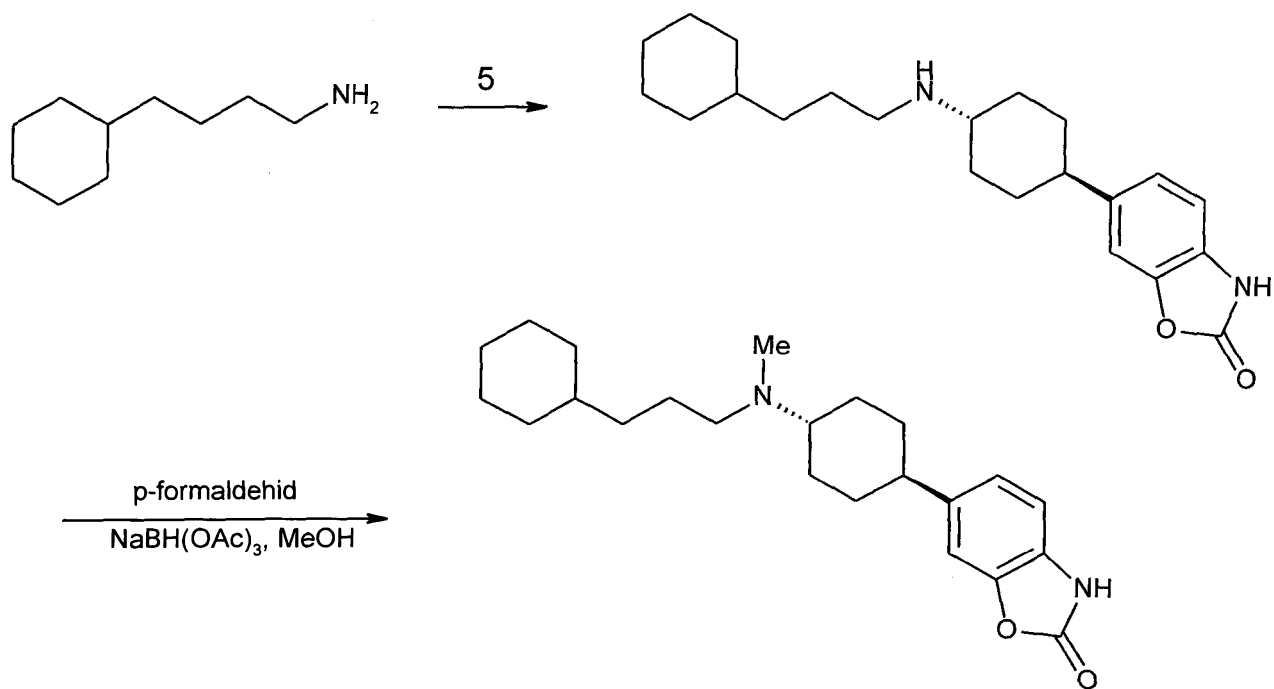


31. Reakcióvázlat

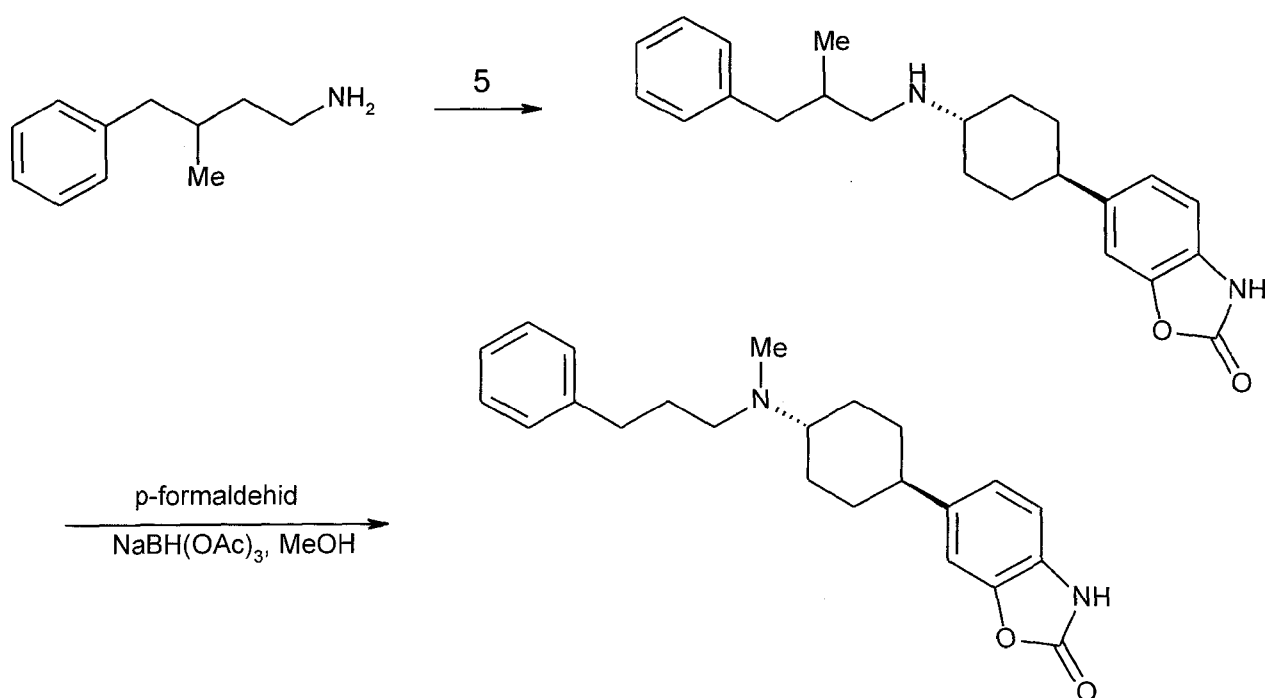


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

