

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

165/1226

Pirrolidin-származékok, CCR-3 receptor antagonisták és ezeket
tartalmazó gyógyszerkészítmények

~~F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, CH-4070 Basel, 124 Grenzacherstraße, Svájc~~

Bejelentés napja: 1999. 11. 11.

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP99/08665

A nemzetközi közzététel száma: WO 00/31032

Elsőbbsége: 1998. 11. 20. 60/109.297 US

K I V O N A T

Az (I) általános képletű vegyületek

[mely képletben

Z jelentése -N- vagy $-(N^+R)-X^-$, ahol

R jelentése alkil-, halogén-alkil-, aralkil-, hidroxil-alkil-,
karboxil-alkil-, alkoxi-karbonil-alkil- vagy ciano-alkil-
-csoport; és

X^- jelentése gyógyászatiilag alkalmas ellen-anion;

Ar^1 és Ar^2 jelentése egymástól függetlenül aril- vagy heteroaril-
-csoport;

Q jelentése egyenes- vagy elágazóláncú 1-3 szénatomos alkilén-cso-
port;

R^1 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport;

A jelentése

(I) $-N(R^2)C(O)-$ csoport, amikor

B jelentése

(i) 1-4 szénatomos alkilén-csoport, amelynek egyik szénatomja helyén adott esetben $-C(O)-$, $-N(R^4)-$, $-O-$, $-S(O)_n-$ (ahol n értéke 0, 1 vagy 2), $-NR^5C(O)-$ vagy $-N(R^6)SO_2$ csoport lehet jelen; vagy

(ii) alkinilén-lánc; ahol

R^2 jelentése hidrogénatom, alkil-, acil-, halogén-alkil-, heteroalkil-, heterociklikus-alkil- vagy (alkilén)- $-C(O)-Z'$ csoport, ahol

Z' jelentése alkil-, halogén-alkil-, alkoxi-, halogén-alkoxi-, hidroxil-, amino- vagy egyszeresen vagy kétszeresen helyettesített aminocsoport; és

R^4 , R^5 és R^6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, acil-, halogén-alkil-, heteroalkil-, heterociklikus-alkil- vagy $-(alkilén)-C(O)-Z'$ csoport, ahol Z' jelentése alkil-, halogén-alkil-, alkoxi-, halogén-alkoxi-, hidroxil-, amino- vagy egyszeresen vagy kétszeresen helyettesített aminocsoport; vagy

A jelentése

(II) $-N(R^2)C(S)-$, $-N(R^2)C(O)N(R^3)-$, $-N(R^2)C(S)N(R^3)-$, $-N(R^2)SO_2-$, $-N(R^2)SO_2N(R^3)-$, $-N(R^2)C(O)O-$ vagy $-OC(O)N(R^3)-$ csoport, amikoris

B jelentése

(i) kötés;

(ii) 1-4 szénatomos alkiléncsoport, amelynek egyik szénatomja helyén adott esetben $-C(O)-$, $-N(R^4)-$, $-O-$, $-S(O)_n-$ (ahol n értéke 0, 1 vagy 2), $-NR^5C(O)-$ vagy $N(R^6)SO_2-$ csoport lehet jelen;

(iii) alkenilén-lánc; vagy

(iv) alkinilén-lánc; ahol

R^3 jelentése hidrogénatom, alkil-, acil-, halogén-alkil-, heteroalkil-, heterociklikus-alkil- vagy -(alkilén)-
-C(O)-Z' csoport, ahol Z' jelentése alkil-, halogén-alkil-, alkoxi-, halogén-alkoxi-, hidroxil-, amino- vagy egyszeresen vagy kétszeresen helyettesített aminocsoport; és

R^2 , R^4 , R^5 és R^6 jelentése a korábbiakban megadott]

és sóik CCR-3 antagonisták, és CCK-3 antagonistákkal kezelhető betegségek - pl. asztma - kezelésére alkalmazhatók. A példmálag

beleget a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre is.

37650

Képviselő: Dr. Tóth-Urbán László ügyvéd

Társképviselő: Dr. Jalsovszky Györgyné ügyvéd

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

165/1226

Pirrolidin-származékok, CCR-3 receptor antagonisták *és ezeket*
tartalmazó gyógyszerkészítmények

F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, CH-4070 Basel, 124 Grenzacherstraße, Svájc

Feltalálók:

ROGERS Daniel Harry	8567 Hydra Lane, San Diego, CA 92126
SAUNDERS John	5440 Caminico Exquisito, San Diego, CA 92130
WILLIAMS John Patrick	12066 Cassini Court, San Diego, CA 92131

Amerikai Egyesült Államok

Bejelentés napja: 1999. 11. 11.

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP99/08665

A nemzetközi közzététel száma: WO 00/31032

Elsőbbsége: 1998. 11. 20. 60/109.297 US

Találmányunk CCR-3 receptor antagonist pirrolidin-származékokra, az e vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményekre, e vegyületek előállítására és felhasználására vonatkozik.

A szövet eozinofília számos patológiai állapot (pl. asztma, rhinitis, ekcéma és parazita fertőzések) jellemző ismérve [lásd: Bousquet J. et al.: *N. Eng. J. Med.* 323, 1033-1039 (1990) és Kay A.B. és Corrigan C.J.: *Br. Med. Bull.* 48, 51-64 (1992)]. Asztma esetében az eozinofil felhalmozódás és aktiválódás a bronchiális epithélium károsodásával és konstriktor közvetítőkre adott hiperreakciókészséggel társul. Ismeretes, hogy kemokinek (pl. RANTES, eotaxin és MCP-3) az eozinofilekat aktiválják [lásd: Baggiolini M. és Dahinden C.A.: *Immunol. Today*, 15, 127-133 (1994); Rot A.M. et al.: *J. Exp. Med.*, 176, 1489-1495 (1992) és Ponath P.D. et al.: *J. Clin. Invest.*, Vol. 97, #3, 604-612 (1996)]. RANTES és MCP-3 más leukocita sejttípusok migrációját is előidézik; ezzel szemben az eotaxin az eozinofilekre kemotaktikusan szelektív [lásd: Griffith-Johnson D.A. et al.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 197, 1167 (1993) és Jose P.J. et al.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 207, 788 (1994)]. Eotaxin intradermális vagy intraperitoneális befecskendezése vagy aeroszol formában történő belélegeztetése esetén az adagolás helyén specifikus eozinofil felhalmozódást figyeltek meg [lásd: Griffith-Johnson D.A. et al.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 197, 1167 (1993); Jose P.J. et al.: *J. Exp. Med.*, 179, 881-887 (1994); Rothenberg M.E. et al.: *J. Exp. Med.*, 181, 1211 (1995) és Ponath P.D.: *J. Clin. Invest.*, Vol. 97, #3, 604-612 (1996)].

Eozinofilekkel kapcsolatos sok rendellenesség - beleértve az asztmát is - kezelésére glükokortikoidokat használtak [R.P. Schleimer et al.: *Am. Rev. Respir. Dis.*, 141, 559 (1990)]. Feltételezések sze-

rint ezeknél a betegségeknél a glükokortikoidok az IL-5, IL-3 által közvetített eozinofil túlélést gátolják. A glükokortikoidok hosszabb időn át történő alkalmazása azonban mellékhatásokhoz (pl. glaukoma, osteoporosis és a betegek növekedésének késleltetése) vezethet [lásd: Hanania N.A. et al.: *J. Allergy and Clin. Immunol.*, Vol. 96, 571-579 (1995) és Saha M.T. et al.: *Acta Paediatrica*, Vol. 86, #2, 138-142 (1997)]. Ezért az eozinofilekkel kapcsolatos betegségeknek a fenti nemkívánatos mellékhatások nélkül elvégezhető alternatív kezelések iránt mutatkozott igény.

A közelmúltban tett felismerés szerint a CCR-3 receptort azonosították mint azt a fő kemokin receptort, amelyet az eozinofilek az eotaxinra, RANTES-re és MCP-3-ra adott válaszhoz felhasználnak. Patkány- és egér pre- β limfoma vonalba transzfektált CCR-3-hoz kötött eotaxin, RANTES és MCP-3 e sejteknek eotaxinra, RANTES-re és MCP-3-ra adott kemotaktikus választ kölcsönöz [lásd: Ponath P.D. et al.: *J. Exp. Med.*, 183, 2437-2448 (1996)]. A CCR-3 az eozinofilek, T-sejtek (Th-2 altípus), bazofilek és hízó sejtek felületén fejeződik ki és az eotaxinra nagy mértékben szelektív. Vizsgálatok szerint az eozinofileknek anti-CCR-3 mAb-vel történő előkezelése az eotaxinnal, RANTES-sel és MCP-3-al szembeni eozinofil kemotaxist teljesen gátolja [lásd: Heath H. et al.: *J. Clin. Invest.*, Vol. 99, #2, 178-184 (1997)].

A CCR-3 receptor RANTES-t, MCP-3-t és eotaxint megkötő képességének gátlása és ezáltal az eozinofil újratermelés megakadályozása az eozinofilek által közvetített gyulladásos betegségek kezelésének hatékony módszere.

Találmányunk új pirrolidin-származékokra vonatkozik, amelyek az eotaxin CCR-3 receptorhoz történő kötődését gátolják és ezáltal eozin-

nofilek által előidézett betegségek (pl. asztma) kezelésére alkalmazhatók.

Találmányunk tárgya (I) általános képletű vegyületek

[mely képletben

Z jelentése $-N-$ vagy $-(N^+R)-X^-$, ahol

R jelentése alkil-, halogén-alkil-, aralkil-, hidroxil-alkil-, karboxil-alkil-, alkoxi-karbonil-alkil- vagy ciano-alkil-csoport; és

X^- jelentése gyógyászatilag alkalmas ellen-anion;

Ar^1 és Ar^2 jelentése egymástól függetlenül aril- vagy heteroaril-csoport;

Q jelentése egyenes- vagy elágazóláncú 1-3 szénatomos alkilén-csoport;

R^1 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport;

A jelentése

(I) $-N(R^2)C(O)-$ csoport, amikor is

B jelentése

(i) 1-4 szénatomos alkilén-csoport, amelynek egyik szénatomja helyén adott esetben $-C(O)-$, $-N(R^4)-$, $-O-$, $-S(O)_n-$ (ahol n értéke 0, 1 vagy 2), $-NR^5C(O)-$ vagy $-N(R^6)SO_2$ csoport lehet jelen; vagy

(ii) alkinilén-lánc; ahol

R^2 jelentése hidrogénatom, alkil-, acil-, halogén-alkil-, heteroalkil-, heterociklikus-alkil- vagy (alkilén)- $-C(O)-Z'$ csoport, ahol

Z' jelentése alkil-, halogén-alkil-, alkoxi-, halogén-alkoxi-, hidroxil-, amino- vagy egyszeresen vagy kétszeresen helyettesített aminocsoport; és

R^4 , R^5 és R^6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, acil-, halogén-alkil-, heteroalkil-, heterociklikus-alkil- vagy $-(\text{alkilén})-\text{C}(\text{O})-\text{Z}'$ csoport, ahol Z' jelentése alkil-, halogén-alkil-, alkoxi-, halogén-alkoxi-, hidroxil-, amino- vagy egyszeresen vagy kétszeresen helyettesített aminocsoport; vagy

A jelentése

(II) $-\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{S})-$, $-\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)-$, $-\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^3)-$, $-\text{N}(\text{R}^2)\text{SO}_2-$, $-\text{N}(\text{R}^2)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)-$, $-\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ vagy $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)-$ csoport, amikor is

B jelentése

(i) kötés;

(ii) 1-4 szénatomos alkiléncsoport, amelynek egyik szénatomja helyén adott esetben $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R}^4)-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})_n-$ (ahol n értéke 0, 1 vagy 2), $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})-$ vagy $\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2-$ csoport lehet jelen;

(iii) alkenilén-lánc; vagy

(iv) alkinilén-lánc; ahol

R^3 jelentése hidrogénatom, alkil-, acil-, halogén-alkil-, heteroalkil-, heterociklikus-alkil- vagy $-(\text{alkilén})-\text{C}(\text{O})-\text{Z}'$ csoport, ahol Z' jelentése alkil-, halogén-alkil-, alkoxi-, halogén-alkoxi-, hidroxil-, amino- vagy egyszeresen vagy kétszeresen helyettesített aminocsoport; és

R^2 , R^4 , R^5 és R^6 jelentése a korábbiakban megadott],

előgyógyszerek (prodrug), egyedi (különálló) izomerjeik, izomerkeverékeik és gyógyászatilag alkalmas sóik.

Találmányunk tárgya továbbá gyógyászati készítmények, amelyek hatékony mennyiségben valamely (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag alkalmas sóját és gyógyászatilag alkalmas excipienst tartalmaznak.

Találmányunk tárgya továbbá eljárás emlősök CCP-3 receptor antagonistával kezelhető betegségeinek kezelésére oly módon, hogy a kezelésre rászoruló emlősnek gyógyászatilag hatékony mennyiségben valamely (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag alkalmas sóját adunk be. A fenti eljárással kezelhető betegség állapotok közé tartozik pl. az asztma.

Találmányunk tárgya továbbá eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállítására.

A jelen szabadalmi leírásban és igénypontokban használt kifejezések értelmezése a következő, feltéve, hogy mást nem közlünk.

Az "alkilcsoport" kifejezésen lineáris telített egyértékű 1-6 szénatomos egyenesláncú szénhidrogén-csoportok vagy 3-6 szénatomos telített egyértékű elágazóláncú szénhidrogén-csoportok értendők (pl. metil-, etil-, propil-, 2-propil-, pentilcsoport és más hasonló csoportok).

Az "alkenilcsoport" kifejezés egyértékű egyenesláncú 2-6 szénatomos vagy egyértékű elágazóláncú 3-6 szénatomos, legalább egy kettőskötést tartalmazó szénhidrogén-csoportokra vonatkozik (pl. etenil-, propenilcsoport és más hasonló csoportok).

Az "alkilén-csoport" kifejezésen telített kétértékű egyenesláncú 1-6 szénatomos vagy telített kétértékű elágazóláncú 3-6 szénatomos szénhidrogén-csoportok értendők (pl. metilén-, etilén-, propilén-, 2-metil-propilén-, pentilén-csoport és más hasonló csoportok).



Az "alkeniléncsoport" kifejezés kétértékű egyenesláncú 2-6 szénatomos vagy kétértékű elágazóláncú 3-6 szénatomos, legalább egy kettőskötést tartalmazó szénhidrogén-csoportokra vonatkozik (pl. etenilén-, 2,4-pentadienilén-csoport és más hasonló csoportok).

Az "alkiniléncsoport" kifejezésen kétértékű egyenesláncú 2-6 szénatomos vagy kétértékű elágazóláncú 3-6 szénatomos, legalább egy hármaskötést tartalmazó szénhidrogén-csoportok értendők (pl. etinilén-, propinilén-csoport és más hasonló csoportok).

Az "acilcsoport" kifejezés $-C(O)R$ általános képletű csoportokra vonatkozik (ahol R jelentése alkil-, halogén-alkil-, adott esetben helyettesített fenil-, adott esetben helyettesített fenil-alkil-, adott esetben helyettesített heteroaralkil- vagy adott esetben helyettesített heteroaril-csoport, pl. acetil-, benzoil-, tenoilcsoport és más hasonló csoportok).

A "halogénatom" kifejezés fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomot, előnyösen fluor- vagy klóratomot jelent.

A "halogén-alkil-csoport" kifejezésen a fentiekben meghatározott, egy vagy több azonos vagy különböző halogénatommal helyettesített alkilcsoportok értendők (pl. $-CH_2Cl$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CCl_3$ és más hasonló csoportok).

A "cikloalkilcsoport" kifejezés telített egyértékű 3-6 gyűrűt tartalmazó gyűrűs szénhidrogén-csoportokra vonatkozik (pl. ciklopropil-, ciklohexil-csoport és más hasonló csoportok).

Az "egyszeresen helyettesített aminocsoport" kifejezésen $-NHR$ általános képletű csoportok értendők (ahol R jelentése alkil-, heteroaralkil-, halogén-alkil-, adott esetben helyettesített fenil- vagy adott esetben helyettesített heteroaril-csoport), pl. metil-amino-, (1-metil-etil)-amino-, fenil-amino-csoport és más hasonló csoportok.

A "kétszeresen helyettesített aminocsoport" kifejezés -NRR' általános képletű csoportokra vonatkozik (mely képletben R és R' jelentése egymástól függetlenül alkil-, heteroalkil-, halogén-alkil-, adott esetben helyettesített fenil- vagy adott esetben helyettesített heteroaril-csoport). A kétszeresen helyettesített aminocsoport - példálódzó, nem-korlátozó jelleggel - pl. dimetil-amino-, metil-etil-amino-, di-(1-metil-etil)-amino-csoport vagy más hasonló csoport lehet.

Az "arilcsoport" kifejezés egyértékű monociklikus vagy biciklikus 6-10 gyűrűatomot tartalmazó aromás szénhidrogén-csoportokra vonatkozik. Az arilgyűrű adott esetben egy vagy több, előnyösen egy, két vagy három, azonos vagy különböző alábbi helyettesítőt vagy helyettesítőket hordozhat: alkil-, halogén-alkil-, alkil-tio-, heteroalkil-, alkoxi-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, alkenilcsoport, halogénatom, ciano-, nitro-, adott esetben helyettesített fenil-, adott esetben helyettesített fenil-alkil-, adott esetben helyettesített heteroaril-, adott esetben helyettesített heteroaralkil-, amino-, egyszeresen helyettesített amino-, kétszeresen helyettesített amino-, hidroxil-amino-csoport, -OR (ahol R jelentése hidrogénatom, halogén-alkil-, adott esetben helyettesített fenil-, adott esetben helyettesített fenil-alkil-, adott esetben helyettesített heteroaril- vagy adott esetben helyettesített heteroaralkil-csoport), -S(O)_nR (ahol n értéke 0-2 és R jelentése alkil-, halogén-alkil-, adott esetben helyettesített fenil-, adott esetben helyettesített fenil-alkil-, adott esetben helyettesített heteroaril-, adott esetben helyettesített heteroaralkil-, amino-, egyszeresen vagy kétszeresen helyettesített aminocsoport), -NRC(O)R' (ahol R jelentése hidrogénatom vagy alkil-csoport és R' jelentése hidrogénatom, alkil-, heteroalkil-, halogén-

-alkil-, adott esetben helyettesített fenil-, vagy egyszeresen vagy kétszeresen helyettesített aminocsoport), $-NRSO_2R'$ (ahol R jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport és R' jelentése alkil-, amino-, egyszeresen vagy kétszeresen helyettesített aminocsoport), $-C(O)R$ (ahol R jelentése hidrogénatom, alkil-, halogén-alkil-, adott esetben helyettesített fenil- vagy adott esetben helyettesített heteroaril-csoport), $-COOR$ (ahol R jelentése hidrogénatom, alkil-, adott esetben helyettesített fenil-, adott esetben helyettesített fenil-alkil-, adott esetben helyettesített heteroaril- vagy adott esetben helyettesített heteroaralkil-csoport), $-(alkilén)-COOR$ (ahol R jelentése hidrogénatom, alkil-, adott esetben helyettesített fenil-, adott esetben helyettesített fenil-alkil-, adott esetben helyettesített heteroaril- vagy adott esetben helyettesített heteroaralkil-csoport), alkiléndioxi-, oxi-C2-C3-alkilén-, $-CONR'R''$ vagy $(alkilén)-CONR'R''$ csoport (ahol R' és R'' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, halogén-alkil-, adott esetben helyettesített fenil-, adott esetben helyettesített fenil-alkil-, adott esetben helyettesített heteroaril- vagy adott esetben helyettesített heteroaralkil-csoport). Az "arilcsoport" különösen előnyös képviselői - nem-korlátozó jelleggel - az alábbiak: fenil-, 1-naftil-, 2-naftil-csoport és származékaik.

Az "alkiléndioxi-csoport" kifejezésen a fenil-gyűrű két szomszédos szénatomjához kapcsolódó, $-[O-(CH_2)_n-O-]$ általános képletű kétértékű csoportok értendők (ahol n értéke 1 vagy 2), pl. metiléndioxi-fenil- vagy etiléndioxi-fenil-csoport.

Az "oxi-C2-C3-alkilén-csoport" kifejezés a fenil-gyűrű két szomszédos szénatomjához kapcsolódó kétértékű $-[O-(CH_2)_n-]$ képletű csoportokra vonatkozik (ahol n értéke 2 vagy 3), pl. oxietilén- vagy

oxipropilén-csoport. Az oxi-C2-C3-alkilén-fenil-csoport pl. 2,3-dihidrobenzofuranil-csoport lehet.

Az "adott esetben helyettesített fenilcsoport" kifejezésen adott esetben egy, két vagy három azonos vagy különböző alábbi helyettesítőt hordozó fenilcsoportok értendők: alkil-, halogén-alkil-, halogén-, nitro-, ciano-, -OR (ahol R jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport), -NRR' (ahol R és R' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport), -COOR (ahol R jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport) vagy -CONR'R'' (ahol R' és R'' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport).