32. Reakcióvázlat

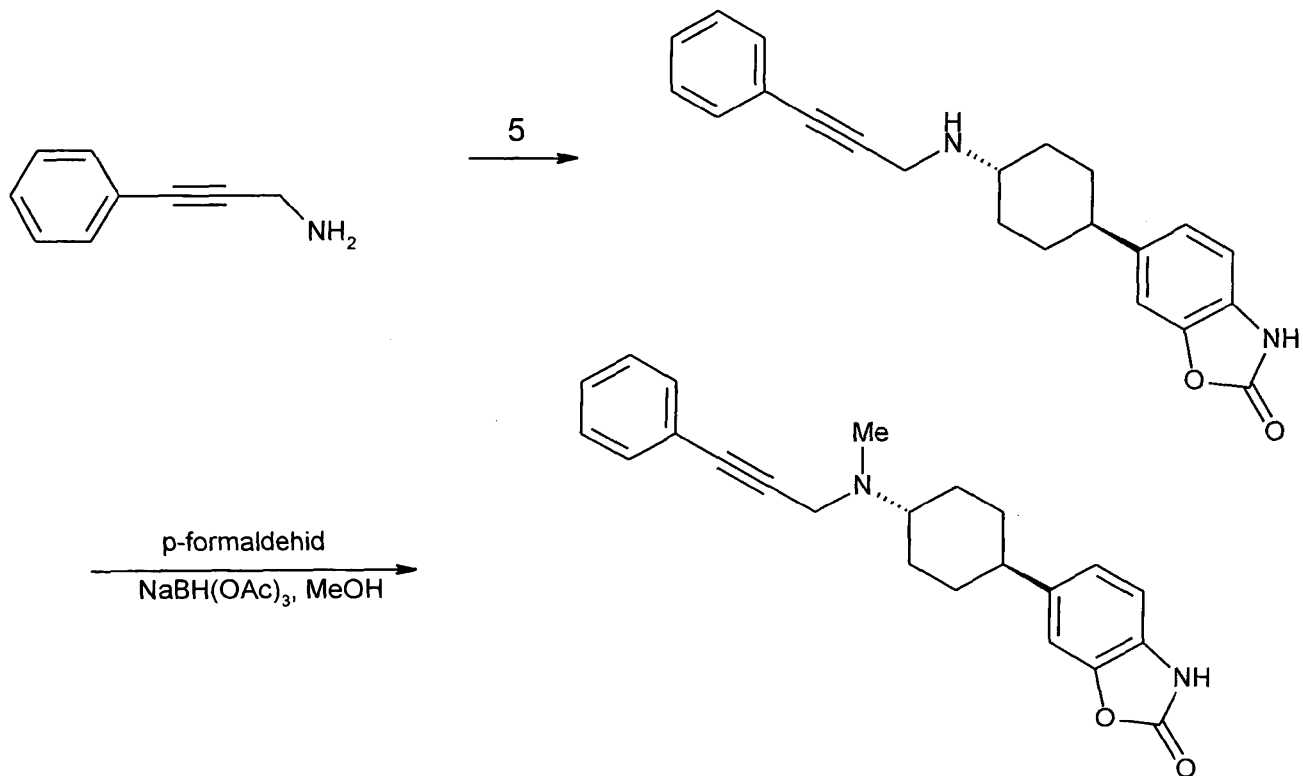


33. Reakcióvázlat

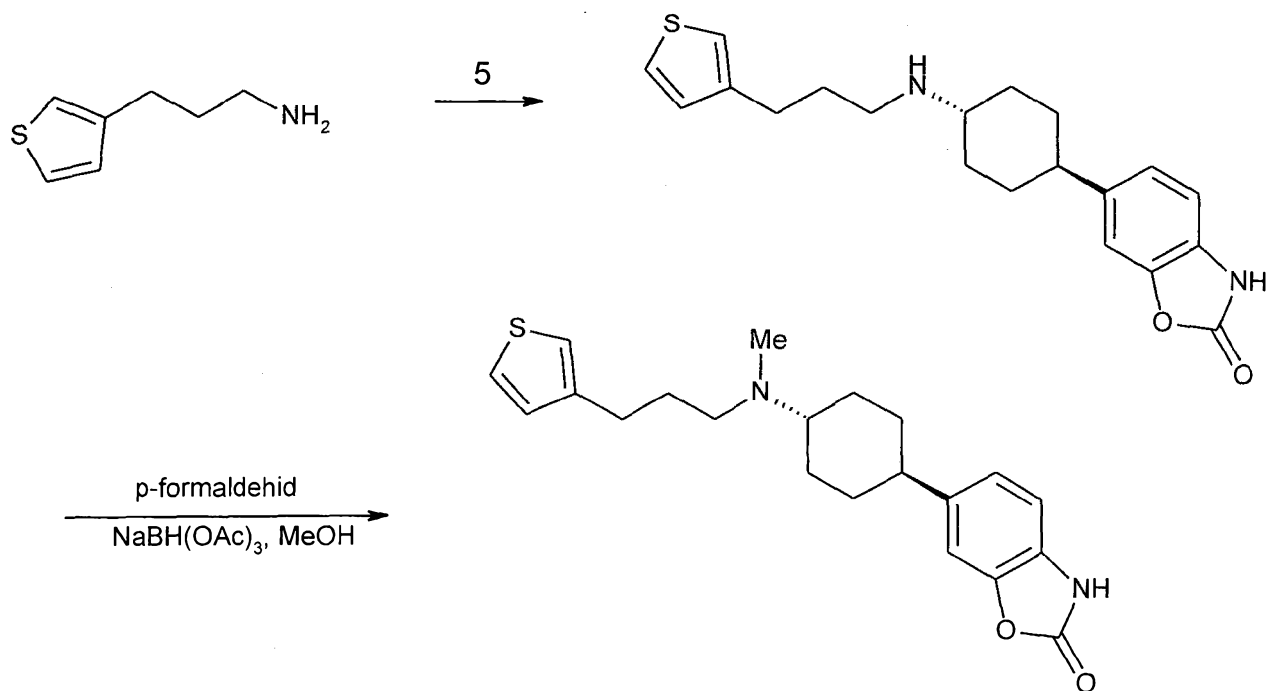


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁN

34. Reakcióvázlat

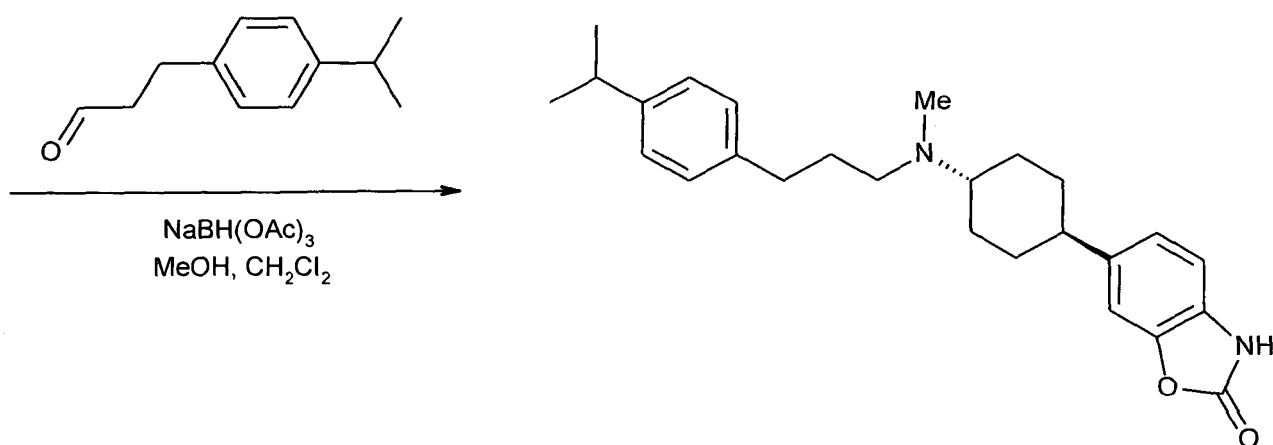
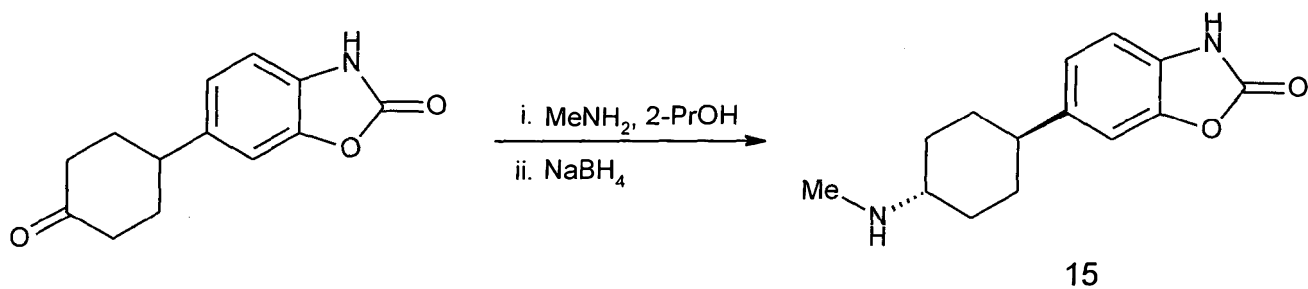