A "heteroaril-csoport" kifejezés egyértékű, monociklikus vagy biciklikus, 5-10 gyűrűatomot tartalmazó aromás csoportokra vonatkozik, amelyek egy, két vagy három nitrogén-, oxigén- és/vagy kén-heteroatomot és a többi gyűrűtag helyén szénatomokat tartalmaznak. Az aromás gyűrű adott esetben fenil-gyűrűvel vagy adott esetben helyettesített heteroaril-gyűrűvel kondenzálva lehet és adott esetben egy vagy több, előnyösen egy vagy két, azonos vagy különböző alábbi helyettesítőt hordozhat: alkil-, halogén-alkil-, heteroalkil-, alkoxi-, halogén-, ciano-, nitro-, aril-, adott esetben helyettesített heteroaril-, amino-, egyszeresen vagy kétszeresen helyettesített amino-, hidroxil-amino-, -OR (ahol R jelentése hidrogénatom, halogén-alkil- vagy adott esetben helyettesített fenilcsoport), -S(O)_nR (ahol n értéke 0-2 és R jelentése alkil-, halogén-alkil-, adott esetben helyettesített fenil-, amino-, egyszeresen vagy kétszeresen helyettesített aminocsoport), -C(O)R (ahol R jelentése hidrogénatom, alkil-, halogén-alkil- vagy adott esetben helyettesített fenilcsoport), -COOR (ahol R jelentése hidrogénatom, alkil- vagy adott esetben helyettesített fenilcsoport), -(alkilén)-COOR (ahol R jelentése hidrogénatom,

alkil- vagy adott esetben helyettesített fenilcsoport), metiléndi-oxi-, 1,2-etiléndioxi-, -CONR'R' vagy -(alkilén)-CONR'R' (ahol R' és R'' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, halogén-alkil- vagy adott esetben helyettesített fenilcsoport). A "heteroaril-csoport" kifejezés nem-korlátozó jelleggel pl. valamely alábbi csoportot jelenthet: piridil-, pirrolil-, tiofenil-, pirazolil-, tiazolil-, imidazolil-, pirimidinil-, tiadiazolil-, indolil-, karbazolil-, azaindolil-, benzofuranil-, benzimidazolil-, benzotiazolil-, kinoxalinil-, benzotriazolil-, benzizoxazolil-, purinil-, kinolinil-, izokinolinil-, benzopiranil-, 9H-1,3,4,9-tetraazafluorenil-csoport és származékaik.

Az "adott esetben helyettesített heteroaril-csoport" kifejezésen piridil-, pirrolil-, tiofenil-, pirazolil-, tiazolil-, imidazolil-, pirimidinil-, tiadiazolil-, indolil-, karbazolil-, azaindolil-, benzofuranil-, benzimidazolil-, benzotiazolil-, kinoxalinil-, benzotriazolil-, benzizoxazolil-, purinil-, kinolinil-, izokinolinil-, benzopiranil-, 9H-1,3,4,9-tetraazafluorenil-gyűrű értendő, amely adott esetben egy, két vagy három, azonos vagy különböző alkil-, halogén-alkil-, halogén-, nitro-, ciano-, -OR (ahol R jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport), -NRR' (ahol R és R' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport), -COOR (ahol R jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport) vagy -CONR'R' (ahol R' és R'' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport) helyettesítőt hordozhat.

A "heterociklikus csoport" vagy "heterociklus" kifejezésen telített vagy telítetlen, 3-8 gyűrűatomot tartalmazó gyűrűs csoportok értendők, amelyekben egy vagy két gyűrűatom helyén nitrogénatom, oxigénatom vagy S(O)_n atom van jelen (ahol n értéke 0-2) és a többi

gyűrűatom szénatom, mimellett egy vagy két szénatom helyén adott esetben karbonilcsoport lehet jelen. A heterociklikus gyűrű adott esetben egy, két vagy három, azonos vagy különböző alábbi helyettesítőt hordozhat: alkil-, halogén-alkil-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, aril-, aralkil-, heteroaril-, heteroaralkil-, halogén-, ciano-, acil-, acil-amino-, amino-, egyszeresen helyettesített amino-, kétszeresen helyettesített amino-, $-COOR$ (ahol R jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport), $-XR$ (ahol X jelentése oxigénatom vagy $S(O)_n$ atom, ahol n értéke 0-2 és R jelentése hidrogénatom, alkil-, halogén-alkil-, cikloalkil-, aralkil-, aril-, heteroaril- vagy heteroaralkil-csoport) vagy $-CONR'R''$ (ahol R' és R'' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport). A "heterociklusok" előnyös képviselői - nem-korlátozó jelleggel - az alábbiak: tetrahidropiridin-, piperidino-, piperazino-, pirrolidino-csoport és más hasonló csoportok).

A "heteroalkil-csoport" kifejezésen nitrogén-, oxigén- vagy $S(O)_n$ (ahol n értéke 0-2) heteroatomot tartalmazó, a korábbiakban meghatározott alkil-, cikloalkil- vagy cikloalkil-alkil-csoportok értendők. A heteroatom előnyösen pl. valamely alábbi atom lehet:
 $-NR^aR^b$, $-OR^a$ vagy $-S(O)_nR^c$ (ahol

n értéke 0-2;

R^a jelentése hidrogénatom, alkil-, halogén-alkil-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, adott esetben helyettesített fenil-, adott esetben helyettesített fenil-alkil-, adott esetben helyettesített heteroaril-csoport, vagy $-COR$ (ahol R jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport);

R^b jelentése hidrogénatom, alkilcsoport, $-SO_2R$ (ahol R jelentése

alkil- vagy hidroxil-alkil-csoport), $-\text{SO}_2\text{NRR}'$ (ahol R és R' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport), $-\text{CONR}'\text{R}''$ (ahol R' és R'' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport); és

R^{C} jelentése hidrogénatom, alkil-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, adott esetben helyettesített fenil-, adott esetben helyettesített heteroaril-, amino-, egyszeresen helyettesített amino- vagy kétszeresen helyettesített aminocsoport).

A "heteroalkil-csoportok" előnyös képviselői - nem-korlátozó jelleggel - az alábbiak: 2-metoxi-etil-, 2-hidroxil-etil-, 2-amino-etil-, 2-(dimetil-amino)-etil-, benziloxi-metil-, tiofen-2-il-tio-metil-csoport és más hasonló csoportok.

A "hidroxil-alkil-csoport" kifejezés egyértékű egyenesláncú 2-6 szénatomos vagy egyértékű elágazóláncú 3-6 szénatomos szénhidrogén-csoportokra vonatkozik, amelyek egy vagy két hidroxilcsoporttal helyettesítve vannak, mimellett két hidroxilcsoport nem kapcsolódhat ugyanazon szénatomhoz. A hidroxil-alkil-csoportok előnyös képviselői - nem-korlátozó jelleggel - az alábbiak: 2-hidroxil-etil-, 2-hidroxil-propil-, 3-hidroxil-propil-, 1-(hidroxil-metil)-2-metil-propil-, 2-hidroxil-butil-, 3-hidroxil-butil-, 4-hidroxil-butil-, 2,3-dihidroxil-propil-, 1-(hidroxil-metil)-2-hidroxil-etil-, 2,3-dihidroxil-butil-, 3,4-dihidroxil-butil- és 2-(hidroxil-metil)-3-hidroxil-propil-csoport; különösen előnyösen 2-hidroxil-etil-, 2,3-dihidroxil-propil- és 1-(hidroxil-metil)-2-hidroxil-etil-csoport.

A "cikloalkil-alkil-csoport" kifejezés $-\text{R}^{\text{a}}-\text{R}^{\text{b}}$ általános képletű csoportokra vonatkozik (ahol R^{a} jelentése a fentiekben meghatározott alkilén-csoport és R^{b} jelentése a fentiekben meghatározott cikloalkilcsoport (pl. ciklopropil-metil-, ciklohexil-propil-, 3-ciklohexil-

-2-metil-propil-csoport és más hasonló csoportok).

Az "aralkil-csoport" kifejezésen $-R^a R^b$ általános képletű csoportok értendők (ahol R^a jelentése a fentiekben meghatározott alkilén-csoport és R^b jelentése a fentiekben meghatározott arilcsoport), pl. benzil-, fenil-etil-, 3-(3-klór-fenil)-2-metil-pentil-csoport és más hasonló csoportok.

Az "alkoxi-csoport" vagy "halogén-alkoxi-csoport" kifejezés $-OR$ általános képletű csoportokra vonatkozik (ahol R jelentése a fentiekben meghatározott alkil- vagy halogén-alkil-csoport), pl. metoxicsoport és más hasonló csoportok.

Az "adott esetben" kifejezés azt jelenti, hogy a megjelölt esemény vagy körülmény vagy bekövetkezik vagy nem következik be. Így pl. az "adott esetben alkilcsoporttal egyszeresen vagy kétszeresen helyettesített heterociklikus csoport" kifejezés a helyettesítetlen, egy alkilcsoporttal helyettesített és két alkilcsoporttal helyettesített heterociklikus csoportokat egyaránt magában foglalja.

Az "amino-védőcsoport" kifejezésen a nitrogénatomot a szintézis alatt a nem-kívánatos reakciók lejátszódásával szemben megvédő szerves csoportok értendők, pl. benzil-, benziloxikarbonil- (CBZ), terciér butoxikarbonil- (BOC), trifluor-acetil-csoport és más hasonló csoportok.

Az azonos összegképletű, azonban egymástól az atomok kapcsolódásának jellegében vagy szekvenciájában, vagy az atomok térbeli elrendezésében eltérő vegyületeket "izomereknek" nevezzük. Az atomok térbeli elrendezésében különböző vegyületeket "sztereoizomereknek" nevezzük. A nem-tükörképi sztereoizomereket "diasztereomereknek" nevezzük, míg az egymással fedésbe nem hozható tükörképi izomerek az "enantiomerek". Az aszimmetriás centrumot tartalmazó vegyületek ese-

tében (pl. ha egy szénatomhoz négy különböző csoport kapcsolódik) enantiomer-pár képződése lehetséges. Az enantiomerek az aszimmetria centrum abszolút konfigurációjával jellemezhetők és a Cann és Prolog szabályok szerint mint R- és S-izomerek írhatók le. Az enantiomerek továbbá a poláros fény síkjának elforgatási iránya alapján jobbraforgató vagy balraforgató izomereknek [azaz (+)- vagy (-)-izomer] tekinthetők. A királis vegyületek különálló (egyedi) enantiomerek vagy keverékek alakjában lehetnek jelen. Az enantiomereket azonos mennyiségben tartalmazó keveréket "racém keveréknek" nevezzük.

A találmány szerinti vegyületek egy vagy több aszimmetriacentrumot tartalmazhatnak; ezek a vegyületek egyedi (különálló) (R)- vagy (S)-sztereoizomerek vagy keverékek alakjában állíthatók elő. Így pl. az R^1 helyén alkilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületekben az R^1 alkilcsoportot hordozó szénatom aszimmetriacentrum és ezek a vegyületek (R)- vagy (S)-sztereoizomer alakjában lehetnek jelen. A jelen szabadalmi leírásban és az igénypontokban a vegyületek megjelölése és elnevezése mindkét enantiomert és keverékeiket (racém vagy más keverékek) magában foglalja, feltéve, hogy mást nem közlünk. A sztereoizomerek sztereokémiájának meghatározása és elválasztásuk az irodalomból ismert [lásd: "Advanced Organic Chemistry", 4. fejezet, 4. kiadás, J. March, John Wiley and Sons, New York (1992)].

A "gyógyászati lag alkalmas excipiens" kifejezés a gyógyászati készítmények előállításánál felhasználható, általában biztonságos, nem-toxikus, biológiai és más szempontból megfelelő, a humán- és állatgyógyászatban egyaránt felhasználható excipiensekre vonatkozik. A jelen szabadalmi leírásban és az igénypontokban használt "gyógyászati lag alkalmas excipiens" kifejezésen egy vagy több excipiens egyaránt értendő.

A "gyógyászatiilag alkalmas ellen-ion" kifejezés a hozzákapcsolódó alapvegyületével ellentétes töltésű, gyógyászatiilag alkalmas ionokra vonatkozik. Ezek közül példálódzó, nem-korlátozó jelleggel a klorid-, bromid-, jodid-, metánszulfonát-, p-tolilszulfonát-, trifluor-acetát-, acetát-iont és hasonló ionokat említjük meg.

A "gyógyászatiilag alkalmas só" kifejezésen az alap-vegyület kívánt gyógyászati farmakológiai aktivitásával rendelkező, gyógyászatiilag alkalmas sóik értendők. Az alábbi sók tartoznak ebbe a kategóriába:

1) Szervetlen savakkal (pl. sósav, hidrogén-bromid, kénsav, salétromsav, foszforsav és más hasonló savak) vagy szerves savakkal (pl. ecetsav, propionsav, hexánsav, ciklopentán-propionsav, glikolsav, piroszőlősav, tejsav, malonsav, borostyánkősav, almasav, maleinsav, fumársav, borkősav, citromsav, benzoeshav, 3-(4-hidroxibenzoil)-benzoeshav, fahéjsav, mandulasav, metánszulfonsav, etánszulfonsav, 1,2-etándiszulfonsav, 2-hidroxietánszulfonsav, benzolszulfonsav, 4-klórbenzolszulfonsav, 2-naftalinszulfonsav, 4-toluolszulfonsav, kámforszulfonsav, 4-metil-biciklo[2.2.2]okt-2-én-1-karbonsav, glükheptánsav, 4,4'-metilén-bisz-(3-hidroxiet-2-én-1-karbonsav), 3-fenilpropionsav, trimetil-ecetsav, tercier butil-ecetsav, laurilkénsav, glükonsav, glutaminsav, hidroxinaftoesav, szalicilsav, sztearinsav, mukonsav és más hasonló savak) képezett savaddíciós sók.

2) Savas protont tartalmazó (I) általános képletű vegyületek esetében fém-ionokkal (pl. alkálifém-ionok, alkáliföldfém-ionok vagy alumínium-ionok) vagy szerves bázisokkal (pl. etanol-amin, dietanol-amin, trietanol-amin, tromethamine, N-metil-glukamin és más hasonló bázisok) képezett sók.

A "kilépő csoport" kifejezés a szintetikus szerves kémiában szokásos módon nukleofilekkel lecserélhető atomokra vagy csoportokra vonatkozik (pl. halogénatomok, alkánszulfoniloxi-, arilszulfoniloxi-, észter- vagy aminocsoportok, mint pl. klór-, bróm-, jódatom, meziloxi-, toziloxi-, trifluor-szulfoniloxi-, metoxi-, N,O-dimetil-hidroxil-amino-csoport és más hasonló csoportok).

Az "előgyógyszer" (prodrug) kifejezésen olyan vegyületeket értünk, amelyekből az (I) általános képletű vegyület az emlős szervezetben beadagolás után in vivo felszabadul. Az (I) általános képletű vegyületek előgyógyszereit oly módon állítjuk elő, hogy az (I) általános képletű vegyületben levő funkcionális csoportokat úgy módosítjuk, hogy a módosító csoport in vivo lehasadása után az (I) általános képletű vegyület felszabadul. Az (I) általános képletű vegyületek előgyógyszereiben egy hidroxil-, szulfidridril- vagy aminocsoporthoz olyan csoport kapcsolódik, amelynek in vivo lehasítása után ismét szabad hidroxil-, szulfhidril-, illetve aminocsoport alakul ki. Az (I) általános képletű vegyületek előgyógyszerei közül példálódzó, nem-korlátozó jelleggel a funkcionális hidroxilcsoportokon képezett észtereket (pl. acetát-, formiát- vagy benzoát-származékok) és karbamátokat (pl. N,N-dimetil-amino-karbonil-csoport) említjük meg.

A "kezelünk" vagy "kezelés" kifejezés értelmezése a következő:

1) Valamely betegség megelőzése, azaz a betegség veszélyének kitétt, azonban a betegség tüneteit még nem mutató emlősön a betegség klinikai tünetei kifejlődésének megakadályozása.

2) Egy betegség gátlása, azaz a betegség vagy klinikai tünetei megállítása vagy csökkentése.

3) Egy betegség enyhítése, azaz a betegség vagy klinikai tünetei visszafejlesztése.

A "gyógyászatiilag hatékony mennyiség" kifejezésen az (I) általános képletű vegyület azon mennyiségét értjük, amely az emlősnek beadva a betegség kezeléséhez elegendő. A "gyógyászatiilag hatékony mennyiség" a hatóanyagtól, a betegség jellegétől, a betegség súlyosságától, a beteg korától, testtömegétől stb. függ.

A jelen szabadalmi leírásban használt nomenklatura a IUPAC ajánlásokon alapul.

A pirrolidin-gyűrű számozását az (IA) képletben tüntetjük fel.

A találmány szerinti vegyületek elnevezését az alábbi példák mutatjuk be.

Z helyén -N- atomot, Ar^1 helyén 3,4-diklór-fenil-csoportot, Q helyén $-CH_2-$ csoportot, R^1 helyén hidrogénatomot, A helyén $-NHCO-$ csoportot, B helyén $-(CH_2)_2-$ csoportot és Ar^2 helyén 5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyület elnevezése: N-[1-(3,4-diklór-benzil)-pirrolidin-3-il-metil]-3-[5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il]-propionamid.

Z helyén -N- atomot, Ar^1 helyén 3,4-diklór-fenil-csoportot, Q helyén $-CH_2-$ csoportot, R^1 helyén hidrogénatomot, A helyén $-NHCO-$ csoportot, B helyén $-CH_2S-$ csoportot és Ar^2 helyén 5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyület elnevezése: N-[1-(3,4-diklór-benzil)-pirrolidin-3-il-metil]-2-[5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il-szulfanil]-acetamid.

Z helyén -N- atomot, Ar^1 helyén 3,4-diklór-fenil-csoportot, Q helyén $-CH_2-$ csoportot, R^1 helyén hidrogénatomot, A helyén $-NHCO-$ csoportot, B helyén $-CH_2O-$ csoportot és Ar^2 helyén 5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyület elnevezése: N-[1-(3,4-diklór-benzil)-pirrolidin-3-il-metil]-2-[5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il-oxi]-acetamid.

Z helyén -N- atomot, Ar^1 helyén 3,4-diklór-fenil-csoportot, Q helyén $-CH_2-$ csoportot, R^1 helyén hidrogénatomot, A helyén -NHCO- csoportot, B helyén $-CH_2N-$ csoportot és Ar^2 helyén 5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyület elnevezése: N-[1-(3,4-diklór-benzil)-pirrolidin-3-il-metil]-2-[5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il-amino]-acetamid.

Z helyén -N- atomot, Ar^1 helyén 3,4-metiléndioxi-fenil-csoportot, Q helyén $-CH_2-$ csoportot, R^1 helyén hidrogénatomot, A helyén -NHCO- csoportot, B helyén $-CH_2S-$ csoportot és Ar^2 helyén 5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyület elnevezése: N-[1-(3,4-metiléndioxi-benzil)-pirrolidin-3-il-metil]-2-[5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il-szulfanil]-acetamid.

Z helyén -N- atomot, Ar^1 helyén 3,4-diklór-fenil-csoportot, Q helyén $-CH_2-$ csoportot, R^1 helyén hidrogénatomot, A helyén -NHCO- csoportot, B helyén $-CH_2-$ csoportot és Ar^2 helyén 4-metoxi-fenil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyület elnevezése: N-[1-(3,4-diklór-benzil)-pirrolidin-3-il-metil]-2-(4-metoxi-fenil)-acetamid.

Z helyén -N- atomot, Ar^1 helyén 3,4-diklór-fenil-csoportot, Q helyén $-CH_2-$ csoportot, R^1 helyén hidrogénatomot, A helyén -NHCONH- csoportot, B helyén kémiai kötést és Ar^2 helyén 4-metoxi-fenil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyület elnevezése: N-[1-(3,4-diklór-benzil-pirrolidin-3-il-metil)-3-(4-metoxi-fenil)-karbamid.

Az (I) általános képletű vegyületek előnyös képviselőit az alábbi Táblázatokban tüntetjük fel:

I. Z helyén -N- atomot, R¹ helyén hidrogénatomot és A helyén -NHCO- csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek [azaz az (IB) általános képletű vegyületek]

Vegyület sor-száma	Ar ¹	Q	B	Ar ²	Tömeg-spektrum m/e
1.	2,3-diklór-fenil	CH ₂	CH ₂ S	5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il	519
2.	3,4-metiléndioxi-fenil	CH ₂	CH ₂ S	5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il.HCl	493
3.	2,3-diklór-fenil	CH ₂	(CH ₂) ₂	5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il	500
4.	3,4-diklór-fenil	CH ₂	CH ₂ S	5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il	519
5.	2,3-diklór-fenil	CH ₂	CH ₂ S	5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il.HCl	
6.	2,3-diklór-fenil	CH ₂	(CH ₂) ₂	5-(4-dimetil-amino-fenil)-pirimidin-2-il	514
7.	2,3-diklór-fenil	CH ₂	(CH ₂) ₂	5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il	499
8.	3,4-metiléndioxi-fenil	CH ₂	CH ₂ S	5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il	494
9.	2,3-diklór-fenil	CH ₂	CH ₂ O	5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il	502
10.	3,4-metiléndioxi-fenil	CH ₂	(CH ₂) ₂	5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il	476
11.	3-klór-fenil	CH ₂	(CH ₂) ₂	5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il	466
12.	3,4-diklór-fenil	CH ₂	CH ₂ S	9H-1,3,4,9-tetraaza-fluoren-2-il.TFA	501
13.	3,4-metiléndioxi-fenil	CH ₂	CH ₂ S	5-fenil-pirimidin-2-il	464
14.	3,4-diklór-fenil	CH ₂	(CH ₂) ₂	5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il	500
15.	3,4-diklór-fenil	CH ₂	CH ₂ NHSO ₂	fenil.TFA	
16.	2,3-diklór-fenil	CH ₂	CH ₂ O	5-(4-metil-tio-fenil)-pirimidin-2-il	518
17.	3-klór-fenil	CH ₂	CH ₂ S	5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il	484
18.	3,4-diklór-fenil	CH ₂	CH ₂ S	5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il	519



Vegyület sor-száma	Ar ¹	Q	B	Ar ²	Tömeg-spektrum m/e
19.	2,3-diklór-fenil	CH ₂	CH ₂ O	5-benzofurán-2-il-pirimidin-2-il	512
20.	2,3-diklór-fenil	CH ₂	CH ₂ S	5-fenil-pirimidin-2-il	489
21.	3,4-metiléndioxi-fenil	CH ₂	CH ₂ O	5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il	477
22.	2,3-metiléndioxi-fenil	CH ₂	CH ₂ S	5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il	494
23.	3,4-diklór-fenil	CH ₂	CH ₂ O	5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il	502
24.	3-klór-fenil	CH ₂	(CH ₂) ₂	5-(4-dimetil-amino-fenil)-pirimidin-2-il	479
25.	2,3-diklór-fenil	CH ₂	CH ₂ S	5-(4-metil-fenil)-pirimidin-2-il	503
26.	3,4-diklór-fenil	CH ₂	CH ₂ S	5-fenil-pirimidin-2-il	
27.	3,4-diklór-fenil	CH ₂	(CH ₂) ₂	5-(4-dimetil-amino-fenil)-pirimidin-2-il	514
28.	2,3-diklór-fenil	CH ₂	CH ₂ O	5-(4-metil-fenil)-pirimidin-2-il	486
29.	3,4-metiléndioxi-fenil	CH ₂	CH ₂ S	5-fenil-pirimidin-2-il	464
30.	2,3-diklór-fenil	CH ₂	CH ₂ O	5-(4-fluor-fenil)-pirimidin-2-il	490
31.	3-klór-fenil	CH ₂	CH ₂ S	5-fenil-pirimidin-2-il	454
32.	2,3-diklór-fenil	CH ₂	CH ₂ S	5-fenil-pirimidin-2-il	489
33.	3,4-metiléndioxi-fenil	CH ₂	CH ₂ O	5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il	477
34.	3,4-metiléndioxi-fenil	CH ₂	CH ₂ S	5-(4-klór-fenil)-pirimidin-2-il	498
35.	naft-2-il	CH ₂	(CH ₂) ₂	5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il	482
36.	2,3-diklór-fenil	CH ₂	CH ₂ O	5-(4-vinil-fenil)-pirimidin-2-il	498
37.	2,3-diklór-fenil	CH ₂	CH ₂ S	5-(4-klór-fenil)-pirimidin-2-il	523
38.	3,4-metiléndioxi-fenil	CH ₂	(CH ₂) ₂	5-(4-metil-fenil)-pirimidin-2-il	478
39.	2,3-diklór-fenil	CH ₂	(CH ₂) ₂	5-(4-metil-fenil)-pirimidin-2-il	484
40.	2,3-diklór-fenil	CH ₂	CH ₂ N	5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il	
41.	2,3-diklór-fenil	CH ₂	(CH ₂) ₂	1-(4-aminosulfonil-fenil)pirazol-4-il	537



Vegyület sor-száma	Ar ¹	Q	B	Ar ²	Tömeg-spektrum m/e
42.	3,4-diklór-fenil	CH ₂	CH ₂ S	pirimidin-2-il.HCl	
43.	3,4-diklór-fenil	CH ₂	CH ₂ S	piridin-4-il.TFA	410
44.	3,4-diklór-fenil	CH ₂	CH ₂ S	4-amino-5-(3-klór-fenil)-pirimidin-2-il	536
45.	3,4-diklór-fenil	CH ₂	CH ₂ S	kinoxalin-2-il	461
46.	3,4-metiléndioxi-fenil	CH ₂	CH ₂ O	5-(4-metil-tio-fenil)-pirimidin-2-il	493
47.	3,4-diklór-fenil	CH ₂	CH ₂ S	naft-2-il.TFA	459
48.	3,4-diklór-fenil	CH ₂	CH ₂	1-fenil-5-metil-pirazol-4-il.TFA	457
49.	3,4-metiléndioxi-fenil	CH ₂	(CH ₂) ₂	5-(2-metil-fenil)-pirimidin-2-il	460
50.	naft-2-il	CH ₂	(CH ₂) ₂	5-(2-metil-fenil)-pirimidin-2-il	466
51.	2,3-diklór-fenil	CH ₂	(CH ₂) ₂	1-(4-metil-fenil)-pirazol-4-il	537
52.	3,4-diklór-fenil	CH ₂	(CH ₂) ₂	2-bróm-4,5-dimetoxi-fenil.TFA	383
53.	3,4-diklór-fenil	CH ₂	CH ₂	tiofen-3-il.TFA	
54.	3,4-metiléndioxi-fenil	CH ₂	CH ₂ O	5-(benzofurán-2-il)-pirimidin-2-il	487
55.	3,4-diklór-fenil	CH ₂	CH ₂ S	4-metil-pirimidin-2-il.TFA	425
56.	3,4-diklór-fenil	CH ₂	CH ₂ S	4-amino-fenil.TFA	
57.	2,3-diklór-fenil	CH ₂	(CH ₂) ₂	1-[4-(2-propil-fenil)]-pirazol-4-il	461
58.	6-klór-3,4-metiléndioxi-fenil	CH ₂	CH ₂ O	5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il	528
59.	3,4-diklór-fenil	CH ₂	CH ₂ O	4-benziloxi-fenil.TFA	499
60.	3,4-diklór-fenil	CH ₂	(CH ₂) ₃ CO	tiofen-2-il.TFA	439
61.	3,4-diklór-fenil	CH ₂	(CH ₂) ₂	1-benzil-pirazol-4-il	452
62.	3,4-diklór-fenil	CH ₂	CH ₂ O	4-acetil-fenil.TFA	435
63.	3,4-diklór-fenil	CH ₂	(CH ₂) ₂	3-hidroxi-fenil.TFA	407
64.	3,4-diklór-fenil	CH ₂	CH ₂	3-(tiofen-2-il)-pirazol-1-il	449

Vegyület sor-száma	Ar ¹	Q	B	Ar ²	Tömeg-spektrum m/e
65.	3,4-diklór-fenil	CH ₂	(CH ₂) ₃	3,4-dimetoxi-fenil.TFA	465
66.	3,4-diklór-fenil	CH ₂	CH ₂	5,6-dimetil-benzimidazol-1-il.TFA	445
67.	3,4-diklór-fenil	CH ₂	CH ₂ S	5-(trifluor-metil)-piridin-2-il	
68.	3,4-diklór-fenil	CH ₂	(CH ₂) ₃ O	4-klór-3-metil-fenil.TFA	
69.	3,4-diklór-fenil	CH ₂	(CH ₂) ₂ CO	naft-1-il.TFA	469
70.	4-fluor-3-metoxi-fenil	CH ₂	CH ₂ O	5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il	481
71.	2,3-diklór-fenil	CH ₂	(CH ₂) ₂	1-(2,6-dimetil-pirimidin-4-il)-pirazol-4-il	488
72.	3,4-diklór-fenil	CH ₂	(CH ₂) ₃ O	2,4-diklór-fenil.TFA	490
73.	3,4-diklór-fenil	CH ₂	CH ₂ S	4,6-dimetoxi-5-fenil-pirimidin-2-il	519
74.	3,4-diklór-fenil	(CH ₂) ₃	CH ₂ S	5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il	546
75.	3,4-diklór-fenil	CH ₂	CH ₂	indol-1-il.TFA	416
76.	3,4-diklór-fenil	CH ₂	CH ₂ S	2-(piridin-2-il)-4-(trifluor-metil)-pirimidin-6-il.TFA	556
77.	3,4-diklór-fenil	CH ₂	CH ₂ N(CH ₃)CO	fenil	
78.	3,4-diklór-fenil	CH ₂	(CH ₂) ₂ CO	4-metoxi-naft-1-il.TFA	
79.	3,4-diklór-fenil	CH ₂	CH ₂ O	4-hidroximetil-fenil.TFA	423
80.	3,4-etiléndioxi-fenil	CH ₂	CH ₂ S	5-(4-metil-fenil)-pirimidin-2-il	492
81.	3,4-diklór-fenil	CH ₂	CH ₂ SO ₂	4-metil-fenil.TFA	455
82.	3,4-diklór-fenil	CH ₂	(CH ₂) ₂	1-(kinoxalin-2-il)-pirazol-4-il	510
83.	3,4-diklór-fenil	CH ₃	CH ₂ S	5-(4-klór-fenil)-pirimidin-4-il	
84.	3,4-diklór-fenil	CH ₂	(CH ₂) ₂ CO	4-metilszulfonil-fenil.TFA	497
85.	3,4-diklór-fenil	CH ₂	(CH ₂) ₂ CO	3,6-dimetoxi-naft-2-il.TFA	529
86.	3,4-diklór-fenil	CH ₂	CH(CH ₃)O	1-acetil-naft-2-il.TFA	499



Vegyület sor-száma	Ar ¹	Q	B	Ar ²	Tömegspektrum m/e
87.	2,3-diklór-fenil	CH ₂	CH ₂	3-(2,5-difluor-4-klór-fenil-karbonil-amino)-fenil	
88.	2,3-diklór-fenil	CH ₂	CH ₂	3-(2,3,4,5-tetrafluor-fenil-karbonil-amino)-fenil	
89.	2,3-diklór-fenil	CH ₂	CH ₂	3-(acetyl-amino)-fenil	
90.	2,3-diklór-fenil	CH ₂	CH ₂	3-fluor-4-hidroxi-fenil	411
91.	3,4-metiléndioxi-fenil	CH ₂	CH ₂	3-(2,4-dimetoxi-fenil-karbonil-amino)-fenil	
92.	3,4-diklór-fenil	CH ₂	CH ₂	4-metilszulfonil-fenil	
93.	3,4-diklór-fenil	CH ₂	*CH(CH ₃) * = (R) sztereo-kémia	6-metoxi-naft-2-il	471
94.	3,4-diklór-fenil	CH ₂	CH ₂	5-benzoil-tiofen-2-il.TFA	487
95.	3,4-diklór-fenil	CH ₂	CH ₂	3-fluor-4-hidroxi-fenil	411
96.	3,4-metiléndioxi-fenil	CH ₂	CH ₂ S	9H-1,3,4,9-tetraaza-fluoren-2-il.TFA	477
97.	2,3-diklór-fenil	CH ₂	CH ₂ O	5-(3,4-metiléndioxi-fenil)-pirimidin-2-il	531
98.	3,4-diklór-fenil	CH ₂	(CH ₂) ₂	5-(3,4-metiléndioxi-fenil)-pirimidin-2-il	529
99.	2,3-diklór-fenil	CH ₂	(CH ₂) ₂	5-(3,4-metiléndioxi-fenil)-pirimidin-2-il	529
100.	2,3-diklór-tiofen-5-il	CH ₂	CH ₂ S	5-(3,4-metiléndioxi-fenil)-pirimidin-2-il	553
101.	2,3-diklór-fenil	CH(CH ₃)	CH ₂ S	5-(3,4-metiléndioxi)-pirimidin-2-il	561
102.	3,4-diklór-fenil	CH ₂	CH ₂ S	5-(3,4-dimetoxi-fenil)-pirimidin-2-il	547

II. Z helyén -N- atomot, R¹ helyén hidrogénatomot és A helyén -NHCONH- csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek [azaz az (IC) általános képletű vegyületek]

Vegyület sor-száma	Ar ¹	Q	B	Ar ²	Tömeg-spektrum m/e
103.	3,4-metiléndioxi-fenil	CH ₂	CH ₂	3-metil-fenil.TFA	382
104.	3,4-metiléndioxi-fenil	CH ₂	kötés	3-metil-fenil.TFA	368
105.	3,4-diklór-fenil	CH ₂	CH ₂	4-piridil	
106.	2,3-diklór-fenil	CH ₂	CH ₂	4-metoxi-fenil	423
107.	3-bifenil	CH ₂	kötés	3-metil-fenil-TFA	400
108.	3,4-diklór-fenil	CH ₂	CH ₂	2-piridil	
109.	3,4-diklór-fenil	CH ₂	CH ₂	3-fluor-5-(trifluor-metil)-fenil	
110.	3,4-diklór-fenil	CH ₂	kötés	2-metoxi-fenil	408
111.	3,4-diklór-fenil	CH ₂	(CH ₂) ₂	fenil.TFA	406
112.	3,4-diklór-fenil	(CH ₂) ₂	kötés	3-metoxi-fenil.TFA	422
113.	naft-2-il	CH ₂	CH ₂	4-metoxi-fenil	405
114.	3,4-diklór-fenil	CH ₂	kötés	3-metoxikarbonil-fenil	436
115.	3,4-diklór-fenil	(CH ₂) ₃	kötés	3-klór-fenil.TFA	422
116.	3,4-diklór-fenil	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	fenil.TFA	420
117.	3,4-diklór-fenil	CH ₂	kötés	4-fenoxi-fenil	484
118.	5-bróm-tiofen-2-il	CH ₂	kötés	3-metoxi-fenil	440
119.	3,4-diklór-fenil	CH ₂	-CO-	fenil.TFA	

III. Z helyén nitrogénatomot, R¹ helyén hidrogénatomot és A helyén
 -NHC(S)NH- csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek
 [azaz az (ID) általános képletű vegyületek]

Vegyü- let sor- száma	Ar ¹	Q	B	Ar ²	Tömeg- spektrum m/e
120.	3,4-diklór-fenil	CH ₂	kötés	4-(dimetil-amino)-fenil	
121.	3-fenil	(CH ₂) ₃	kötés	4-(dimetil-amino)-fenil	400

VI. Z helyén nitrogénatomot, R^1 helyén hidrogénatomot és A helyén
 -NHSO₂- csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek
 [azaz az (IE) általános képletű vegyületek]

Vegyü- let sor- száma	Ar^1	Q	B	Ar^2	Tömeg- spektrum m/e
122.	3-(3,4-diklór-fenoxi) - -fenil	CH ₂	CH ₂	fenil	506
123.	8-karboxi-naft-1-il	CH ₂	CH ₂	fenil	482

V. Z helyén $-N^+(R)^5-X^-$ atomot, R^1 helyén hidrogénatomot és A helyén $-NHCONH-$ csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek
[azaz az (IF) általános képletű vegyületek]

Vegyület sor-száma	Ar^1	Q	B	R	X^-	Ar^2
124.	3,4-diklór-fenil	CH_2	CH_2S	CH_3	jodid	5-(4-metoxi-fenil) - -pirimidin-2-il

Előnyös kiviteli alakok

Az (I) általános képletű vegyületek közül bizonyos vegyületek előnyösek.

I. Az (I) általános képletű vegyületek egyik előnyös csoportját képezik azok a származékok, amelyekben

R^1 jelentése hidrogénatom és

A jelentése $-NHCO-$ csoport.

Ezen a csoporton belül előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben

(a) Z jelentése $-N-$ atom; és

Ar^1 jelentése naftil-gyűrű vagy helyettesített fenil-gyűrű.

A fenti előnyös és még előnyösebb csoportokon belül különösen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben a pirrolidin-gyűrű 3-as helyzetű szénatomja (S)-konfigurációjú;

Q jelentése egyenes- vagy elágazóláncú 1-3 szénatomos alkilén-lánc, különösen $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$;

B jelentése $-CH_2-$;

Ar^1 jelentése egy, két vagy három alkil-, ciano-, nitro-, halogén-, alkiléndioxi-, oxi-C2-C3-alkilén-, alkoxi-, és/vagy fenoxi-helyettesítőt hordozó fenil-gyűrű, előnyösen egy vagy két metil-, klór-, fluor-, bróm- és/vagy metiléndioxi-helyettesítőt hordozó fenil-gyűrű;

Ar^2 jelentése aril-gyűrű, előnyösen adott esetben egy, két vagy három alkoxi-, alkil-tio-, halogén-, amino-, $-NHC(O)R'$ (ahol R' jelentése alkilcsoport vagy adott esetben helyettesített fenilcsoport), hidroxil- és/vagy $-SO_2Me$ helyettesítőt hordozó fenil-gyűrű, előnyösen egy, két vagy három metil-, metil-tio-, hidroxil-, metoxi-, acetil-, klór-, fluor-, bróm- és/vagy $-NHC(O)R'$

(ahol R' jelentése metilcsoport vagy adott esetben egy, két vagy három metil-, metoxi-, fluor- és/vagy klór-helyettesítőt hordozó fenil-gyűrű) helyettesítőt hordozó fenil-gyűrű.

A fenti előnyös és még előnyösebb vegyület-csoportokon belül különösen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben

Ar¹ jelentése 3-klór-fenil-, 4-klór-fenil-, 4-fluor-3-metoxi-fenil-, 2,4-difluor-fenil-, 3,4-difluor-fenil-, 3-klór-4-fluor-fenil-, 4-klór-3-fluor-fenil-, 3,4-etiléndioxi-fenil-, 2-naftil-, 2,3-diklór-fenil-, 3,4-diklór-fenil-, 3,4-metiléndioxi-fenil-csoport, legelőnyösebben 2,3-diklór-fenil-, 3,4-diklór-fenil- vagy 3,4-metiléndioxi-fenil-csoport; és

Ar² jelentése fenil-, 3-(2,5-difluor-4-klór-fenil-karbonil-amino)-fenil-, 4-(2,3,4,5-tetrafluor-fenil-karbonil-amino)-fenil-, 3-(2,4-dimetoxi-fenil-karbonil-amino)-fenil-, 3-(fenil-karbonil-amino)-fenil-, 3-acetilamino-fenil-, 3-fluor-4-hidroxi-fenil-, 3-fluor-fenil-, 3-metoxi-fenil- vagy 4-hidroxi-3-metoxi-fenil-csoport, legelőnyösebben 3-(2,5-difluor-4-klór-fenil-karbonil-amino)-fenil-, 3-acetilamino-fenil-, 3-(2,4-dimetoxi-fenil-karbonil-amino)-fenil- vagy 3-(fenil-karbonil-amino)-fenil-csoport.

(b) Az (I) általános képletű vegyületek második előnyös csoportját képezik azok a származékok, amelyekben

Z jelentése -N- atom; és

B jelentése alkilén-lánc, előnyösen -(CH₂)₂- csoport.

A fenti előnyös csoporton belül még előnyösebbek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben

a pirrolidin-gyűrű 3-as helyzetű szénatomja (S)-konfigurációjú;

Q jelentése egyenes- vagy elágazóláncú 1-3 szénatomos alkilén-

lánc, előnyösen $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$; és

Ar^1 jelentése naftil-gyűrű vagy adott esetben helyettesített fenil-gyűrű.

A fenti előnyös és még előnyösebb vegyület-csoportokon belül különösen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben

Ar^1 jelentése egy, két vagy három alkil-, ciano-, nitro-, halogén-, alkiléndioxi-, oxi-C2-C3-alkilén-, alkoxi- és/vagy fenoxi-helyettesítőt hordozó fenil-gyűrű, különösen előnyösen egy vagy két metil-, klór-, fluor-, bróm- és/vagy metiléndioxi-helyettesítőt hordozó fenil-gyűrű, még előnyösebben 3-klór-fenil-, 4-klór-fenil-, 4-fluor-3-metoxi-fenil-, 2,4-difluor-fenil-, 3,4-difluor-fenil-, 3-klór-4-fluor-fenil-, 4-klór-3-fluor-fenil-, 3,4-etiléndioxi-fenil-, 2-naftil-, 2,3-diklór-fenil-, 3,4-diklór-fenil-, 3,4-metiléndioxi-fenil-csoport, legelőnyösebben 2,3-diklór-fenil-, 3,4-diklór-fenil- vagy 3,4-metiléndioxi-fenil-csoport.

A fenti előnyös és még előnyösebb csoportokon belül különösen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben

(i) Ar^2 jelentése pirimidin-2-il-gyűrű, amely adott esetben alkil-csoporttal vagy adott esetben egy, két vagy három alkil-, alkoxi-, alkil-tio-, halogén-, alkenil-, amino-, egyszeresen helyettesített amino- és/vagy kétszeresen helyettesített amino-helyettesítőt hordozó fenilcsoporttal vagy benzofurán-2-il-csoporttal helyettesítve lehet; előnyösen pirimidin-2-il-gyűrű, amely adott esetben olyan fenil-gyűrűvel lehet helyettesítve, amely adott esetben egy, két vagy három metil-, metoxi-, metil-tio-, klór-, fluor-, vinil- és/vagy dimetil-amino-helyettesítőt

hordozhat; legelőnyösebben pirimidin-2-il-, 5-(benzofurán-2-il)-
-pirimidin-2-il-, 5-fenil-pirimidin-2-il-, 5-(4-metoxi-fenil)-
-pirimidin-2-il-, 5-(3,4-dimetoxi-fenil)-pirimidin-2-il-, 5-(4-
-dimetilamino-fenil)-pirimidin-2-il-, 5-(4-metil-fenil)-pirimi-
din-2-il-, 5-(4-metil-tio-fenil)-pirimidin-2-il-, 5-(4-vinil-fe-
nil)-pirimidin-2-il- vagy 5-(4-fluor-fenil)-pirimidin-2-il-cso-
port.

További előnyös csoportot képeznek azok az (I) általános képletű
vegyületek, amelyekben

(ii) Ar^2 jelentése pirazolil-gyűrű, amely adott esetben egy vagy két
alkilcsoporttal és/vagy adott esetben alkil-, halogén- vagy
- SO_2R helyettesítőt (ahol R jelentése alkil-, alkoxi-, amino-,
egyszeresen vagy kétszeresen helyettesített aminocsoport) hordo-
zó fenil-gyűrűvel helyettesítve lehet; előnyösen pirazol-4-il-
-csoport, amely adott esetben egy vagy két metilcsoporttal
és/vagy adott esetben metil-, 2-propil-, fluor-, klór-, metoxi-
vagy - SO_2NH_2 helyettesítőt hordozó fenil-gyűrűvel helyettesítve
lehet; még előnyösebben 1-(4-metil-fenil)-pirazol-4-il-, 1-[4-
-(2-propil)-fenil]-pirazol-4-il-, 1-(4-aminoszulfonil-fenil)-
-pirazol-4-il- vagy 1-(4-fluor-fenil)-pirazol-4-il-csoport.