35. Reakcióvázlat

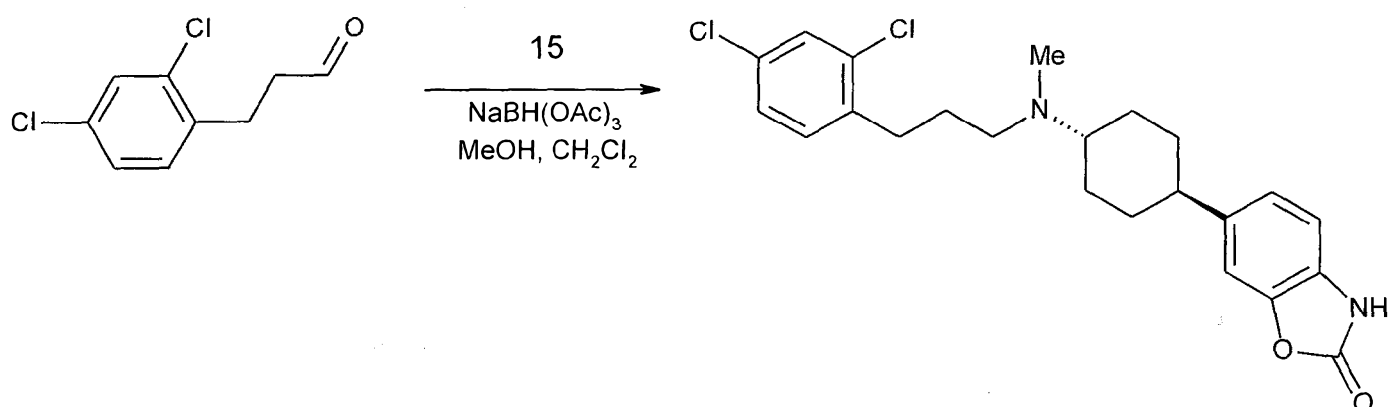


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

36. Reakcióvázlat

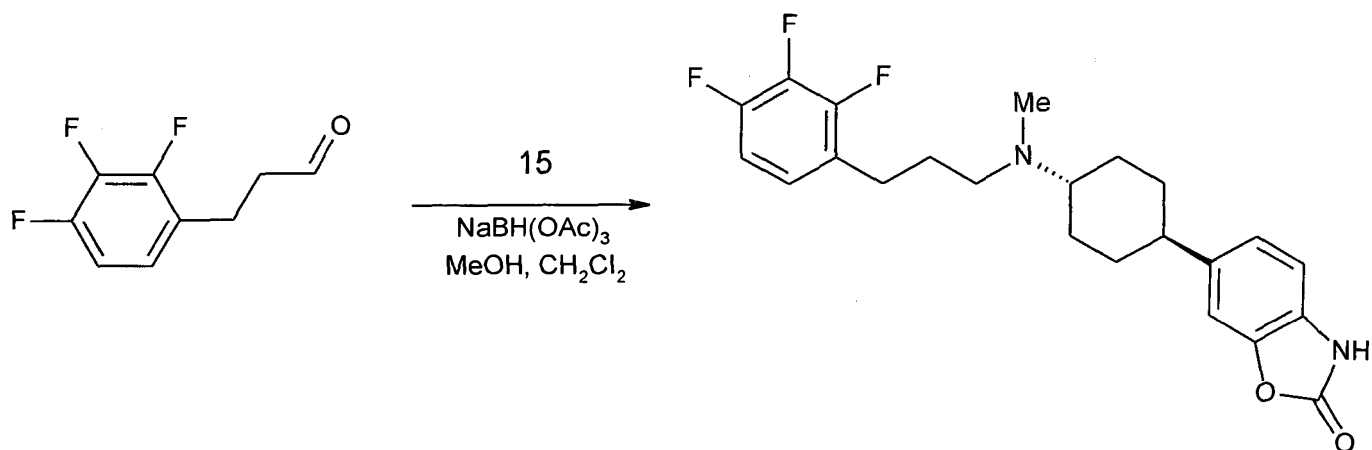