(iii) A harmadik előnyös csoportot azok az (I) általános
képletű vegyületek képezik, amelyekben

Ar^2 jelentése piridil-, előnyösen 4-piridil-csoport;
kinoxalinil-, előnyösen kinoxalin-2-il-csoport; vagy
9H-1,3,4,9-tetraaza-fluorén-, előnyösen 9H-1,3,4,9-tetraaza-
-fluor-2-én-csoport.

(c) Az (I) általános képletű vegyületek harmadik még előnyö-
sebb csoportját képezik azok a származékok, amelyekben

Z jelentése -N- atom; és

B jelentése -CH₂S- csoport.

A fenti előnyös és még előnyösebb csoportokon belül különösen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben a pirrolidin-gyűrű 3-as helyzetű szénatomja (S)-konfigurációjú;

Q jelentése egyenes- vagy elágazóláncú 1-3 szénatomos alkilén-lánc, előnyösen -CH₂- , -CH(CH₃)- , -C(CH₃)₂- csoport; és

Ar¹ jelentése naftil-gyűrű vagy helyettesített fenil-gyűrű.

A fenti előnyös és még előnyösebb vegyület-csoportokon belül különösen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben

Ar¹ jelentése egy, két vagy három alkil-, ciano-, nitro-, halogén-, alkiléndioxi-, oxi-C₂-C₃-alkilén-, alkoxi- és/vagy fenoxi-helyettesítőt hordozó fenil-gyűrű, különösen előnyösen egy vagy két metil-, klór-, fluor-, bróm- és/vagy metiléndioxi-helyettesítőt hordozó fenil-gyűrű, még előnyösebben 3-klór-fenil-, 4-klór-fenil-, 4-fluor-3-metoxi-fenil-, 2,4-difluor-fenil-, 3,4-difluor-fenil-, 3-klór-4-fluor-fenil-, 4-klór-3-fluor-fenil-, 3,4-etiléndioxi-fenil-, 2-naftil-, 2,3-diklór-fenil-, 3,4-diklór-fenil-, 3,4-metiléndioxi-fenil-csoport, legelőnyösebben 2,3-diklór-fenil-, 3,4-diklór-fenil- vagy 3,4-metiléndioxi-fenil-csoport.

a fenti előnyös és még előnyösebb vegyület-csoportokon belül különösen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben

(i) Ar² jelentése pirimidin-2-il-gyűrű, amely adott esetben alkil-csoporttal vagy adott esetben egy, két vagy három alkil-, alkoxi-, alkil-tio-, halogén-, alkenil-, amino-, egyszeresen he-

lyettesített amino- és/vagy kétszeresen helyettesített amino-helyettesítőt hordozó fenilcsoporttal vagy benzofurán-2-il-csoporttal helyettesítve lehet; előnyösen pirimidin-2-il-gyűrű, amely adott esetben olyan fenil-gyűrűvel lehet helyettesítve, amely adott esetben egy, két vagy három metil-, metoxi-, metil-tio-, klór-, fluor-, vinil- és/vagy dimetil-amino-helyettesítőt hordozhat; legelőnyösebben pirimidin-2-il-, 5-(benzofurán-2-il)-pirimidin-2-il-, 5-fenil-pirimidin-2-il-, 5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il-, 5-(3,4-dimetoxi-fenil)-pirimidin-2-il-, 5-(4-dimetilamino-fenil)-pirimidin-2-il-, 5-(4-metil-fenil)-pirimidin-2-il-, 5-(4-metil-tio-fenil)-pirimidin-2-il-, 5-(4-vinil-fenil)-pirimidin-2-il- vagy 5-(4-fluor-fenil)-pirimidin-2-il-csoport.

(ii) Másik különösen előnyös csoportot képeznek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben

Ar² jelentése pirazolil-gyűrű, amely adott esetben egy vagy két alkilcsoporttal és/vagy adott esetben alkil-, halogén- vagy -SO₂R helyettesítőt (ahol R jelentése alkil-, alkoxi-, amino-, egyszeresen vagy kétszeresen helyettesített aminocsoport) hordozó fenil-gyűrűvel helyettesítve lehet; előnyösen pirazol-4-il-csoport, amely adott esetben egy vagy két metilcsoporttal és/vagy adott esetben metil-, 2-propil-, fluor-, klór-, metoxi- vagy -SO₂NH₂ helyettesítőt hordozó fenil-gyűrűvel helyettesítve lehet; még előnyösebben 1-(4-metil-fenil)-pirazol-4-il-, 1-(4-metoxi-fenil)-pirazol-4-il-, 1-[4-(2-propil)-fenil]-pirazol-4-il-, 1-(4-aminoszulfonil-fenil)-pirazol-4-il- vagy 1-(4-fluor-fenil)-pirazol-4-il-csoport.

(iii) A harmadik különösen előnyös csoportot azok az (I) általános képletű vegyületek képezik, amelyekben

Ar^2 jelentése piridil-, előnyösen 4-piridil-csoport;
 kinoxalinil-, előnyösen kinoxalin-2-il-csoport; vagy
 9H-1,3,4,9-tetraaza-fluorén-, előnyösen 9H-1,3,4,9-tetraaza-
 -fluor-2-én-csoport.

(d) Az (I) általános képletű vegyületek harmadik, még előnyösebb csoportját képezik azok a származékok, amelyekben

Z jelentése -N- atom; és

B jelentése $-CH_2O-$.

A fenti előnyös és még előnyösebb vegyület-csoportokon belül különösen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben

a pirrolidin-gyűrű 3-as helyzetű szénatomja (S)-konfigurációjú;

Q jelentése egyenes- vagy elágazóláncú 1-3 szénatomos alkilén-lánc, előnyösen $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$; és

Ar^1 jelentése naftil-gyűrű vagy helyettesített fenil-gyűrű.

A fenti előnyös és még előnyösebb csoportokon belül különösen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben

Ar^1 jelentése adott esetben egy, két vagy három alkil-, ciano-, nitro-, halogén-, alkiléndioxi-, oxi-C2-C3-alkilén-, alkoxi- és/vagy fenoxi-helyettesítőt hordozó fenil-gyűrű, különösen előnyösen egy vagy két metil-, klór-, fluor-, bróm- és/vagy metiléndioxi-helyettesítőt hordozó fenil-gyűrű, még előnyösebben 3-klór-fenil-, 4-klór-fenil-, 4-fluor-3-metoxi-fenil-, 2,4-difluor-fenil-, 3,4-difluor-fenil-, 3-klór-4-fluor-fenil-, 4-klór-3-fluor-fenil-, 3,4-etiléndioxi-fenil-, 2-naftil-, 2,3-diklór-fenil-, 3,4-diklór-fenil-, 3,4-metiléndioxi-fenil-csoport, legelőnyösebben 2,3-diklór-fenil-, 3,4-diklór-fenil- vagy 3,4-metiléndioxi-fenil-csoport.

A fenti előnyös és még előnyösebb vegyület-csoportokon belül különösen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben

(i) Ar^2 jelentése pirimidin-2-il-gyűrű, amely adott esetben alkil-csoporttal vagy adott esetben egy, két vagy három alkil-, alkoxi-, alkil-tio-, halogén-, alkenil-, amino-, egyszeresen helyettesített amino- és/vagy kétszeresen helyettesített amino-helyettesítőt hordozó fenilcsoporttal vagy benzofurán-2-il-csoporttal helyettesítve lehet; előnyösen pirimidin-2-il-gyűrű, amely adott esetben olyan fenil-gyűrűvel lehet helyettesítve, amely adott esetben egy, két vagy három metil-, metoxi-, metil-tio-, klór-, fluor-, vinil- és/vagy dimetil-amino-helyettesítőt hordozhat; legelőnyösebben pirimidin-2-il-, 5-(benzofurán-2-il)-pirimidin-2-il-, 5-fenil-pirimidin-2-il-, 5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il-, 5-(3,4-dimetoxi-fenil)-pirimidin-2-il-, 5-(4-dimetilamino-fenil)-pirimidin-2-il-, 5-(4-metil-fenil)-pirimidin-2-il-, 5-(4-metil-tio-fenil)-pirimidin-2-il-, 5-(4-vinil-fenil)-pirimidin-2-il- vagy 5-(4-fluor-fenil)-pirimidin-2-il-csoport.

(ii) Másik előnyös csoportot képeznek azok az (I) általános képetű vegyületek, amelyekben

Ar^2 jelentése pirazolil-gyűrű, amely adott esetben egy vagy két alkilcsoporttal és/vagy adott esetben alkil-, halogén- vagy $-SO_2R$ helyettesítőt (ahol R jelentése alkil-, alkoxi-, amino-, egyszeresen vagy kétszeresen helyettesített aminocsoport) hordozó fenil-gyűrűvel helyettesítve lehet; előnyösen pirazol-4-il-csoport, amely adott esetben egy vagy két metilcsoporttal és/vagy adott esetben metil-, 2-propil-, fluor-, klór-, metoxi- vagy $-SO_2NH_2$ helyettesítőt hordozó fenil-gyűrűvel helyettesítve lehet; még előnyösebben 1-(4-metil-fenil)-pirazol-4-il-, 1-(4-metoxi-fenil)-pirazol-4-il-, 1-[4-(2-propil)-fenil]-pirazol-4-il-, 1-(4-aminoszulfonil-fenil)-pirazol-4-il- vagy 1-(4-fluor-fenil)-pirazol-4-il-csoport.

(iii) További előnyös csoportot képeznek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben

Ar^2 jelentése piridil-, előnyösen 4-piridil-csoport;

kinoxalinil-, előnyösen kinoxalin-2-il-csoport; vagy

9H-1,3,4,9-tetraaza-fluorén-, előnyösen 9H-1,3,4,9-tetraaza-fluor-2-én-csoport.

(e) Az (I) általános képletű vegyületek ötödik előnyös csoportját képezik azok a származékok, amelyekben

Z jelentése -N- atom; és

B jelentése $-\text{CH}_2\text{N}-$.

II. Az (I) általános képletű vegyületek másik előnyös csoportját képezik azok a származékok, amelyekben

Z jelentése -N- atom;

R^1 jelentése hidrogénatom; és

A jelentése -NHCONH- csoport.

A II. csoporton belül még előnyösebbek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben

B jelentése kötés.

A fenti előnyös és még előnyösebb csoportokon belül különösen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben a pirrolidin-gyűrű 3-as helyzetű szénatomja (S)-konfigurációjú;

Q jelentése egyenes- vagy elágazóláncú 1-3 szénatomos alkilén-lánc, előnyösen $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ csoport;

Ar^1 jelentése naftil-gyűrű, vagy adott esetben egy vagy két alkil-, ciano-, nitro-, halogén-, metiléndioxi-, etiléndioxi-, alkoxi- és/vagy fenoxi-helyettesítőt hordozó fenil-gyűrű, különösen előnyösen egy vagy két metil-, klór-, fluor-, bróm- és/vagy metiléndioxi-helyettesítőt hordozó fenil-gyűrű, még előnyösebben 3-klór-fenil-,

4-klór-fenil-, 4-fluor-3-metoxi-fenil-, 2,4-difluor-fenil-, 3,4-difluor-fenil-, 3-klór-4-fluor-fenil-, 4-klór-3-fluor-fenil-, 3,4-etiléndioxi-fenil-, 2-naftil-, 2,3-diklór-fenil-, 3,4-diklór-fenil-, 3,4-metiléndioxi-fenil-csoport, legelőnyösebben 2,3-diklór-fenil-, 3,4-diklór-fenil- vagy 3,4-metiléndioxi-fenil-csoport;

Ar^2 jelentése aril-gyűrű, előnyösen adott esetben egy, két vagy három alkil- és/vagy alkoxicsoporttal helyettesített fenil-gyűrű, előnyösen adott esetben egy vagy két metil- és/vagy metoxicsoporttal helyettesített fenil-gyűrű, még előnyösebben fenil-, 3-metil-fenil-, 4-metil-fenil-, 3-metoxi-fenil- vagy 4-metoxi-fenil-csoport.

Találmányunk további előnyös kiviteli alakját képezik az alábbi

(I) általános képletű vegyületek:

(I) általános képletű vegyületek, amelyekben Z jelentése -N-atom; R^1 jelentése hidrogénatom és A jelentése -NHC(O)-.

(1) Ar^1 helyén naftil-gyűrűt vagy egy, két vagy három alkil-, ciano-, nitro-, halogén-, metiléndioxi-, etiléndioxi-, alkoxi- és/vagy fenoxi-helyettesítőt hordozó fenil-gyűrűt tartalmazó (I) általános képletű vegyületek.

(2) Az (1) szerinti, Q és B helyén $-CH_2-$ csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek.

(3) A (2) szerinti, Ar^2 helyén aril-gyűrűt tartalmazó (I) általános képletű vegyületek.

(4) Azok a (3) szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyekben

Ar^1 jelentése egy, két vagy három metil-, klór-, fluor-, bróm- és/vagy metiléndioxi-helyettesítőt hordozó fenil-gyűrű; és

Ar^2 jelentése adott esetben egy, két vagy három alkoxi-, alkil-tio-, halogén-, amino-, $-NHC(O)R'$ (ahol R' jelentése alkilcsoport vagy adott esetben helyettesített fenil-gyűrű), hidroxil- és/vagy $-SO_2Me$ helyettesítőt hordozó fenil-gyűrű.

(5) A (4) szerinti, Ar^1 helyén 3-klór-fenil-, 4-klór-fenil-, 3,4-difluor-fenil-, 3-klór-4-fluor-fenil-, 4-klór-3-fluor-fenil-, 4-fluor-3-metoxi-fenil-, 2,4-difluor-fenil-, 3,4-etiléndioxi-fenil-, 2,3-diklór-fenil-, 3,4-diklór-fenil- vagy 3,4-metiléndioxi-fenil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek.

(6) Azok az (5) szerinti vegyületek, amelyekben Ar^2 jelentése adott esetben egy, két vagy három metil-, metil-tio-, hidroxil-, metoxi-, acetyl-, klór-, fluor-, bróm- vagy $-NHC(O)R'$ (ahol R' jelentése metilcsoport vagy adott esetben egy, két, három vagy négy metilcsoporttal, metoxicssoporttal, fluoratómmal és/vagy klóráttal helyettesített fenilcsoport) helyettesítőt hordozó fenil-gyűrű.

(7) Azok a (6) szerinti vegyületek, amelyekben Ar^2 jelentése fenil-, 3-(2,5-difluor-4-klór-fenil-karbonil-amino)-fenil-, 4-(2,3,4,5-tetrafluor-fenil-karbonil-amino)-fenil-, 3-(2,4-dimetoxi-fenil-karbonil-amino)-fenil-, 3-(fenil-karbonil-amino)-fenil-, 3-acetilamino-fenil-, 3-fluor-4-hidroxi-fenil-, 3-fluor-fenil-, 3-metoxi-fenil- vagy 4-hidroxi-3-metoxi-fenil-csoport.

(8) Azok a (7) szerinti vegyületek, amelyekben Ar^1 jelentése 2,3-diklór-fenil-csoport; és Ar^2 jelentése 3-fluor-4-hidroxi-fenil-csoport, azaz az N-[1-(2,3-diklór-benzil)-pirrolidin-3-(S)-il-metil]-2-(3-fluor-4-hidroxi-fenil)-acetamid.

(9) Azok a (7) szerinti vegyületek, amelyekben

Ar^1 jelentése 2,3-diklór-fenil-csoport; és

Ar^2 jelentése 3-acetilamino-fenil-csoport,

azaz az N-[1-(2,3-diklór-benzil)-pirrolidin-3-(S)-il-metil]-2-(3-acetilamino-fenil)-acetamid.

(10) A Q helyén $-CH_2-$ csoportot és B helyén $-(CH_2)_2-$ csoportot tartalmazó (1) szerinti vegyületek.

(11) Ar^2 helyén heteroaril-gyűrűt tartalmazó (10) szerinti vegyületek.

(12) Ar^1 helyén egy, két vagy három metil-, klór-, fluor-, bróm- és/vagy metiléndioxi-helyettesítőt hordozó fenil-gyűrűt tartalmazó (11) szerinti vegyületek.

(13) Azok a (12) szerinti vegyületek, amelyekben Ar^1 jelentése 3-klór-fenil-, 4-klór-fenil-, 3,4-difluor-fenil-, 3-klór-4-fluor-fenil-, 4-klór-3-fluor-fenil-, 4-fluor-3-metoxi-fenil-, 2,4-difluor-fenil-, 3,4-etiléndioxi-fenil-, 2,3-diklór-fenil-, 3,4-diklór-fenil- vagy 3,4-metiléndioxi-fenil-csoport.

(14) Azok a (13) szerinti vegyületek, amelyekben Ar^2 jelentése olyan pirimidin-2-il-gyűrű, amely az 5-helyzetben adott esetben helyettesítve van, éspedig adott esetben egy, két vagy három metil-, metoxi-, metil-tio-, klór-, fluor-, vinil- és/vagy dmetilamino-csoporttal helyettesített fenil-gyűrűvel.

(15) A (14) szerinti vegyületek, amelyekben Ar^2 jelentése pirimidin-2-il-, 5-fenil-pirimidin-2-il-, 5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il-, 5-(3,4-dimetoxi-fenil)-pirimidin-2-il-, 5-(4-metil-tio-fenil)-pirimidin-2-il-, 5-(4-dimetilamino-fenil)-pirimidin-2-il-, 5-(4-metil-fenil)-pirimidin-2-il- vagy 5-(4-fluor-fenil)-pirimidin-2-il-csoport.

(16) A (15) szerinti vegyület, amelyben

Ar^1 jelentése 2,3-diklór-fenil-csoport és

Ar^2 jelentése 5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il-csoport,

azaz az N-[1-(2,3-diklór-benzil)-pirrolidin-3-il-metil]-3-[5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il]-propionamid.

(17) A (15) szerinti vegyület, amelyben

Ar^1 jelentése 3,4-diklór-fenil-csoport és

Ar^2 jelentése 5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il-csoport,

azaz az N-[1-(3,4-diklór-benzil)-pirrolidin-3-il-metil]-3-[5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il]-propionamid.

(18) (I) általános képletű vegyületek, amelyekben Q jelentése $-CH_2-$ és B jelentése $-CH_2S-$.

(19) A (18) szerinti vegyületek, amelyekben Ar^2 jelentése heteroaril-gyűrű.

(20) A (19) szerinti vegyületek, amelyekben Ar^1 jelentése adott esetben egy, két vagy három metil-, klór-, fluor-, bróm- és/vagy metiléndioxi-helyettesítőt hordozó fenil-gyűrű.

(21) A (20) szerinti vegyületek, amelyekben Ar^1 jelentése 3-klór-fenil-, 4-klór-fenil-, 3,4-difluor-fenil-, 3-klór-4-fluor-fenil-, 4-klór-3-fluor-fenil-, 4-fluor-3-metoxi-fenil-, 2,4-difluor-fenil-, 3,4-etiléndioxi-fenil-, 2,3-diklór-fenil-, 3,4-diklór-fenil- vagy 3,4-metiléndioxi-fenil-csoport.

(22) A (21) szerinti vegyületek, amelyekben Ar^2 jelentése pirimidin-2-il-gyűrű, amely az 5-helyzetben adott esetben helyettesítve lehet, éspedig adott esetben egy, két vagy három metil-, metoxi-, metil-tio-, klór-, fluor-, vinil- és/vagy dimetil-amino-helyettesítőt hordozó fenil-gyűrűvel.

(23) A (22) szerinti vegyületek, amelyekben Ar^2 jelentése pirimidin-2-il-, 5-fenil-pirimidin-2-il-, 5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-

-il-, 5-(3,4-dimetoxi-fenil)-pirimidin-2-il-, 5-(4-metil-tio-fenil)-pirimidin-2-il-, 5-(4-dimetil-amino-fenil)-pirimidin-2-il-, 5-(4-metil-fenil)-pirimidin-2-il- vagy 5-(4-fluor-fenil)-pirimidin-2-il-csoport.

(24) A (23) szerinti vegyület, amelyben
 Ar^1 jelentése 2,3-diklór-fenil-csoport; és
 Ar^2 jelentése 5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il-csoport; azaz az N-[1-(2,3-diklór-benzil)-pirrolidin-3-il-metil]-2-[5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il-szulfanil]-acetamid.

(25) A (24) szerinti vegyület, amelyben
 Ar^1 jelentése 3,4-diklór-fenil-csoport; és
 Ar^2 jelentése 5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il-csoport; azaz az N-[1-(3,4-diklór-benzil)-pirrolidin-3-il-metil]-2-[5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il-szulfanil]-acetamid.

(26) A (24) szerinti vegyület, amelyben
 Ar^1 jelentése 3,4-metiléndioxi-fenil-csoport; és
 Ar^2 jelentése 5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il-csoport; azaz az N-[1-(3,4-metiléndioxi-benzil)-pirrolidin-3-il-metil]-2-[5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il-szulfanil]-acetamid.

(27) Az (1) szerinti vegyületek, amelyekben Q jelentése $-CH_2-$ és B jelentése $-CH_2O-$.

(28) A (27) szerinti vegyületek, amelyekben Ar^2 jelentése heteroaril-gyűrű.

(29) A (28) szerinti vegyületek, amelyekben Ar^1 jelentése adott esetben egy, két vagy három metil-, klór-, fluor-, bróm- és/vagy metiléndioxi-helyettesítőt hordozó fenil-gyűrű.

(30) A (29) szerinti vegyületek, amelyekben Ar^1 jelentése 3-klór-fenil-, 4-klór-fenil-, 3,4-difluor-fenil-, 3-klór-4-fluor-fe-

nil-, 4-klór-3-fluor-fenil-, 4-fluor-3-metoxi-fenil-, 2,4-difluor-fenil-, 3,4-etiléndioxi-fenil-, 2,3-diklór-fenil-, 3,4-diklór-fenil- vagy 3,4-metiléndioxi-fenil-csoport.