37. Reakcióvázlat

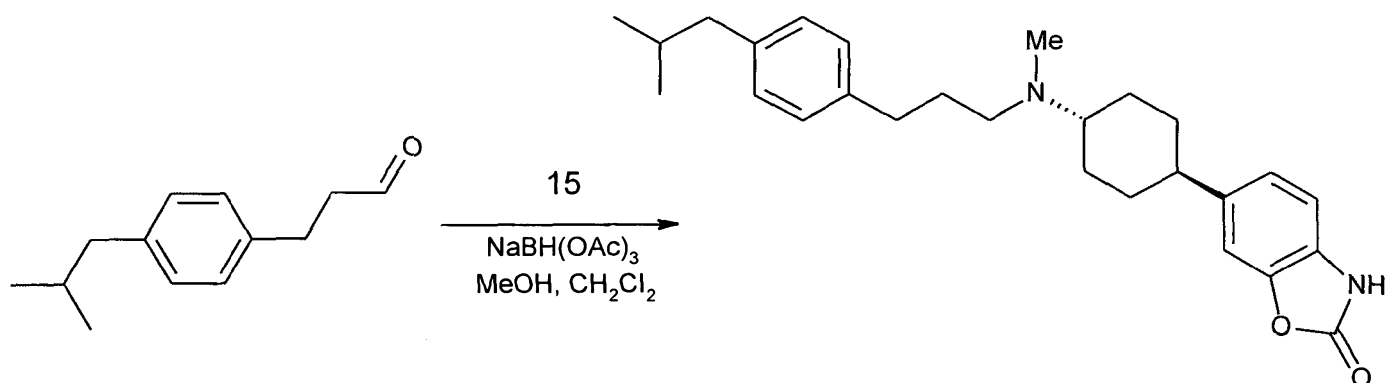


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

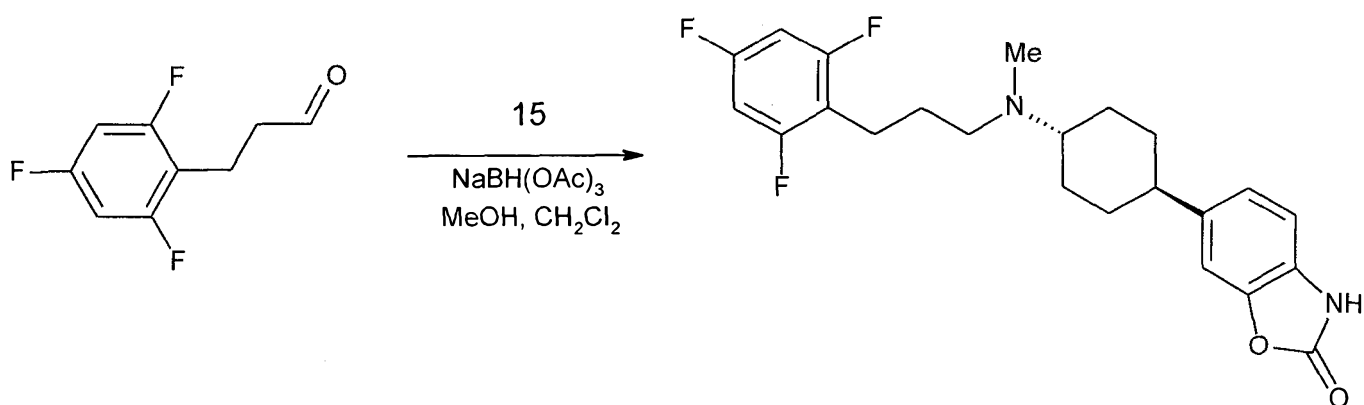
38. Reakcióvázlat