(31) A (30) szerinti vegyületek, amelyekben Ar^2 jelentése pirimidin-2-il-gyűrű, amely az 5-helyzetben adott esetben helyettesítve lehet, éspedig adott esetben egy, két vagy három metil-, metoxi-, metil-tio-, klór-, fluor-, vinil- és/vagy dimetil-amino-helyettesítőt hordozó fenil-gyűrűvel.

(32) A (31) szerinti vegyületek, amelyekben Ar^2 jelentése pirimidin-2-il-, 5-fenil-pirimidin-2-il-, 5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il-, 5-(3,4-dimetoxi-fenil)-pirimidin-2-il-, 5-(4-metil-tio-fenil)-pirimidin-2-il-, 5-(4-dimetil-amino-fenil)-pirimidin-2-il-, 5-(4-metil-fenil)-pirimidin-2-il- vagy 5-(4-fluor-fenil)-pirimidin-2-il-csoport.

(33) A (32) szerinti vegyület, amelyben Ar^1 jelentése 2,3-diklór-fenil-csoport; és Ar^2 jelentése 5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il-csoport; azaz az N-[1-(2,3-diklór-benzil)-pirrolidin-3-il-metil]-2-[5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il-oxi]-acetamid.

(34) A (32) szerinti vegyület, amelyben Ar^1 jelentése 3,4-diklór-fenil-csoport; és Ar^2 jelentése 5-(3,4-dimetoxi-fenil)-pirimidin-2-il-csoport; azaz az N-[1-(3,4-diklór-benzil)-pirrolidin-3-il-metil]-2-[5-(3,4-dimetoxi-fenil)-pirimidin-2-il-oxi]-acetamid.

(35) A (32) szerinti vegyület, amelyben Ar^1 jelentése 2,3-diklór-fenil-csoport; és Ar^2 jelentése 5-(4-metil-tio-fenil)-pirimidin-2-il-csoport; azaz az

N-[1-(2,3-diklór-benzil)-pirrolidin-3-il-metil]-2-[5-(4-metil-tio-fenil)-pirimidin-2-il-oxi]-acetamid.

(36) (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R^1 jelentése hidrogénatom és A jelentése $-NHC(O)NH-$.

(37) A (36) szerinti vegyületek, amelyekben Ar^1 jelentése nafil-gyűrű vagy adott esetben egy, két vagy három alkil-, ciano-, nitro-, halogén-, metiléndioxi-, etiléndioxi-, alkoxi- és/vagy fenoxi-helyettesítőt hordozó fenil-gyűrű.

(38) A (37) szerinti vegyületek, amelyekben Q jelentése $-CH_2-$ és B jelentése kötés vagy $-CH_2-$.

(39) A (38) szerinti vegyületek, amelyekben Ar^2 jelentése aril-gyűrű.

(40) A (39) szerinti vegyületek, amelyekben Ar^1 jelentése adott esetben egy, két vagy három metil-, klór-, fluor-, bróm- és/vagy metiléndioxi-helyettesítőt hordozó fenil-gyűrű; és Ar^2 jelentése adott esetben egy vagy két alkil- és/vagy alkoxi-helyettesítőt hordozó fenil-gyűrű.

(41) A (40) szerinti vegyületek, amelyekben Ar^1 jelentése 3-klór-fenil-, 4-klór-fenil-, 3,4-difluor-fenil-, 3-klór-4-fluor-fenil-, 4-klór-3-fluor-fenil-, 4-fluor-3-metoxi-fenil-, 2,4-difluor-fenil-, 3,4-etiléndioxi-fenil-, 2,3-diklór-fenil-, 3,4-diklór-fenil- vagy 3,4-metiléndioxi-fenil-csoport.

(42) A (41) szerinti vegyületek, amelyekben Ar^2 jelentése adott esetben egy vagy két metil- és/vagy metoxicsoporthal helyettesített fenil-gyűrű.

(43) A (42) szerinti vegyületek, amelyekben Ar^2 jelentése fenil-, 3-metil-fenil-, 4-metil-fenil-, 3-metoxi-fenil- vagy 4-metoxi-fenil-csoport.

A találmány szerinti vegyületek különösen előnyös képviselői az alábbiak:

- N-[1-(2,3-diklór-benzil)-pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-2-[5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il-szulfanil]-acetamid;
- N-[1-(2,3-diklór-benzil)-pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-3-[5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il]-propionamid;
- N-[1-(2,3-diklór-benzil)-pirrolidin-3-(RS)-metil]-3-[5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il]-propionamid-hidroklorid só;
- N-[1-(3,4-diklór-benzil)-pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-2-[5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il-szulfanil]-acetamid,
- N-[1-(3,4-metiléndioxi-benzil)-pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-2-[5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il-szulfanil]-acetamid-hidroklorid só;
- N-[1-(2,3-diklór-benzil)-pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-3-[5-(3,4-dimetoxi-fenil)-pirimidin-2-il]-propionamid;
- N-[1-(2,3-diklór-benzil)-pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-2-[5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il-szulfanil]-acetamid-hidroklorid só;
- N-[1-(2,3-diklór-benzil)-pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-2-[5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il-oxi]-acetamid;
- N-[1-(2,3-diklór-benzil)-pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-3-[5-(4-bifenil)-pirimidin-2-il]-propionamid;
- N-[1-(3,4-diklór-benzil)-1-metil-3-(RS)-[[2-(5-fenil-pirimidin-2-il-szulfanil)-acetilamino]-metil]-pirrolidinium-jodid;
- N-[1-(3,4-diklór-benzil)-pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-3-[5-(3,4-dimetoxi-fenil)-pirimidin-2-il]-propionamid;
- N-[1-(3-klór-benzil)-pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-3-[5-(4-metoxi-benzil)-pirimidin-2-il]-propionamid;
- N-[1-(3,4-metiléndioxi-benzil)-pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-2-(5-fenil-pirimidin-2-il-szulfanil)-acetamid;

- N-[1-(3,4-diklór-benzil)-pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-2-[5-(3,4-dimet-oxi-fenil)-pirimidin-2-il-oxi]-acetamid;
- N-[1-(2,3-diklór-benzil)-pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-2-[5-(4-metil-tio-fenil)-pirimidin-2-il-oxi]-acetamid;
- N-[1-(3-klór-benzil)-pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-2-[5-(4-metoxi-fe-nil)-pirimidin-2-il-szulfanil]-acetamid;
- N-[1-(2,3-dihidrobenezofurán-5-il)-pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-2-[5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il-szulfanil]-acetamid;
- N-[1-(2,3-diklór-benzil)-pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-2-(5-fenil-piri-midin-2-il-szulfanil)-acetamid;
- N-[1-(3,4-metiléndioxi-benzil)-pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-3-[5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il]-propionamid-hidroklorid-só;
- N-[1-(2,3-diklór-benzil)-pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-2-[5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il-oxi]-acetamid;
- N-[1-(3,4-diklór-benzil)-pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-3-[5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il]-propionamid-hidroklorid só;
- N-[1-(2,3-diklór-benzil)-pirrolidin-3-(S)-il-metil]-2-(3-fluor-4-hidroxi-fenil)-acetamid;
- N-[1-(2,3-diklór-benzil)-pirrolidin-3-il-metil]-2-(3-acetilamino-fe-nil)-acetamid.

A találmány szerinti vegyületeket az irodalomból ismert többféle eljárással állíthatjuk elő. Az előnyös módszereket - nem-korlátozó jelleggel - az alábbiakban ismertetjük.

A találmány szerinti vegyületek előállításánál felhasználható kiindulási anyagok és reagensek kereskedelmi forgalomban beszerezhe-tők [pl. az *Aldrich Chemical Co.* (Milwaukee, Wisconsin, USA), *Bachem* (Torrance, California, USA), *Emka-Chemie* vagy *Sigma* (St. Louis,



Missouri, USA), Maybridge (Dist: Ryan Scientific, P.O.Box 6496, Columbia, SC 92960), Bionet Research Ltd. (Cornwall PL32 9QZ, UK), Menai Organics Ltd. (Gwynedd, N. Wales, UK), Butt Park Ltd. (Dist. Interchim, Montlucon Cedex, Franciaország) cégtől] vagy pl. az alábbi irodalmi helyeken leírt módszerekkel állíthatók elő: Fieser and Fieser's *Reagents for Organic Synthesis*, Volumes 1-17 [John Wiley and Sons, (1991)]; Rodd's *Chemistry of Carbon Compounds*, Volumes 1-5 és Supplementals [Elsevier Science Publishers, (1989)]; *Organic Reactions*, Volumes 1-40 [John Wiley and Sons, (1991)]; March's *Advances Organic Chemistry*, [John Wiley and Sons, (1992)] és Larock's *Comprehensive Organic Transformations* [VCH Publishers Inc., (1989)]. A felsorolt irodalmi helyek hivatkozásként a jelen szabadalmi leírás részét képezik. A felsorolt szintézis-utak a találmány szerinti vegyületek előállításának csupán néhány módszerét mutatják be példálódzó jelleggel és a szakember ezek számos változatának kidolgozására képes.

A kiindulási anyagokat és a közbenső termékeket kívánt esetben a szokásos módon izolálhatjuk és tisztíthatjuk. E módszerek közül - példálódzó nem-korlátozó jelleggel - az alábbiakat említjük meg: szűrés, desztilláció, kristályosítás, kromatografálás és más hasonló módszerek. A termékeket szokásos módon (pl. fizikai állandókkal és spektrum adatokkal) jellemezhetjük.

Az (I) általános képletű vegyületek szintézise

Z helyén -N- atomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket (ahol A, B, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, Q, Ar¹ és Ar² jelentése a találmányunk első kiviteli alakjánál megadott) az (Ia) vagy (Ib) általános képletű 3-(amino-metil)-pirrolidinekből vagy az (Ic) általános képletű 3-(hidroxi-metil)-pirrolidinekből állíthatjuk elő. Az eljárás

rást az 1. ábrán tüntetjük fel. A Z helyén -N- atomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket kívánt esetben a megfelelő, Z helyén $-N^+R-X^-$ csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületekké alakíthatjuk. A reakciót RX általános képletű alkilezőszerekkel történő alkilezéssel végezhetjük el (mely képletben R jelentése a találmány első kiviteli alakjánál megadott és X jelentése kilépő csoport).

Az (Ia), (Ib) és (Ic) általános képletű vegyületek előállítását, valamint (I) általános képletű vegyületekké történő átalakítását az A-D. és E-K. reakciósémán tüntetjük fel.

(Ia), (Ib) és (Ic) általános képletű vegyületek szintézise

(Ia) általános képletű vegyületek szintézise

Az R^1 helyén hidrogénatomot tartalmazó (Ia) általános képletű vegyületek előállítását az A-reakciósémán tüntetjük fel.

A kereskedelmi forgalomban beszerezhető (1) képletű dimetil-itakinátot ammóniával reagáltatjuk. A kapott (2) képletű 4-(amino-karbonil)-2-pirrolidinont megfelelő redukálószerrel (pl. lítium-alumínium-hidrid, diborán és más hasonló redukálószer) aprotikus szerves oldószerben (pl. tetrahidrofurán) a (3) képletű 3-(amino-metil)-pirrolidin né alakítjuk. A primer aminocsoportot megvédjük (pl. benzil-imin formájában), majd bázis (pl. nátrium-hidroxid, nátrium-karbonát, trietil-amin és más hasonló bázisok) jelenlétében di-tercier butil-dikarbonáttal reagáltatjuk, majd a kapott 3-[(benzilidén-amino-metil)-1-(tercier butoxi-karbonil)]-pirrolidint enyhén savas feldolgozással a kívánt (Ia) képletű 3-(amino-metil)-1-(tercier butoxi-karbonil)-pirrolidin né alakítjuk. Az (Ia) képletű vegyületet az E-K. reakciósémán feltüntetett módon alakítjuk (I) általános képletű vegyületekké.

Az R^1 helyén hidrogénatomot tartalmazó (Ib) általános képletű vegyületek előállítását a B-reakciósémán tüntetjük fel.

A (4) képletű 1-benzil-5-oxo-pirrolidin-3-karbonsav-metil-észtert ammóniával reagáltatjuk. A kapott (5) képletű 3-(amino-karbonil)-1-benzil-2-pirrolidinont aprotikus szerves oldószerben (pl. tetrahidrofurán) megfelelő redukálószerrel (pl. lítium-alumínium-hidrid, diborán és más hasonló redukálószer) a (6) képletű 3-(amino-metil)-1-benzil-pirrolidin né redukáljuk. A primer aminocsoportot tercier butoxi-karbonil-csoporttal megvédjük, majd standard hidrogénező körülmények között debenzilezést hajtunk végre. A kapott (8) képletű 3-(tercier butoxi-karbonil-amino-metil)-pirrolidint valamely Ar^1-Q-Y általános képletű vegyülettel [ahol Y jelentése aldehid (-CHO) vagy ketocsoport [-C(O)R], ahol R jelentése alkilcsoport) történő reagáltatással, majd a Boc csoport eltávolításával (Ib) általános képletű vegyületté alakítjuk. A (8) és Ar^1-Q-Y általános képletű vegyület reakcióját redukatív aminálási körülmények között - pl. megfelelő redukálószer (pl. nátrium-ciano-borohidrid, nátrium-triacetoxi-borohidrid és más hasonló redukálószer) és szerves sav (pl. jégcet, trifluor-ecetsav és más hasonló savak) jelenlétében, szobahőmérsékleten - végezzük el. Oldószerként halogénezett szénhidrogéneket (pl. 1,2-diklór-etán, kloroform és más hasonló oldószer) alkalmazhatunk.

Az Ar^1-Q-Y általános képletű vegyületek általában kereskedelmi forgalomban beszerezhetők. Így pl. a benzaldehid, acetofenon, 3,5-diklór-benzaldehid, 2-fenil-propionaldehid stb. a kereskedelembe kaphatók. Az (Ib) általános képletű vegyületeket az E-K. reakcióséma szerint alakíthatjuk (I) általános képletű vegyületekké.

Az R^1 helyén hidrogénatomot tartalmazó (Ib) általános képletű vegyületek alternatív előállítását a C-reakciósémán tüntetjük fel.

A kereskedelmi forgalomban beszerezhető (1) képletű dimetil-
-itakonátot valamely (9) általános képletű aminnal reagáltatjuk (mely
képletben Ar^1 jelentése az (I) általános képletnél megadott). A ka-
pott (10) általános képletű vegyületet a fentiekben leírt módon ala-
kítjuk (Ib) általános képletű vegyületté. A (9) általános képletű ve-
gyületek (pl. benzil-amin, 3,4-diklór-benzil-amin, fenetil-amin stb.)
kereskedelmi forgalomban beszerezhetők.

(Ic) általános képletű vegyületek előállítása

Az R^1 helyén hidrogénatomot tartalmazó (Ic) általános képletű
vegyületek előállítását a D-reakciósémán tüntetjük fel.

A (11) képletű 1-benzil-5-oxo-pirrolidin-3-karbonsav-metil-ész-
tert megfelelő redukálószerrel (pl. lítium-alumínium-hidrid, borán és
más hasonló redukálószerrel) a (12) képletű N-benzil-3-(hidroxi-me-
til)-pirrolidinné redukáljuk. A benzilcsoportot katalitikus hidrogé-
nezéssel eltávolítjuk, majd a kapott (13) képletű 3-(hidroxi-metil)-
-pirrolt bázis (pl. nátrium-hidroxid, nátrium-karbonát és más hasonló
bázisok) jelenlétében di-tercier butil-dikarbonáttal reagáltatjuk. A
kapott (Ic) képletű N-(tercier butoxi-karbonil)-3-(hidroxi-metil)-
-pirrolidint az alábbiakban ismertetésre kerülő módon alakítjuk (I)
általános képletű vegyületekké.

(I) általános képletű vegyületek szintézise (Ia), (Ib) és
(Ic) általános képletű vegyületekből

A Z helyén -N- atomot és R^1 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I)
általános képletű vegyületeket az (Ia), (Ib) és (Ic) általános képle-
tű vegyületekből az E-K. reakciósémán feltüntetett módon állíthatjuk
elő.

Az A helyén $-\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})-$ csoportot és R^2 helyén hidrogénatomot
tartalmazó (I) általános képletű vegyületeknek az (Ia) vagy (Ib) ál-

talános képletű vegyületekből történő előállítását az E-reakciósémán tüntetjük fel.

Az (Ia) képletű vegyületet egy (14) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk (mely képletben B jelentése az (I) általános képlet-nél megadott és X jelentése acilezési körülmények között kilépő csoport, pl. halogénatom, előnyösen klór- vagy brómatom; vagy hidroxil-csoport). A reakció során (16) általános képletű vegyületet kapunk. A (16) általános képletű vegyületek előállításánál alkalmazott reakció-körülmények az X csoport jellegétől függnék. Ha X jelentése hidroxil-csoport, a reakciót megfelelő kapcsoló ágens [pl. N,N-diciklohexil-karbodiimid, 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etil-karbodiimid és más hasonló szerek] jelenlétében végezzük el. X helyén halogénatomot tartalmazó (14) általános képletű vegyületek alkalmazása esetén a reakciót nem-nukleofil bázis (pl. trietil-amin vagy piridin, előnyösen piridin) jelenlétében hajtjuk végre. Szerves oldószerként előnyösen metilén-kloridot, tetrahidrofuránt vagy más hasonló oldószereket alkalmazhatunk.

A (16) általános képletű vegyületeket alternatív módon oly módon állíthatjuk elő, hogy az (Ia) képletű vegyületet valamely savanhid-riddel hevítjük. Reakcióközegként előnyösen tetrahidrofuránt, dioxánt vagy más hasonló oldószereket alkalmazhatunk. A (14) általános képletű vegyületek - pl. a 4-(2,5-dimetil-fenil)-4-oxo-vajsav, 4-(acetyl-fenoxi)-ecetsav, N-fenilszulfonil-glicin, 2-(6-metoxi-naft-2-il)-2-metil-ecetsav, 3-benzolszulfonil-propionsav, 4-(tiofén-2-il-pirazol-1-il)-ecetsav, 2-(1-acetyl-naft-2-il-oxi)-2-metil-ecetsav, 2-(4-metil[1,2,3]tiadiazol-5-il-szulfanil)-ecetsav, 2-(kinoxalin-2-il-szulfanil)-ecetsav - kereskedelmi forgalomban beszerezhetők.

A (16) általános képletű vegyületet diklór-metánban vizes savval vagy vízmentes savval (pl. sósav, vagy trifluor-ecetsav) kezeljük.

A kapott (17) általános képletű vegyületet az irodalomból jólismert módszerekkel alakítjuk (I) általános képletű vegyületekké. Néhány eljárást az alábbiakban ismertetünk:

Az (I) általános képletű vegyületeket a következőképpen állíthatjuk elő:

(i) A (17) általános képletű vegyületet valamely (18) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk [mely képletben Y jelentése aldehid-csoport (-CHO) vagy ketocsoport [-C(O)R], ahol R jelentése alkilcsoport]. A reakciót a korábbiakban ismertetett módon végezzük el.

(ii) A (17) általános képletű vegyületet valamely (18) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk [mely képletben Y jelentése alkilező körülmények között kilépő csoport, pl. halogénatom (mint pl. klór-, bróm- vagy jódatom), vagy szulfoniloxi-csoport (pl. metilszulfoniloxi- vagy 4-metil-fenilszulfoniloxi- vagy trifluor-metil-szulfoniloxics csoport)]. A reakciót bázis (pl. nátrium-karbonát, nátrium-hidrid, trietil-amin vagy más hasonló bázisok) jelenlétében végezzük el. Reakcióközegként aprotikus szerves oldószereket (pl. tetrahidrofurán, N,N-dimetil-formamid és más hasonló oldószerek) alkalmazhatunk.

A (18) általános képletű vegyületek - ahol Y jelentése aldehid- vagy ketoncsoport - általában kereskedelmi úton beszerezhetők. Így pl. a benzaldehid, acetofenon, 3,5-diklór-benzaldehid, 2-fenil-propionaldehid és más hasonló vegyületek kereskedelmi forgalomban vannak. Az aralkil-halogenidek (pl. benzil-bromid, 3,4-diklór-benzil-bromid és más hasonló vegyületek) is kereskedelmi forgalomban vannak. Más vegyületeket megfelelő kiindulási anyagokból (pl. fenil-ecetsav, fenil-propanol, benziloxi-etanol, 3,5-diklór-benzaldehid, 2-fenil-propionaldehid stb.) állíthatunk elő oly módon, hogy az aldehidet, ketont vagy karboxilcsoportot alkohollá redukáljuk, amelyet

megfelelő halogénezőszerezrel (pl. tionil-klorid, tionil-bromid, széntetrabromid trifenil-foszfin jelenlétében és más hasonló halogénezőszerek), illetve szulfonálószerrel (pl. metilszulfonil-klorid, p-toluolszulfonil-klorid és triflin-anhidrid) reagáltatunk. Az aldehidek, ketonok vagy karboxilcsoport redukciójához előnyösen lítium-alumínium-hidridet, boránt és más hasonló redukálószeret alkalmazhatunk.

Alternatív módon az (I) általános képletű vegyületeket az (Ib) általános képletű vegyületekből a (14) vagy (15) általános képletű vegyületekkel történő közvetlen reagáltatással állíthatjuk elő. A reakciót a fentismerttetett reakciókörülmények között hajtjuk végre.

Z helyén -N- atomot, R^1 helyén hidrogénatomot és A helyén $-N(R^2)C(O)N(R^3)-$ vagy $-N(R^2)C(S)N(R^3)-$ csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítását az F-reakciósémán tüntetjük fel.

Az A helyén karbamid/tiokarbamid-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket az (Ia) általános képletű vegyületekből állíthatjuk elő. A szintézis során előbb (19) általános képletű vegyületeket állítunk elő, éspedig a következőképpen:

(i) Egy (Ia) általános képletű vegyületet aktiválószerrel (pl. karbonil-diimidazol/tiokarbonil-diimidazol) reagáltatjuk, majd az imidazol-csoportot valamely primer vagy szekunder aminnal nukleofil úton lecseréljük. A reakció szobahőmérsékleten játszódik le. Reakcióközegként poláros szerves oldószereket (pl. tetrahidrofurán, dioxán és más hasonló oldószerek) alkalmazhatunk.

(ii) Egy (Ia) általános képletű vegyületet valamely karbamid/tiokarbamid-halogeniddel reagáltatunk. A reakciót nem-nukleofil szerves bázis jelenlétében hajtjuk végre. Reakcióközegként diklór-

-metánt, 1,2-diklór-etánt, tetrahydrofuránt vagy piridint alkalmazhatunk.

(iii) Egy (Ia) általános képletű vegyületet aprotikus szerves oldószerben (pl. benzol, tetrahydrofurán, dimetil-formamid és más hasonló oldószerek) valamely izocianáttal/izotiocianáttal reagáltatunk.

A (19) általános képletű vegyületet az E-reakciósémán ismertett módon alakítjuk (I) általános képletű vegyületté.

Az (I) általános képletű vegyületeket az (Ib) általános képletű vegyületekből a fenti (i)-(iii) lépések elvégzésével közvetlenül állíthatjuk elő.

A Z helyén -N- atomot, R^1 helyén hidrogénatomot és A helyén $-N(R^2)SO_2-$ csoportot (ahol R^2 jelentése hidrogénatom) tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítását a G-reakciósémán tüntetjük fel.

Az A helyén valamely szulfonamido-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely (Ia) általános képletű vegyületet a D-reakcióséma (ii) módszerénél közölt reakciókörülmények között valamely szulfonil-halogeniddel reagáltatunk. A kapott (20) általános képletű vegyületet az E-reakciósémánál ismertett módon alakítjuk (I) általános képletű vegyületté.

A szulfonil-halogenidek kereskedelmi forgalomban beszerezhetők, vagy pl. az alábbi irodalmi helyeken leírt módon állíthatók elő:
Lander R.F.: *Can. J. Chem.*, 61, 1583-1592, (1983); Aveta R. et al.: *Gazzetta Chimica Italiana*, 116, 649-652, (1986); King J. F. és Hillhouse J.H.: *Can. J. Chem.*, 54, 498, (1976); és Szymonifka M.J. és Heck J.V.: *Tet. Lett.*, 30, 2869-2872, (1989).

A Z helyén -N- atomot, R^1 helyén hidrogénatomot és A helyén

$-N(R^2)SO_2N(R^3)-$ csoportot (ahol R^2 jelentése hidrogénatom) tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítását a H-reakciósémán tüntetjük fel.

Az A helyén valamely szulfamid-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely (Ia) általános képletű vegyületet az E-reakcióséma (ii) módszerénél ismertetett reakciókörülmények között egy szulfamoil-halogeniddel reagáltatunk. A kapott (21) általános képletű vegyületet a C-reakciósémánál ismertetett módon alakítjuk (I) általános képletű vegyületté.

A szulfamoil-halogenidek kereskedelmi forgalomban beszerezhetők, vagy pl. az alábbi irodalmi helyeken leírt módon állíthatók elő: Graf R.: 931 225 (1952) sz. német szabadalom; és Catt J. D. és Matler W.L.: *J. Org. Chem.*, 39, 566-568 (1974).

A Z helyén -N- atomot, R^1 helyén hidrogénatomot és A helyén $-N(R^2)C(O)O-$ csoportot (ahol R^2 jelentése hidrogénatom) tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítását az I-reakciósémán tüntetjük fel.

Az A helyén valamely karbamát-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket a következőképpen állíthatjuk elő: valamely (Ia) általános képletű vegyületet aktiválószerrel (pl. karbonil-diimidazol) reagáltatunk, majd az imidazol-csoportot valamely (22) általános képletű alkohollal végzett reagáltatással nukleofil úton lecseréljük. A reakció szobahőmérsékleten játszódik le. Reakcióközegként poláros szerves oldószereket (pl. tetrahidrofurán, dioxán és más hasonló oldószerek) alkalmazhatunk. A kapott (23) általános képletű vegyületet az E-eljárásnál ismertetett módon alakítjuk (I) általános képletű vegyületté.

A (22) általános képletű alkoholok (pl. benzil-alkohol, 3-benzil-propanol és más hasonló alkoholok) kereskedelmi úton beszerezhetők.

A Z helyén -N- atomot, R^1 helyén hidrogénatomot és A helyén $-OC(O)N(R^2)-$ csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítását a J-reakciósémán tüntetjük fel.

Az A helyén valamely inverz karbamátcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket a következőképpen állíthatjuk elő: egy (Ic) általános képletű vegyületet aktiválószerrel (pl. karbonil-dimidazol) reagáltatunk, majd az imidazol-csoportot valamely (24) általános képletű aminnal nukleofil úton lecseréljük. A reakció szobahőmérsékleten játszódik le. Reakcióközegként poláros szerves oldószereket (pl. tetrahidrofurán, dioxán és más hasonló oldószerek) alkalmazhatunk. A kapott (25) általános képletű vegyületet az E-reakciósémánál ismertetett módon alakítjuk (I) általános képletű vegyületté.

A szakember számára nyilvánvaló, hogy az (I) általános képletű vegyületek az (Ib) általános képletű vegyületekből közvetlenül is előállíthatók.

Z helyén -N- atomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeknek a megfelelő, Z helyén $-N^+R X^-$ csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületekké történő átalakítását a K-reakciósémán tüntetjük fel.

Egy Z helyén -N- atomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet valamely alkil-jodiddal (pl. metil-jodid, etil-jodid és más hasonló vegyületek) keverés közben reagáltatva Z helyén $-N^+R X^-$ csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket állítunk elő (ahol R jelentése alkil-, halogén-alkil-, aralkil-, hidroxil-alkil-, karboxi-alkil-, alkoxi-karbonil-alkil- vagy ciano-alkil-csoport és X^- je-

lentése jodid-anion).

A jodid-sókat megfelelő ioncserélő gyanta (pl. Dowex 1x8-50) felhasználásával a megfelelő klorid-sókká alakíthatjuk.

A találmány szerinti vegyületek CCR-3 receptor antagonisták és a CCR-3 kemokinek (pl. RANTES, eotaxin, MCP-2, MCP-3 és MCP-4) által előidézett eozinofil képződést gátolják. A találmány szerinti vegyületek és azokat tartalmazó készítmények eozinofilek által kiváltott betegségek - pl. gyulladásos vagy allergiás betegségek, beleértve a légzési allergiás betegségeket - kezelésére alkalmazhatók, amelyek közül pl. az asztmát, allergiás rhinitist, hiperszenzitív tüdőbetegségeket, hiperszenzitív pneumonitist, eozinofil tüdőgyulladást (pl. krónikus eozinofil tüdőgyulladás), gyulladásos bélbetegségeket (pl. Crohn-betegség és fekélyes colitis), a psoriasist és gyulladásos dermatózisokat (pl. dermatitis és ekcéma) említjük meg.

A találmány szerinti vegyületek CCR-3 antagonista hatását in vitro tesztekkel a 14., 15. és 16. példában részletesen leírt ligand kötődési és kemotaxis teszttel határozzuk meg. Az in vivo aktivitást a 17. példában részletesen leírt, ovalbumin által kiváltott asztma Balb/c egér modellben határozzuk meg.

A találmány szerinti vegyületeket hasonló hatású készítményeknél használatos módon, gyógyászatilag hatékony mennyiségben adagolhatjuk. A hatóanyag gyógyászatilag hatékony mennyisége több tényezőtől (pl. a kezelendő betegség súlyossága, a kezelt egyén kora és viszonylagos egészségi állapota, a hatóanyag aktivitása, az adagolás módja és formája és egyéb tényezők) függ.

Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag hatékony mennyisége általában napi kb. 0,01 mg/kg testtömeg és kb. 20 mg/kg testtömeg közötti érték, előnyösen napi kb. 0,1-10 mg/kg. Egy 70 kg

testtömegű beteg napi dózisa előnyösen kb. 7 mg és kb. 0,7 g közötti érték.

A találmány szerinti vegyületeket általában az alábbi úton juttathatjuk a beteg szervezetébe: orális, belélegeztetési (pl. intranazális vagy orális belégzés), vagy parenterális (pl. intramuszkuláris, intravénás vagy szubkutáns) adagolás. Előnyös az orális adagolás, éspedig az adott eset súlyosságától függő napi hatóanyag-dózissal. A gyógyászati készítmények pl. tabletták, pilulák, kapszulák, félszilárd készítmények, porok, késleltetett hatóanyagleadású készítmények, oldatok, szuszpenziók, liposzómák, elixirek alakjában vagy más megfelelő formában adagolhatók. Előnyös továbbá a belélegeztetés. Ennek során a hatóanyagot közvetlenül juttatjuk a légzőrendszerbe pl. asztma és más hasonló vagy ezzel kapcsolatos légúti rendellenességek kezelése céljából (lásd 5 607 915 sz. USA szabadalmi leírás).

A készítményforma megválasztása több tényezőtől (pl. az adagolás módja és a hatóanyag biológiai értékesülése) függ. A hatóanyag belélegeztetés formájában történő adagolásához pl. folyékony oldatokat vagy szuszpenziókat, aeroszolókat, hajtógázas készítményeket, vagy száraz porokat alkalmazhatunk. Ezeket a készítményeket megfelelő készülék segítségével juttatjuk a beteg szervezetébe. Három típusú gyógyászati belélegeztető készülék használatos, éspedig a ködképző belélegeztető készülék, a beosztásos dózis-adagolású belélegeztető készülék (MDI) és a száraz port belélegeztető készülék (DPI). A ködképző belélegeztető készülékben nagysebességű légáram ködformában porlasztja be a folyékony formában lévő hatóanyagot a beteg légző rendszerébe. A beosztásos belélegeztető készülék esetében a készítmény gáznyomás alatt áll. A készülék működése során a nyomás alatt levő gáz meghatározott mennyiségű hatóanyagot lövel ki és ily módon a hatóanyag

szervezetbe juttatott mennyisége megbízhatóan szabályozható. A száraz port belélegeztető készülék a hatóanyagot szabadon folyó por formájában tartalmazza, amely belélegeztetés útján kerül a beteg légző rendszerébe. A szabadon folyó por elkészítéséhez a hatóanyagot megfelelő excipienssel (pl. laktóz) keverjük össze. A lemért mennyiségű hatóanyagot kapszulában tároljuk és a készülék működtetésével juttatjuk a beteg szervezetébe. Az utóbbi időben alacsony biológiai értékesülésű hatóanyagok kikészítését azon az elven oldották meg, hogy a biológiai értékesülés a felület növelésével (azaz a szemcsenagyság csökkentésével) fokozható. Így pl. a 4 107 288 sz. USA szabadalmi leírásban a hatóanyagot térhálós makromolekula mátrixra felvitt formában tartalmazó, 10-1000 nm részecskenagyságú készítményeket ismertetnek. Az 5 145 684 sz. USA szabadalmi leírás szerint a gyógyászati készítményeket oly módon állítják elő, hogy a hatóanyagot felület módosító anyag jelenlétében nanorészecskékre (átlagos részecskenagyság 400 nm) porítják, majd folyékony közegben diszpergálják. A kapott gyógyászati készítmény igen magas biológiai értékesülést biztosít.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények valamely (I) általános képletű vegyületet és legalább egy gyógyászatilag alkalmas excipienst tartalmaznak. E célra az (I) általános képletű vegyületek kívánt hatását károsan nem befolyásoló, nem-toxikus excipiensek alkalmazhatók. A találmány szerinti gyógyászati készítmények a gyógyszeriparban használatos bármely megfelelő szilárd, folyékony, fél-szilárd vagy - aeroszokok esetében - gázalakú excipienst tartalmazhatnak.

Szilárd gyógyászati excipienként pl. keményítő, cellulóz, talkum, glükóz, laktóz, szacharóz, szelatin, maláta, rizs, liszt, kréta, szilikagél, magnézium-sztearát, nátrium-sztearát, glicerín-

-monosztearát, nátrium-klorid, szárított fölözött tej stb. alkalmazható. Folyékony és félszilárd excipienseként pl. glicerin, propilén-glikol, víz, etanol és különböző olajok (ásványolaj, állati, növényi vagy szintetikus olajok, pl. mogyoróolaj, szójababolaj, ásványolaj, szezámolaj stb.) alkalmazhatók. Folyékony hordozóanyagként - különösen injekciós oldatok készítésénél - előnyösen vizet, konyhasó-oldatot, vizes dextróz-oldatot és glikolokat használhatunk.

A találmány szerinti vegyületek aeroszol formában történő diszpergálásához nyomás alatt levő gázokat (pl. nitrogén, széndioxid stb.) alkalmazhatunk.

A parenterális vagy orális adagolásra szolgáló liposzóma készítményekben a hatóanyagot és valamely lipidet megfelelő szerves oldószerben [pl. tercier butanol, ciklohexán (1 %-os etanol)] oldjuk. Az oldatot liofilizáljuk és a lipid keveréket vizes pufferben szuszpendálva liposzómát képezünk. A liposzóma nagyságát szükség esetén ultrahangos kezeléssel csökkenthetjük [lásd: Frank Szoka Jr. és Demetrios Papahadjopoulos: "Comparative Properties and Methods of Preparation of Lipid Vesicles (Liposomes)", *Ann. Rev. Biophys. Bioeng.*, 9, 467-508, (1980) és D.D. Lasic: "Novel Applications of Liposomes", *Trends in Biotech.*, 16, 467-608, (1998)].

További gyógyászati lag alkalmas excipiensek és gyógyászati készítményforma előállítási módszerek az alábbi irodalmi helyen kerültek ismertetésre: *Remington's Pharmaceutical Sciences*, kiadó: E.W. Martin (Mack Publishing Company), 18. kiadás (1990).

A gyógyászati készítmények hatóanyagtartalma tág határokon belül változhat. A találmány szerinti gyógyászati készítmények általában össztömegükre vonatkoztatva kb. 0,01-99,99 tömeg % (I) általános képletű vegyületet tartalmaznak; a 100 tömeg %-hoz szükséges részt egy

vagy több gyógyászati algalmas excipiens teszi ki. A gyógyászati készítmények hatóanyagtartalma általában kb. 1-80 tömeg %. A találmány szerinti gyógyászati készítmények előnyös formáinak előállítását a 13. példában ismertetjük.

Találmányunk további részleteit az alábbi példákban ismertetjük anélkül, hogy a találmányt a példákra korlátoznánk.

Példák

1. példa

A (26) képletű 3-(RS)-(amino-metil)-1-(tercier butoxi-karbonil)-pirrolidin szintézise

1. lépés

150 g (0,95 mól) megömlesztett dimetil-itakonátot szobahőmérsékleten ammónia vízmentes metanollal képezett oldatához (7 M, 1000 ml, 7 mól) adunk. A reakcióedényt parafinnal lezárjuk és túvel átszűrva levegőztetjük. Az oldatot 3 napon át állni hagyjuk, majd a szilárd anyagot szűrjük, hideg metanollal mossuk és vákuumban szárítjuk. 150 g tiszta 4-(amino-karbonil)-pirrolidin-2-ont kapunk.

2. lépés

Egy literes lombikba nitrogén-atmoszférában 20 g (156 millimól) 4-(amino-karbonil)-pirrolidin-2-on 0 °C-os hideg vízmentes tetrahidrofuránnal képezett szuszpenzióját bemérjük, majd keverés közben 12 g (0,32 millimól) lítium-alumínium-hidrid 350 ml vízmentes tetrahidrofuránnal képezett oldatát csepegtetjük hozzá. Az adagolás befejezése és a hidrogénfejlődés abbamaradása után a hűtőfürdőt eltávolítjuk, majd a reakcióelegyet visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakció teljesséválása után a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk lehűlni és 300 ml étert adunk hozzá. A hidrid fölöslegét

elegendő mennyiségű telített nátrium-szulfát-oldat egy órán át történő hozzácsepegtetésével megbontjuk. Minthogy a diamin vízben igen jól oldódik, a két fázis képződését a víz eltávolításával megakadályozzuk. A szuszpenziót Celiten átszűrjük, majd tetrahidrofuránnal és 15 % metanolt tartalmazó tetrahidrofuránnal mossuk. Az egyesített mosófolyadékokat forgó bepárlón betöményítjük és a maradékot vákuumban ledesztilláljuk. Színtelen mozgékony olaj alakjában 7,6 g tiszta 3-(RS)-3-(amino-metil)-pirrolidint kapunk.

3. lépés

250 ml-es lombikban nitrogén-atmoszférában szobahőmérsékleten 5,3 g (50 millimól) benzaldehydet 5,0 g (50 millimól) 3-(RS)-3-(amino-metil)-pirrolidin 100 ml vízmentes toluollal képezett oldatához adunk. A lombikhoz Dean-Stark feltétet és hűtőt szerelünk. A reakcióelegyet 4 órán át visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett forraljuk, lehűtjük és részletekben 5,3 g (50 millimól) di-tercier butil-dikarbonátot adunk hozzá. A képződő oldatot szobahőmérsékleten egy éjjelen át keverjük. A reakcióelegyet forgóbepárlón betöményítjük. A maradékot 80 ml (80 millimól) 1 mólos nátrium-hidrogén-szulfát-oldattal (1,6 ekvivalens) hígítjuk. A reakcióelegyet 2 órán át erőteljesen keverjük, a nem-kívánatos szerves melléktermékeket éteres mosással eltávolítjuk, majd 1 mólos nátrium-hidroxid-oldattal pH 7 értékre lúgosítjuk. A további nem-kívánatos melléktermékeket további éteres vagy etil-acetátos extrakcióval eltávolítjuk. A szerves fázist konyhasó-oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. Színtelen olaj alakjában 80-90 %-os kitermeléssel 3-(RS)-(amino-metil)-1-(tercier butoxi-karbonil)-pirrolidint kapunk. A terméket további tisztítás nélkül közvetlenül használjuk fel.

2. példa

A (27) képletű 3-(S)-(amino-metil)-1-(tercier butoxi-karbonil)-pirrolidin szintézise

1. lépés

30 g (0,34 mól) (S)-pirrolidinolt 400 ml víz és 300 ml dioxán elegyében oldunk és 120 ml (0,69 mól, 2 ekvivalens) N,N-diizopropil-etil-amint adunk hozzá. A reakcióelegyet 0 °C-ra hűtjük és 90 g (0,41 mól, 1,2 ekvivalens) di-tercier butil-dikarbonát 100 ml dioxánnal képezett oldatát adjuk lassan hozzá. A képződő elegyet egy órán át 0 °C-on, majd 8 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet dietil-éter és víz között megosztjuk. A vizes fázist 1 mólos sósavval pH 3,0 értékre savanyítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük és konyhasó-oldattal mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Flash-kromatográfiával és 15:85 arányú metanol/diklór-metán eleggyel végrehajtott eluálással történő tisztítás után fehér szilárd anyag alakjában 40 g (S)-1-(tercier butoxi-karbonil-amino)-3-hidroxi-pirrolidint kapunk.

2. lépés

40 g (0,21 mól) (S)-1-(tercier butoxi-karbonil-amino)-3-hidroxi-pirrolidint 73 ml (0,42 mól, 2 ekvivalens) N,N-diizopropil-etil-amin jelenlétében, jégfürdőn való hűtés közben 400 ml vízmentes metilén-kloridban oldunk. Az oldathoz 30 perc alatt 18 ml (0,23 mól, 1,1 ekvivalens) metánszulfonil-kloridot adunk. A reakcióelegyet 4 órán át szobahőmérsékleten keverjük, az oldatot bepároljuk és a maradékot 250 ml etil-acetátban oldjuk. A szerves oldatot 5 %-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és konyhasó-oldattal mossuk. A szerves ekstrak-

tumot magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Sötétszínű olaj alakjában 39 g (S)-(1-tercier butoxi-karbonil-amino)-3-metánszulfoniloxi-pirrolidint adunk. A terméket további tisztítás nélkül közvetlenül használjuk fel.

3. lépés

39 g (0,15 mól) (S)-(1-tercier butoxi-karbonil-amino)-3-metánszulfoniloxi-pirrolidint 250 ml acetonitrilben oldunk és az oldathoz 75 g (0,28 mól, 1,9 ekvivalens) tetra-n-butyl-ammónium-cianidot adunk. A reakcióelegyet 65 °C-on 6 órán át melegítjük, majd szobahőmérsékletre hűtjük. Ezután 500 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk hozzá és a reakcióelegyet 750 ml és 300 ml toluollal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel mossuk és vákuumban bepároljuk. A barna olaj formájában visszamaradó nyersterméket flash-kromatográfiával és 20 % etil-acetátot tartalmazó hexán/etil-acetát eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. Sárga olaj alakjában 13,5 g (S)-1-(tercier butoxi-karbonil-amino)-3-ciano-pirrolidint kapunk.

4. lépés

13,5 g (67 millimól) (S)-1-(tercier butoxi-karbonil-amino)-3-ciano-pirrolidin 50 ml 3 %-os ammónium-hidroxid/metanol eleggyel kepezett oldatához 0,5 g 50 %-os vizes Raney-nikkel szuszpenziót adunk. Az elegyet 40 psi nyomáson hidrogén-atmoszféra alá helyezzük. Az elegyet szobahőmérsékleten 12 órán át keverjük, Celite ágyon átszűrjük és a szűrőn levő anyagot 100 ml metanollal mossuk. A szűrletet szárazrapároljuk. Olaj alakjában 10 g (S)-(1-tercier butoxi-karbonil-amino)-3-(amino-metil)-pirrolidint kapunk.

A fenti eljárással analóg módon járunk el, azzal a változtatással, hogy (S)-pirrolidinol helyett (R)-pirrolidinolt alkalmazunk és

ily módon (R)-1-(tercier butoxi-karbonil-amino)-3-(amino-metil)-pirrolidint állítunk elő.