39. Reakcióvázlat

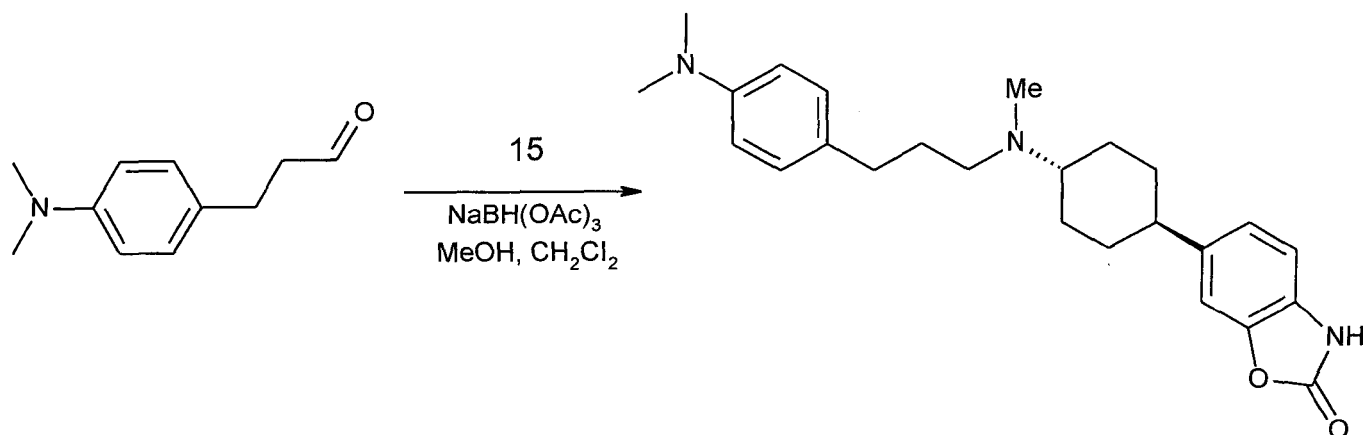


40. Reakcióvázlat

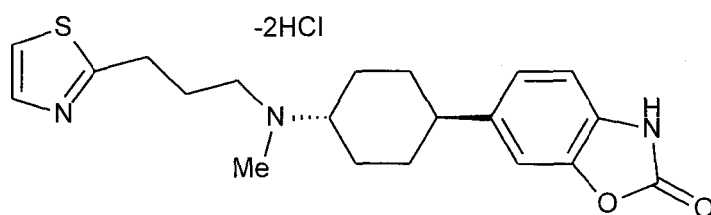
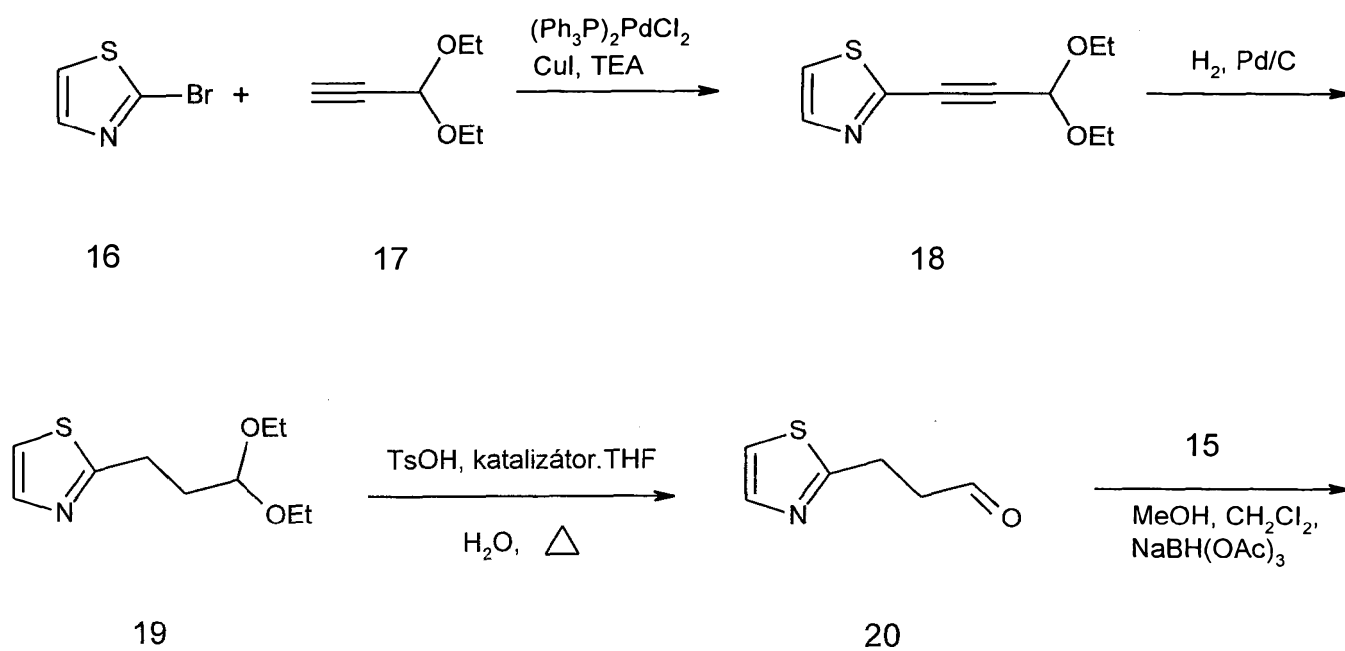


41. Reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

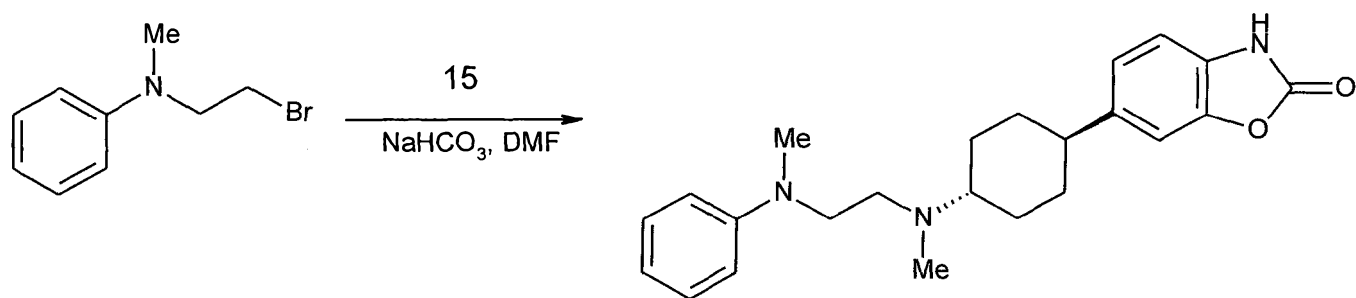


42. Reakcióvázlat

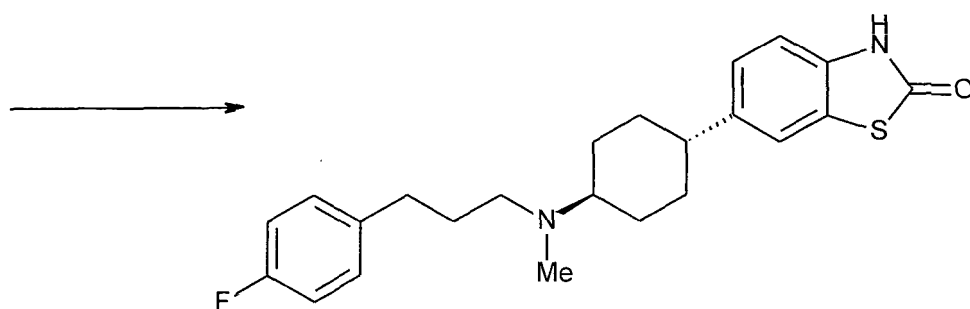
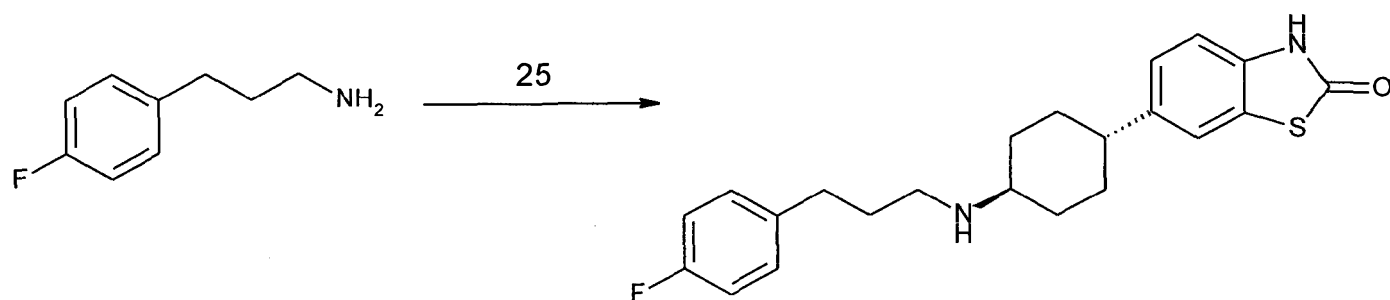