3. példa

A (28) képletű 3-(RS)-(amino-metil)-1-(3,4-diklór-benzil)-pirrolidin szintézise

1. lépés

18 g (114 millimól) 3,4-diklór-benzil-amint szobahőmérsékleten 20 g (114 millimól) dimetil-itakonát 200 ml metanollal képezett oldathoz adunk. Az oldatot 48 órán át keverjük, majd vákuumban betöményítjük. A szilárd maradékot kettéosztjuk, az egyik részt 300 ml (2,1 mól) 7 mólós metanolos ammóniával kezeljük. Az oldatot túvel átszűrve levegőztetjük és 2 napon át állni hagyjuk. A szuszpenziót bepároljuk, majd szűrjük. A szűrőlepenyt hideg metanollal mossuk. 18,5 g tiszta 3-(amino-karbonil)-1-(3,4-diklór-benzil)-pirrolidin-2-ont kapunk.

2. lépés

3-(Amino-karbonil)-1-(3,4-diklór-benzil)-pirrolidin-2-on 150 ml vízmentes tetrahidrofuránnal képezett szuszpenzióját nitrogén-atmoszférában szobahőmérsékleten lassan 49 g (128 millimól, 2 ekvivalens) lítium-alumínium-hidrid 100 ml tetrahidrofuránnal képezett oldathoz adjuk. A reakcióelegyet egy éjjelen át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk, éterrel hígítjuk és a reakciót konyhasó-oldat hozzáadásával leállítjuk. A szürke elegyet egy órán át gyorsan keverjük, Celiten átszűrjük, etil-acetáttal mossuk és a szűrletet betöményítjük. Flash-kromatografálás és 200:25:1 arányú kloroform/metanol/ammónia eleggyel végzett eluálás után színtelen olaj alakjában 6,2 g 3-(RS)-(amino-metil)-1-(3,4-diklór-benzil)-pirrolidint kapunk. Tisztaság: >95 %.

4. példa

A (29) képletű N-[1-(2,3-diklór-benzil)-pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-3-[5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-ill]-propionamid-hidroklorid só szintézise

1. lépés

50 g (0,21 mól) metil-1-benzil-5-oxo-3-pirrolidin-karboxilátot 400 ml (2,8 mól) 7 mólos metanolos ammónia-oldatban keverünk. Az oldatot 2 nap múlva melegítéssel (50 °C) addig pároljuk be, míg a szilárd anyag teljes mennyisége oldatban marad (kb. 300 ml). A reakcióelegyet lehűlni hagyjuk. A képződő szilárd anyagot szűrjük, éterrel mossuk és szárítjuk. Színtelen kristályok alakjában 40 g 1-benzil-5-oxo-pirrolidin-3-karbonsav-amidot kapunk.

2. lépés

22 g (0,1 mól) 1-benzil-5-oxo-pirrolidin-3-karbonsav-amidot részletekben keverés közben 9,5 g (0,25 mól, 2,5 ekvivalens) lítium-alumínium-hidrid 600 ml vízmentes tetrahidrofuránnal képezett oldathoz adunk. A kezdeti gázfejlődés abbamaradása után a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 24 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk; ekkorra a reakcióelegy LCMS analízis szerint kiindulási anyagot nem tartalmaz. A reakció leállítása céljából keverés közben telített vizes nátrium-szulfát-oldatot a gázfejlődés megszűnéséig óvatosan hozzácsepegtetünk. A szuszpenziót Celite gyertyán átszűrjük és 200 ml dietil-éterrel eluáljuk. Az oldószert eltávolítjuk. Olaj alakjában 14,7 g 3-(RS)-(amino-metil)-1-benzil-pirrolidint kapunk. A terméket további tisztítás nélkül közvetlenül használjuk fel.

3. lépés

14,7 g (80 millimól) 3-(RS)-(amino-metil)-1-benzil-pirrolidint keverés közben 400 ml metilén-kloridban oldunk. Ezután 16,8 g (80 millimól, 1,0 ekvivalens) di-tercier butil-dikarbonát 50 ml metilén-kloriddal képezett oldatát csepegtetjük hozzá. A reakcióelegyet egy éjjelen át keverjük és bepároljuk. A maradékot 400 ml dietil-éterben oldjuk és 120 ml 1 mólos nátrium-hidrogén-szulfát-oldattal extraháljuk. A vizes fázist 1 mólos nátrium-hidroxid-oldattal pH 12 értékre lúgosítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, konyhasó-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és szűrjük. A szerves oldatot bepároljuk. 22,5 g 1-benzil-3-(RS)-(N-tercier butoxi-karbonil-amino-metil)-pirrolidint kapunk, amelyet közvetlenül használunk fel.

4. lépés

22,2 g (0,76 mól) 1-benzil-3-(RS)-(N-tercier butoxi-karbonil-amino-metil)-pirrolidint 100 ml 1:1 arányú metanol-ecetsav elegyben oldunk. 4 g 10 %-os palládium-szén katalizátor 100 ml 1:1 arányú metanol-ecetsav eleggyel képezett szuszpenzióját Parr-lombikba mérjük be és a fenti oldatot hozzáadjuk. A lombikot Parr redukáló-berendezésbe visszük át és a szuszpenziót hidrogén-atmoszférában 60 psi nyomáson 2 napon át hidrogénezzük. A reakcióelegyet Celite gyertyán át szűrjük és metanol/metilén-klorid eleggyel eluáljuk. Az oldatot betöményítjük és a maradékot toluollal együtt bepároljuk. Színtelen olaj alakjában 3-(RS)-(N-tercier butoxi-karbonil-amino-metil)-pirrolidint kapunk, amelyet közvetlenül használunk fel.

5. lépés

3,2 g (15 millimól, 1,5 ekvivalens) nátrium-triacetoxi-borohidridet egy részletben keverés közben szobahőmérsékleten 2,0 g (10 mil-

limól) 3-(RS)-(N-tercier butoxi-karbonil-amino-metil)-pirrolidin és 1,9 g (11 millimól, 1,1 ekvivalens) 2,3-diklór-benzaldehid 60 ml di-klór-metánnal képezett oldatához adunk. A szuszpenziót egy éjjelen át keverjük, majd vákuumban betöményítjük. A maradékot éterrel hígítjuk és a reakciót 1 mólos sósav hozzáadásával leállítjuk. A vizes fázist 4 mólos nátrium-hidroxid-oldattal pH 12 értékre lúgosítjuk, majd etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, konyhasó-oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradék flash-kromatografálása után színtelen olaj alakjában 2,9 g 3-(RS)-(N-tercier butoxi-karbonil-amino-metil)-1-(2,3-diklór-benzil)-pirrolidint kapunk. Az olajos terméket 30 ml metilén-kloridban felvesszük és 5 ml trifluor-ecetsavat adunk hozzá. Az illékony komponenseket vákuumszivattyúval egy óra múlva eltávolítjuk, majd a maradékot magas vákuumban tovább betöményítjük. A kapott 3-(RS)-(amino-metil)-1-(2,3-diklór-benzil)-pirrolidint további nélkül használjuk fel.

6. lépés

10 ml (30 millimól) 21 tömeg/térfogat %-os etanolos nátrium-etilát-oldatot (3 ekvivalens) egy részletben 3,3 g (9,8 millimól) 2-(4-metoxi-fenil)-trimethinium-perklorát [lásd: Jutz C., Kirchlechner R., Seidel H.: *Chem. Ber.*, 102, 2301, (1969)] és 1,5 g (9,8 millimól) 4-amidino-butánsav-monohidroklorid [lásd: McElvain S.M., Schroeder J.P.: *J. Am. Chem. Soc.*, 71, 40, (1949)] 40 ml vízmentes etanollal képezett szuszpenziójához adunk. A reakcióelegyet 12 órán át visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett forraljuk, majd szobahőmérsékletre hűtjük. A szuszpenziót betöményítjük, vízzel hígítjuk és éterrel mossuk. A vizes fázist 10 g citromsavval megsavanyítjuk. A kiváló csapadékot szűrjük, vízzel és éterrel mossuk és magas vákuumban szárítjuk. Csaknem fehér szilárd anyag alakjában 1,85 g 3-[4-(4-metoxi-fenil)-

-pirimidin-2-il]-propánsavat kapunk.

7. lépés

0,29 g (1,5 millimól, 1,5 ekvivalens) 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etil-karbodiimid-hidrokloridot 0,26 g (1,0 millimól, 1,0 ekvivalens) 3-[4-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il]-propánsav, 0,26 g (1,0 millimól) 3-(RS)-(amino-metil)-1-(2,3-diklór-benzil)-pirrolidin, 0,20 g (1,5 millimól, 1,5 ekvivalens) 1-hidroxi-benzotriazol-hidrát és 0,44 ml (2,5 millimól, 2,5 ekvivalens) diizopropil-etil-amin 2 ml kloroformmal képezett szuszpenziójához adunk. A reakcióelegyet egy éjjelen át szobahőmérsékleten keverjük, etil-acetáttal hígítjuk és egymásután 1 mólos nátrium-hidroxid-oldattal, vízzel, 1 mólos sósavval, vízzel és konyhasó-oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és betöményítjük. A maradékot flash-kromatografálással és 0 → 10 % metanolt tartalmazó metilén-klorid/metanol elegyekkel végzett eluálással tisztítjuk. A kívánt terméket tartalmazó tiszta frakciókat egyesítjük, dioxánnal hígítjuk és 0,2 ml 4 mólos dioxános hidrogén-kloridot adunk hozzá. Az oldatot magas vákuumban bepároljuk. 185 mg N-[1-(2,3-diklór-benzil)-pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-3-[5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il]-propionamidot kapunk, a hidroklorid só alakjában.

5. példa

A (30) képletű N-[1-(2,3-diklór-benzil)-pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-3-[5-(4-nitro-fenil)-pirimidin-2-il]-propionamid szintézise

1. lépés

83 ml (0,79 mól) foszfor-oxi-kloridot nitrogén-atmoszférában lassan 100 ml hideg száraz dimetil-formamidhoz adunk olyan ütemben, hogy a hőmérséklet 5 °C fölé ne emelkedjék. Az adagolás befejezése után 48 g (0,26 mól) 4-nitro-fenil-ecetsavat adunk egy részletben

hozzá. A reakcióelegyet egy órán át 85°C -on hevítjük, lehűtjük és jégre öntjük. A termék kiválásának beindítása céljából 37 g (0,26 mól) szilárd nátrium-perklorátot adunk hozzá. A szilárd anyagot szűrjük, hideg vízzel, metanollal és éterrel mossuk. Halványsárga szilárd anyag alakjában 81,9 g 2-(4-nitro-fenil)-trimethinium-perklorátot kapunk.

2. lépés

60 ml (180 millimól, 3 ekvivalens) 21 tömeg/térfogat %-os etanolos nátrium-etilát-oldatot egy részletben 20,8 (60 millimól) 2-(4-nitro-fenil)-trimethinium-perklorát és 9,1 g (60 millimól) 4-amidinopropionsav-monohidroklorid só 300 ml etanollal képezett szuszpenziójához adunk. A szuszpenziót szobahőmérsékleten egy éjjelen keverjük. A képződő szuszpenziót szűrjük, etanollal hideg sósavval, vízzel és éterrel mossuk és magas vákuumban szárítjuk. Drapp szilárd anyag alakjában 13,7 g 3-[5-(4-nitro-fenil)-pirimidin-2-il]-propionsavat kapunk.

3. lépés

5,8 g (30 millimól, 1,5 ekvivalens) 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etil-karbodiimid-hidrokloridot 6,6 g (24 millimól, 1,2 ekvivalens) 3-[5-(4-nitro-fenil)-pirimidin-2-il]-propionsav, 4,0 g (20 millimól) 1-[tercier butoxi-karbonil]-3-(RS)-(amino-metil)-pirrolidin, 4,1 g (30 millimól, 1,5 ekvivalens) 1-hidroxi-benzotriazol-hidrát és 7,0 ml (50 millimól, 2,5 ekvivalens) trietil-amin 50 ml kloroformmal képezett szuszpenziójához adunk. A reakciókomponensek teljes feloldódásának elősegítése céljából 100 ml dimetil-formamidot adunk hozzá. Az oldatot szobahőmérsékleten egy éjjelen át keverjük. A reakcióelegyet etil-acetáttal hígítjuk, egymásután 1 mólos nátrium-hidroxid-oldattal, vízzel, 1 mólos sósavval, vízzel és konyhasó-oldattal mossuk,

nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A világosbarna szilárd maradékot éterrel mossuk. 4,9 g tiszta N-[1-(2,3-diklór-benzil)-pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-3-[5-(4-nitro-fenil)-pirimidin-2-il]-propionamidot kapunk.

6. példa

A (31) képletű N-[1-(2,3-diklór-benzil)-pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-3-[5-(4-amino-fenil)-pirimidin-2-il]-propionamid szintézise

100 mg (0,1 millimól, 0,05 ekvivalens) 10 %-os palládium-szén katalizátort egy tartányba bemérünk, majd 1,0 g (2,2 millimól) N-[1-(2,3-diklór-benzil)-pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-3-[5-(4-nitro-fenil)-pirimidin-2-il]-propionamid 30 ml metanollal képezett oldatát adagoljuk be. Ezután hidrogéngázt (ballon-nyomás) vezetünk be. A reakciót másfél óra múlva nitrogén átvezetéssel leállítjuk. A reakcióelegyet Celiten® átszűrjük és betöményítjük. A sárga maradékot etil-acetátban oldjuk, majd 1 mólos sósavval vizes fázisba visszük át. A vizes fázist pH 11 értékre lúgosítjuk és etil-acetáttal alaposan extraháljuk. A szerves frakciókat egyesítjük, konyhasó-oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és betöményítjük. Sárga kristályos szilárd anyag alakjában 630 mg N-[1-(2,3-diklór-benzil)-pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-3-[5-(4-amino-fenil)-pirimidin-2-il]-propionamidot kapunk.

7. példa

A (32) képletű N-[1-(2,3-diklór-benzil)-pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-2-[5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il-szulfanil]-acetamid szintézise

1. lépés

250 ml-es lombikban szobahőmérsékleten nitrogén-atmoszférában 5,3 g (50 millimól) benzaldehidet 5,0 g (50 millimól) 3-(RS)-(amino-

-metil)-pirrolidin 100 ml vízmentes toluollal képezett oldatához adunk. A lombikra Dean-Stark készüléket és hűtőt szerelünk. A berendezést jól tömítjük és 4 órán át visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük és 5,3 g (50 millimól) di-tercier butil-dikarbonátot adunk részletekben hozzá. A képződő oldatot szobahőmérsékleten egy éjjelen át keverjük. A reakcióelegyet forgóbepárlón betöményítjük, 80 ml (80 millimól, 1,6 ekvivalens) 1 mólos nátrium-hidrogén-szulfát-oldattal hígítjuk és 2 órán át erőtljesen keverjük. A reakcióelegyet a nem-kívánatos szerves melléktermékek eltávolítása céljából éterrel mossuk, majd 1 mólos nátrium-hidroxid-oldattal pH 7-értékre lúgosítjuk. A további nem-kívánatos melléktermékeket etil-acetátos extrakcióval eltávolítjuk. A vizes oldatot 1 mólos nátrium-hidroxid-oldattal erősen meglúgosítjuk (pH 12) és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist konyhasó-oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és betöményítjük. Szítelen olaj alakjában 3-(RS)-(amino-metil)-1-(tercier butoxi-karbonil)-pirrolidint kapunk, amelyet további tisztítás nélkül használunk fel.

2. lépés

6,0 g (30 millimól) 3-(RS)-(amino-metil)-1-(tercier butoxi-karbonil)-pirrolidin 15 ml metilén-kloriddal képezett oldatát nitrogén-atmoszférában 2,4 ml (30 millimól) klór-acetil-klorid és 5,5 ml (32 millimól) diizopropil-etil-amin hideg (0°C) metilén-kloridos oldatához csepegtetjük. A reakcióelegyhez egy óra múlva további 0,5 ekvivalens klór-acetil-kloridot és diizopropil-etil-amint adunk. A reakcióelegyet 0°C -on egy éjjelen át állni hagyjuk, etil-acetáttal hígítjuk, vízzel és konyhasó-oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és betöményítjük. Sötétbarna olaj alakjában N-[1-(tercier but-

oxi-karbonil)-pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-2-klór-acetamidot kapunk, amelyet további tisztítás nélkül használunk fel.

3. lépés

15 ml (45 millimól, 1,5 ekvivalens) 21 tömeg/térfogat %-os nátrium-etilát-oldatot 10,0 g (30 millimól) 2-(4-metoxi-fenil)-trimethinium-perklorát és 3,0 g (40 millimól, 1,3 ekvivalens) tiokarbamid 200 ml etanollal képezett oldatához [lásd: Krecmerova M., Hrebabecky H., Masojidkova M., Holy A.: *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **61**, 458, (1996)] adunk. A reakcióelegyet 60 °C-on 2 órán át melegítjük.

További mennyiségű tiokarbamid és nátrium-etilát hozzáadása után a reakcióelegyet további egy órán át 60 °C-on melegítjük. A sárga szuszpenziót szobahőmérsékletre hűtjük, a reakciót 10 ml ecetsav hozzáadásával leállítjuk és az elegyet szűrjük. A szilárd anyagot vízzel és etanollal mossuk és magas vákuumban szárítjuk. Sárga szabadonfolyó por alakjában 6,0 g 5-(4-metoxi-fenil)-1H-pirimidin-2-tiont kapunk.

4. lépés

0,70 g (3 millimól) 5-(4-metoxi-fenil)-1H-pirimidin-2-tiont 1,15 g (kb. 80 %-os tisztaság, kb. 3 millimól) N-[1-(tercier butoxi-karbonil)-pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-2-klór-acetamid és 0,9 ml (5 millimól, 1,5 ekvivalens) diizopropil-etil-amin vízmentes acetonnitrillel képezett oldatához adunk. A kiindulási merkaptán feloldása céljából 1,2 ml (3,2 millimól) 2,7 mólos etanolos nátrium-etilát-oldatot és 20 ml dimetil-formamidot adunk hozzá. A képződő sötétbarna oldatot szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük. A reakcióelegyet betöményítjük. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk és 50-100 % etil-acetátot tartalmazó hexán/etil-acetát elegyekkel eluáljuk. A főterméket tartalmazó frakciókat egyesítjük és bepároljuk. Az olajos

maradékot éterrel eldörzsöljük. Halványsárga szilárd anyag alakjában 0,60 g tiszta N-[1-(tercier butoxi-karbonil)-pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-2-[5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il-tio]-acetamidot kapunk. Kitermelés: 44 %.

5. lépés

3 ml vízmentes trifluor-ecetsavat szobahőmérsékleten 0,60 g (1,3 millimól) N-[1-(tercier butoxi-karbonil)-pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-2-[5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il-tio]-acetamid 20 ml metilén-kloriddal képezett oldatához adunk. A gázfejlődés a sav hozzáadása után azonnal megkezdődik. A reakcióelegyet 30 perc múlva Teflon száraz vákuum rendszer felhasználásával betöményítjük, majd magas vákuumban tovább bepároljuk. A kapott N-[pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-2-[5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il-tio]-acetamidot 10 ml diklór-etánban oldjuk (0,13 millimól/ml).

6. lépés

115 mg (0,66 millimól, 1,5 ekvivalens) 2,3-diklór-benzaldehydet 3,4 ml (0,44 millimól) N-[pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-2-[5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il-tio]-acetamid 3,4 ml diklór-etánnal képezett oldatához adunk. Ezután fölös mennyiségű $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ -t (0,2 g, 0,9 millimól, kb. 3 ekvivalens) adunk hozzá. A képződő szuszpenziót egy éjjelen át erőteljesen keverjük. A reakcióelegyet éterrel hígítjuk és a reakciót 1 mólos sósav hozzáadásával leállítjuk. Zavaros elegy keletkezik. A szerves fázist óvatosan eltávolítjuk és a vizes réteget 5 mólos vizes nátrium-hidroxid-oldattal pH 11 értékre lúgosítjuk. Ezután etil-acetáttal alaposan extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat konyhasó-oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és betöményítjük. Szilikagélen végzett kromatografálás és 0-10 % meta-

nolt tartalmazó etil-acetát/metanol elegyekkel végrehajtott eluálás után N-[1-(2,3-diklór-benzil)-pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-2-[5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il-szulfanil]-acetamidot kapunk, amelyet 4 mólos dioxános hidrogén-klorid-oldat felhasználásával hidroklorid sóvá alakítunk (60 mg).

A 6. lépésnél ismertetett eljárást azzal a változtatással végezzük el, hogy 115 mg (0,66 millimól, 1,5 ekvivalens) 2,3-diklór-benzaldehyd helyett 3,4-diklór-benzaldehydet alkalmazunk és ily módon N-[1-(3,4-diklór-benzil)-pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-2-[5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il-szulfanil]-acetamid-hidroklorid sót állítunk elő.

A 6. lépésnél ismertetett eljárást azzal a változtatással végezzük el, hogy 2,3-diklór-benzaldehyd helyett 3,4-metiléndioxi-benzaldehydet alkalmazunk és ily módon N-[1-(3,4-metiléndioxi-benzil)-pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-2-[5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il-szulfanil]-acetamid-hidroklorid sót állítunk elő.

8. példa

A (33) képletű N-[1-(3,4-diklór-benzil)-pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-2-[5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il-oxil]-acetamid szintézise

1. lépés

Az 5-bróm-2-hidroxi-pirimidin szintéziséhez a Crosby és Berthold által közölt eljárást [J. Chem. Soc., 25, 1916 (1960)] alkalmazzuk. 100 g (0,75 mól) 2-hidroxi-pirimidin-hidroklorid 1,2 liter vízzel kepezett oldatához keverés közben lassan 135 g (0,84 mól) brómot adunk. A reakcióelegyet kb. 30 percen át az oldat vörös színének elhalványulásáig folyamatosan keverjük (kb. 30 perc). Az oldatot a fölös mennyiségű bróm és a hidrogén-bromid eltávolítása céljából 80 °C-ra me-

legítjük. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk és a maradékot 90 %-os vizes etanolból átkristályosítjuk. 111 g 5-bróm-2-hidroxi-pirimidint kapunk.