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

43. Reakcióvázlat

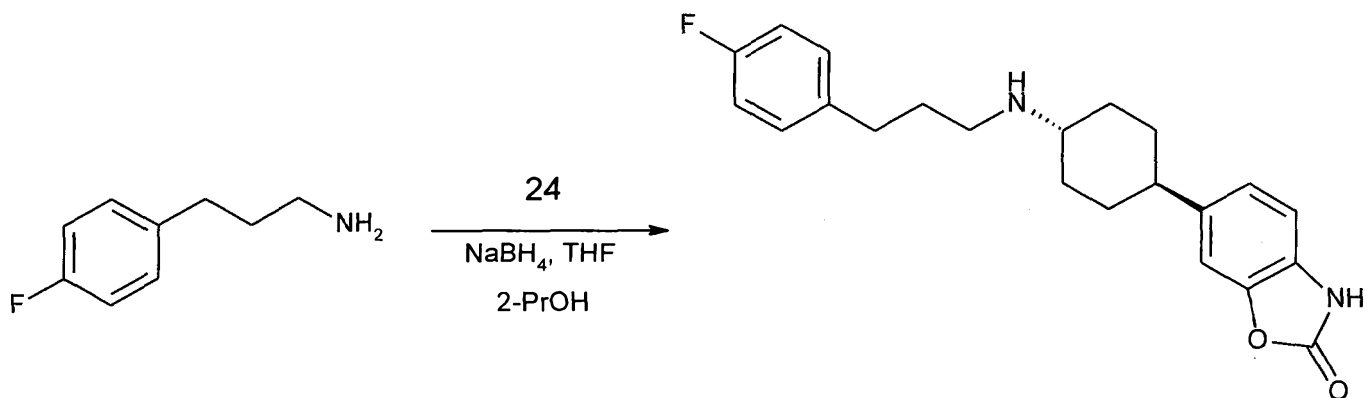


44. Reakcióvázlat

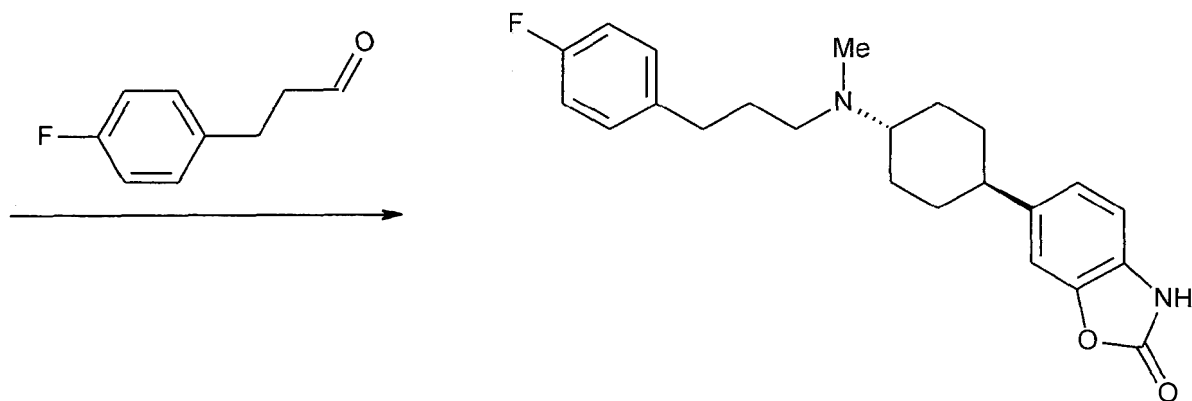
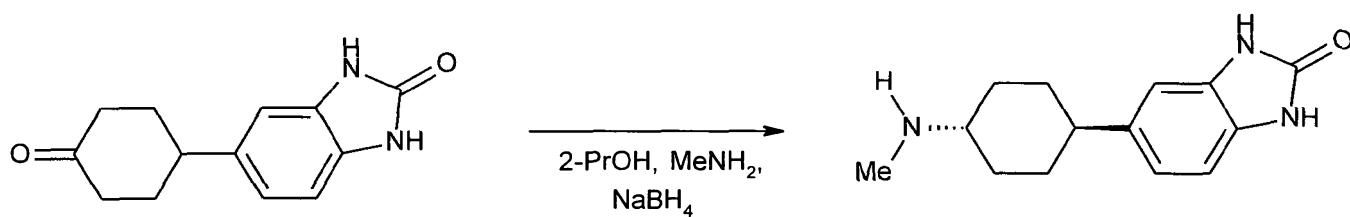


45. Reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

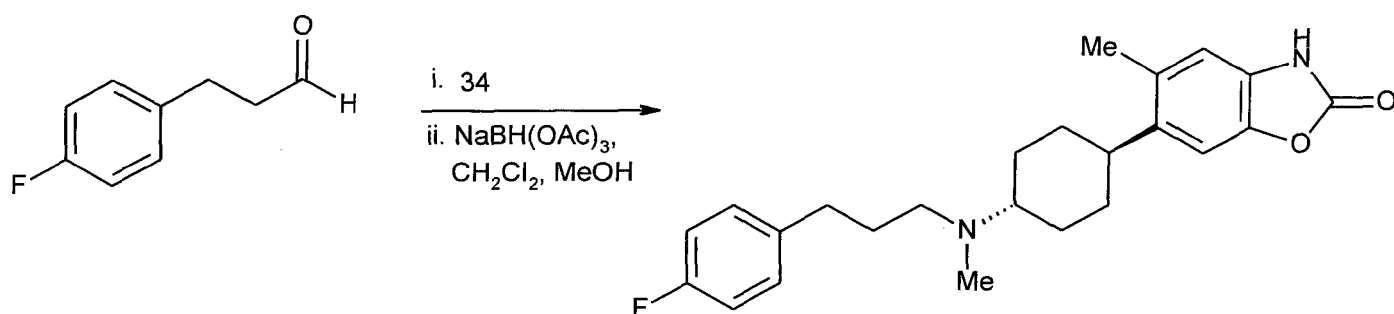


46. Reakcióvázlat



KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

47. Reakcióvázlat



48. Reakcióvázlat