2. lépés

225 ml (2,4 mól, 1,4 ekvivalens) foszfor-oxi-kloridot 30 g (0,17 mól) 5-bróm-2-hidroxi-pirimidin és 7,5 ml dimetil-anilin elegyéhez adunk. Az oldatot nitrogén-atmoszférában 4 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A sötétbarna reakcióelegyet lehűtjük, jégre öntjük és éterrel extraháljuk. A szerves fázist hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és betöményítjük. 25 g 5-bróm-3-klór-pirimidint kapunk. Kitermelés: 75 % [lásd: Goodby J.W., Hird M., Lewis R.A., Toyne K.J.: *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 2719 (1996)].

3. lépés

Az (5-bróm-pirimidin-2-il-oxi)-ecetsav szintézisét az alábbi irodalmi helyen leírtakkal analóg módon végezzük el: Coppola G.M., Hardtmann G.E., Huegi B.S.J.: *Heterocycl. Chem.*, 17, 1479 (1980). 5,0 g (124 millimól, 1,8 ekvivalens) nátrium-hidridet (60 %-os ásványolajos diszperzió) nitrogén-atmoszférában vízmentes hexánnal kétszer mossuk, majd részletekben 9,4 g (103 millimól, 1,5 ekvivalens) metil-glikolát 150 ml toluollal képezett oldatához adjuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 30 percen át keverjük, majd 13,3 g (69 millimól) 5-bróm-3-klór-pirimidin 50 ml toluollal képezett oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegyet egy éjjelen át 60 °C-on melegítjük és betöményítjük. A maradékot 30 percen át fölös mennyiségű 1 mólos vizes nátrium-hidroxid-oldattal gyorsan keverjük, éterrel mossuk és 4 mólos sósavval megsavanyítjuk. A kiváló csapadékot összegyűjtjük és hideg vízzel mossuk. A szűrletet etil-acetáttal extraháljuk. A szer-

ves fázist konyhasó-oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. 10,3 g (5-bróm-pirimidin-2-il-oxi)-ecetsavat kapunk.

4. lépés

3-(RS)-(amino-metil)-1-(tercier butoxi-karbonil)-pirrolidin 17 ml diklór-etánnal képezett oldatához egymásután 5,1 ml diizopropil-etil-amint, 2,9 g (12,2 millimól, 1 ekvivalens) 2-(5-bróm-pirimidin-2-il-oxi)-ecetsav és 43 ml tetrahidrofuran oldatát, 2,4 g (17,5 millimól, 1,5 ekvivalens) 1-hidroxi-benzotriazol-hidrátot és 3,4 g (17,6 millimól, 1,5 ekvivalens) és 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etil-karbo-diimid-hidrokloridot adunk. Az oldatot nitrogén-atmoszférában egy éjjelen át keverjük. A reakcióelegyet etil-acetáttal hígítjuk, 1 mólos vizes nátrium-hidroxid-oldattal, 1 mólos sósavval, vízzel és konyhasó-oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és betöményítjük. A maradék flash-kromatografálása után 4,2 g tiszta N-[1-(tercier butoxi-karbonil)-pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-2-(5-bróm-pirimidin-2-il-oxi)-acetamidot kapunk.

5. lépés

1,0 g (6,8 millimól, 1,05 ekvivalens) 4-metoxi-fenil-bórsavat 2,7 g (6,5 millimól) N-[1-(tercier butoxi-karbonil)-pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-2-(5-bróm-pirimidin-3-il-oxi)-acetamid 30 ml 1-propa-nollal képezett oldatához adunk. A szuszpenziót a teljes anyagmennyiség feloldódásáig keverjük (kb. 10 perc). A képződő oldathoz 2,9 mg (0,13 millimól, 0,02 ekvivalens) palládium-acetátot, 103 mg (0,39 millimól, 0,06 ekvivalens) trifenil-foszfint, 3,9 ml (7,8 millimól, 1,2 ekvivalens) 2 mólos vizes nátrium-karbonát-oldatot és 9 ml ion-mentesített vizet adunk. A reakcióelegyet nitrogén-atmoszférában egy órán át visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett forraljuk. Ezután 20 ml vizet adunk hozzá és a nitrogén-bevezetést megszüntetjük. A reak-

cióelegyet szobahőmérsékleten egy órán át keverjük és etil-acetáttal alaposan extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és konyhasó-oldattal mossuk. A szerves fázist aktívszénnel 15 percen át keverjük, nátrium-szulfát felett szárítjuk és betöményítjük. A maradék etil-acetátból és hexánból történő átkristályosítása után 2,1 g tiszta N-[1-(tercier butoxi-karbonil)-pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-2-[5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il-oxi]-acetamidot kapunk. A szilárd anyagot 30 ml metilén-kloridban oldjuk és 5 ml trifluor-ecetsavat csepegtetünk hozzá. Az oldatot kb. egy óra múlva Teflon száraz vákuum bepárlóban, majd magas vákuumban betöményítjük. Ily módon N-[pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-2-[5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il-oxi]-acetamidot kapunk.

6. lépés

0,44 millimól N-[pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-2-[5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il-oxi]-acetamidot 10 ml diklór-etánban tartalmazó törzs-oldatot 85 mg (0,48 millimól, 1,0 ekvivalens) 3,4-diklór-benzaldehid és 0,35 ml (2,0 millimól, 4,5 ekvivalens) diizopropil-etil-amin 5 ml diklór-etánnal képezett oldatához adunk. Ezután fölös mennyiségű $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH-t}$ (140 mg, 66 millimól, 1,5 ekvivalens) adunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjjelen át gyorsan keverjük. A reakciót metanol hozzáadásával leállítjuk, az elegyet betöményítjük és a maradékot 1:1 arányú metanol/dimetil-szulfoxid eleggyel hígítjuk. Az oldatot preparatív fordított fázisú kromatográfia segítségével közvetlenül tisztítjuk, majd 1 ml 4 mólos dioxános hidrogén-kloriddal kezeljük és betöményítjük. 96 mg N-[1-(3,4-diklór-benzil)-pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-2-[5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il-oxi]-acetamid-hidroklorid-sót kapunk.

9. példa

A (34) képletű N-[1-(2,3-diklór-benzil)-pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-2-[5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il-amino]-acetamid-hidroklorid só szintézise

1. lépés

3,8 ml (10 millimól, 2,9 ekvivalens) 2,7 mólos etanolos nátrium-etilát-oldatot 1,1 g (3,4 millimól) 2-(4-metoxi-fenil)-trimethinium-perklorát só, 0,48 g (4,0 millimól, 1,2 ekvivalens) guanidin-ecetsav és 20 ml vízmentes etanol szuszpenziójához adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 30 percen át keverjük, majd 3 órán át visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegyet lehűtjük, a nátriumsót leszűrjük, a szűrőleplenyt 20 ml vízben oldjuk és 1 mólos sósavval megsavanyítjuk. A vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat konyhasó-oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A szilárd maradék a regioizomerek kb. 1:1 arányú keverékét tartalmazza. A két komponens fordított fázisú kromatográfiával történő szétválasztása után 150 mg 2-[5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il-amino]-ecetsavat és 100 mg regioizomert kapunk.

2. lépés

14 mg (0,08 millimól, 1,5 ekvivalens) szilárd 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etil-karbodiimid-hidrokloridot 13 mg (0,05 millimól) 3-(RS)-(amino-metil)-1-(2,3-diklór-benzil)-pirrolidin, 16 mg (0,06 millimól, 1,2 ekvivalens) 2-[5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il-amino]-ecetsav, 10 mg (0,08 millimól, 1,5 ekvivalens) 1-hidroxi-benzotriazol-hidrát és 22 ml (0,13 millimól, 2,5 ekvivalens) diizopropil-etil-amin 0,5 ml dimetil-formamiddal képezett oldatához adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjjelen át rázatjuk. A reakciót

0,3 ml metanol hozzáadásával leállítjuk. A terméket fordított fázisú preparatív HPLC segítségével tisztítjuk. 11 mg N-[1-(2,3-diklór-benzil)-pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-2-[5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il-amino]-acetamid-hidroklorid sőt kapunk.

10. példa

A (35) képletű N-[1-(3,4-diklór-benzil)-pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-4-(2,5-dimetil-fenil)-4-oxo-butiramid-trifluoracetát só szintézise

55 mg (0,28 millimól, 1,8 ekvivalens) 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-karbodiimid-hidroklorid, 38 mg (0,28 millimól, 1,8 ekvivalens) 1-hidroxi-benzotriazol-hidrát és 43 ml (0,31 millimól, 2,0 ekvivalens) trietil-amin 1 ml kloroformmal képezett oldatához 39 mg (0,19 millimól, 1,2 ekvivalens) szilárd 4-(2,5-dimetil-fenil)-4-oxo-vajsav és 40 mg (0,06 millimól) 3-(RS)-(amino-metil)-1-(3,4-diklór-benzil)-pirrolidin 1 ml kloroformmal képezett oldatát adjuk. A reakcióelegyet egy éjjelen át rázatjuk, betöményítjük, majd 1 ml 1:1 arányú dimetil-szulfoxid/metanol eleggyel hígítjuk. A reakcióelegy fordított fázisú kromatográfiával végzett tisztítása után színtelen olaj alakjában 33 mg N-[1-(3,4-diklór-benzil)-pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-4-(2,5-dimetil-fenil)-4-oxo-butiramid-trifluoracetát sőt kapunk.

További példák

A fentiekben leírt módon járunk el, azzal a változtatással, hogy 4-(2,5-dimetil-fenil)-4-oxo-vajsav helyett (4-acetil-fenoxi)-ecetsavat alkalmazunk és ily módon 2-(4-acetil-fenoxi)-N-[1-(3,4-diklór-benzil)-pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-acetamidot állítunk elő.

A fentiekben leírt módon járunk el, azzal a változtatással, hogy 4-(2,5-dimetil-fenil)-4-oxo-vajsav helyett N-fenilszulfonil-glicint

alkalmazunk és ily módon 2-benzolszulfonilamino-N-[1-(3,4-diklór-benzil)-pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-acetamidot állítunk elő.

A fentiekben leírt módon járunk el, azzal a változtatással, hogy 4-(2,5-dimetil-fenil)-4-oxo-vajsav helyett 2-(6-metoxi-naft-2-il)-2-metil-ecetsavat alkalmazunk és ily módon N-[1-(3,4-diklór-benzil)-pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-2-(6-metoxi-naft-2-il)-propionamidot állítunk elő.

A fentiekben leírt módon járunk el, azzal a változtatással, hogy 4-(2,5-dimetil-fenil)-4-oxo-vajsav helyett 3-benzolszulfonil-propionsavat alkalmazunk és ily módon 3-benzolszulfonil-N-[1-(3,4-diklór-benzil)-pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-propionamidot állítunk elő.

A fentiekben leírt módon járunk el, azzal a változtatással, hogy 4-(2,5-dimetil-fenil)-4-oxo-vajsav helyett (4-tiofén-2-il-pirazol-1-il)-ecetsavat alkalmazunk és ily módon N-[1-(3,4-diklór-benzil)-pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-2-(4-tiofén-2-il-pirazol-1-il)-acetamidot állítunk elő.

A fentiekben leírt módon járunk el, azzal a változtatással, hogy 4-(2,5-dimetil-fenil)-4-oxo-vajsav helyett 2-(klór-3-metil-benzo[b]-tiofén-2-il)-ecetsavat alkalmazunk és ily módon N-[1-(3,4-diklór-benzil)-pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-2-(klór-3-metil-benzo[b]-tiofén-2-il)-acetamidot állítunk elő.

A fentiekben leírt módon járunk el, azzal a változtatással, hogy 4-(2,5-dimetil-fenil)-4-oxo-vajsav helyett 2-(4-benziloxi-fenoxi)-ecetsavat alkalmazunk és ily módon 2-(4-benziloxi-fenoxi)-N-[1-(3,4-diklór-benzil)-pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-acetamidot állítunk elő.

A fentiekben leírt módon járunk el, azzal a változtatással, hogy 4-(2,5-dimetil-fenil)-4-oxo-vajsav helyett 2-metil-2-(4-tiofenoil-fenil)-ecetsavat alkalmazunk és ily módon N-[1-(3,4-diklór-benzil)-

-pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-2-(4-tiofenoil-fenil)-propionamidot állítunk elő.

A fentiekben leírt módon járunk el, azzal a változtatással, hogy 4-(2,5-dimetil-fenil)-4-oxo-vajsav helyett 2-(1-acetil-naft-2-il-oxi)-2-metil-ecetsavat alkalmazunk és ily módon 2-(1-acetil-naft-2-il-oxi)-N-[1-(3,4-diklór-benzil)-pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-propionamidot állítunk elő.

A fentiekben leírt módon járunk el, azzal a változtatással, hogy 4-(2,5-dimetil-fenil)-4-oxo-vajsav helyett 4-(2,5-dimetil-fenil)-4-oxo-vajsavat alkalmazunk és ily módon 2-(benzoil-amino)-N-[1-(3,4-diklór-benzil)-pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-acetamidot állítunk elő.

A fentiekben leírt módon járunk el, azzal a változtatással, hogy 4-(2,5-dimetil-fenil)-4-oxo-vajsav helyett 2-(5,6-dimetil-benzimidazol-1-il)-ecetsavat alkalmazunk és ily módon N-[1-(3,4-diklór-benzil)-pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-2-(5,6-dimetil-benzimidazol-1-il)-acetamidot állítunk elő.

A fentiekben leírt módon járunk el, azzal a változtatással, hogy 4-(2,5-dimetil-fenil)-4-oxo-vajsav helyett 2-(5-metil-2-fenil-oxazol-3-il)-ecetsavat alkalmazunk és ily módon N-[1-(3,4-diklór-benzil)-pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-2-(5-metil-2-fenil-oxazol-3-il)-acetamidot állítunk elő.

A fentiekben leírt módon járunk el, azzal a változtatással, hogy 4-(2,5-dimetil-fenil)-4-oxo-vajsav helyett 2-(3-metil-2-N-fenil-pirazol-4-il)-ecetsavat alkalmazunk és ily módon N-[1-(3,4-diklór-benzil)-pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-2-(3-metil-2-N-fenil-pirazol-4-il)-acetamidot állítunk elő.

A fentiekben leírt módon járunk el, azzal a változtatással, hogy 4-(2,5-dimetil-fenil)-4-oxo-vajsav helyett 2-(2-pirazin-2-il-tiazol-

-4-il)-ecetsavat alkalmazunk és ily módon N-[1-(3,4-diklór-benzil)-pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-2-(2-pirazin-2-il-tiazol-4-il)-acetamidot állítunk elő.

A fentiekben leírt módon járunk el, azzal a változtatással, hogy 4-(2,5-dimetil-fenil)-4-oxo-vajsav helyett 2-(4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-il-szulfanil)-ecetsavat alkalmazunk és ily módon N-[1-(3,4-diklór-benzil)-pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-2-(4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-il-szulfanil)-acetamidot állítunk elő.

A fentiekben leírt módon járunk el, azzal a változtatással, hogy 4-(2,5-dimetil-fenil)-4-oxo-vajsav helyett 2-(naft-2-il-szulfanil)-ecetsavat alkalmazunk és ily módon N-[1-(3,4-diklór-benzil)-pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-2-(naft-2-il-szulfanil)-acetamidot állítunk elő.

A fentiekben leírt módon járunk el, azzal a változtatással, hogy 4-(2,5-dimetil-fenil)-4-oxo-vajsav helyett 2-(kinoxalin-2-il-szulfanil)-ecetsavat alkalmazunk és ily módon N-[1-(3,4-diklór-benzil)-pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-2-(kinoxalin-2-il-szulfanil)-acetamidot állítunk elő.

A fentiekben leírt módon járunk el, azzal a változtatással, hogy 4-(2,5-dimetil-fenil)-4-oxo-vajsav helyett 2-(2-klór-4-fluor-fenil-szulfanil)-ecetsavat alkalmazunk és ily módon 2-(2-klór-4-fluor-fenilszulfanil)-N-[1-(3,4-diklór-benzil)-pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-acetamidot állítunk elő.

A fentiekben leírt módon járunk el, azzal a változtatással, hogy 4-(2,5-dimetil-fenil)-4-oxo-vajsav helyett 2-[2-(piridin-2-il)-6-(trifluor-metil)-pirimidin-4-il-szulfanil]-ecetsavat alkalmazunk és ily módon N-[1-(3,4-diklór-benzil)-pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-2-[2-(piridin-2-il)-6-(trifluor-metil)-pirimidin-4-il-szulfanil]-acetamidot állítunk elő.

A fentiekben leírt módon járunk el, azzal a változtatással, hogy 4-(2,5-dimetil-fenil)-4-oxo-vajsav helyett 2-[5-(4-klór-fenil)-pirimidin-4-il-szulfanil]-ecetsavat alkalmazunk és ily módon 2-[5-(4-klór-fenil)-pirimidin-4-il-szulfanil]-N-[1-(3,4-diklór-benzil)-pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-acetamidot állítunk elő.

A fentiekben leírt módon járunk el, azzal a változtatással, hogy 4-(2,5-dimetil-fenil)-4-oxo-vajsav helyett 2-(3,4-metiléndioxi-fenil)-ecetsavat és 3-(amino-metil)-1-(3,4-diklór-benzil)-pirrolidin helyett 3-(amino-metil)-1-(3,4-metiléndioxi-benzil)-pirrolidint alkalmazunk és ily módon N-[1-(3,4-metiléndioxi-benzil)-pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-2-(3,4-metiléndioxi-fenil)-acetamidot állítunk elő.

A fentiekben leírt módon járunk el, azzal a változtatással, hogy 4-(2,5-dimetil-fenil)-4-oxo-vajsav helyett 2-(3-fenil-pirazol-1-il)-ecetsavat és 3-(amino-metil)-1-(3,4-diklór-benzil)-pirrolidin helyett 3-(amino-metil)-1-benzil-pirrolidint alkalmazunk és ily módon N-[1-benzil-pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-2-(3-fenil-pirazol-1-il)-acetamidot állítunk elő.

A fentiekben leírt módon járunk el, azzal a változtatással, hogy 4-(2,5-dimetil-fenil)-4-oxo-vajsav helyett 2-(3-fluor-4-hidroxifenil)-ecetsavat és 3-(amino-metil)-1-(3,4-diklór-benzil)-pirrolidin helyett 3-(S)-(amino-metil)-1-(2,3-diklór-benzil)-pirrolidont alkalmazunk és ily módon N-[1-(2,3-diklór-benzil)-pirrolidin-3-(S)-il-metil]-2-(3-fluor-4-hidroxifenil)-acetamidot állítunk elő.

A fentiekben leírt módon járunk el, azzal a változtatással, hogy 4-(2,5-dimetil-fenil)-4-oxo-vajsav helyett 2-(3-acetilamino-fenil)-ecetsavat és 3-(amino-metil)-1-(3,4-diklór-benzil)-pirrolidin helyett 3-(S)-(amino-metil)-1-(2,3-diklór-benzil)-pirrolidint alkal-

mazunk és ily módon N-[1-(2,3-diklór-benzil)-pirrolidin-3-(S)-il-metil]-2-(3-acetil-amino-fenil)-acetamidot állítunk elő.

11. példa

A (36) képletű 1-[1-(3,4-metiléndioxi-benzil)-pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-3-m-tolil-karbamid-trifluorecetsavas só szintézise

16 mg (0,12 millimól, 1,1 ekvivalens) 3-metil-fenil-izocianátot szobahőmérsékleten 28 mg (0,12 millimól) 3-(RS)-(amino-metil)-1-(3,4-metiléndioxi-benzil)-pirrolidin és 1 ml tetrahidrofurán oldatához adunk. A reakcióelegyet egy éjjelen át rázatjuk, szárazrapároljuk és a maradékot 1 ml 1:1 arányú dimetil-szulfoxid/metanol eleggyel hígítjuk. Az oldatot fordított fázisú kromatografálással tisztítjuk. Az oldószerek eltávolítása után 26 mg 1-[1-(3,4-metiléndioxi-benzil)-pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-3-m-tolil-karbamid-trifluorecetsavat sőt kapunk.

További példák

A fenti eljárás szerint járunk el, azzal a változtatással, hogy 3-metil-fenil-izocianát helyett 4-metoxi-fenil-izocianátot alkalmazunk és ily módon 1-[1-(3,4-metiléndioxi-benzil)-pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-3-(4-metoxi-fenil)-karbamidot állítunk elő.

A fenti eljárás szerint járunk el, azzal a változtatással, hogy 3-metil-fenil-izocianát helyett fenetil-izocianátot alkalmazunk és ily módon 1-[1-(3,4-metiléndioxi-benzil)-pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-3-(2-fenil-etil)-karbamidot állítunk elő.

A fenti eljárás szerint járunk el, azzal a változtatással, hogy 3-(amino-metil)-1-(3,4-metiléndioxi-benzil)-pirrolidin helyett 3-(RS)-(amino-metil)-1-(3-fenil-benzil)-pirrolidint alkalmazunk és ily módon 1-[1-(3-fenil-benzil)-pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-3-m-tolil-karbamidot állítunk elő.

A fenti eljárás szerint járunk el, azzal a változtatással, hogy 3-(RS)-(amino-metil)-1-(3,4-metiléndioxi-benzil)-pirrolidin helyett 3-(amino-metil)-1-(3,4-diklór-benzil)-pirrolidint és 3-metil-fenil-izocianát helyett 1-(naft-1-il)-etil-izocianátot alkalmazunk és ily módon 1-[1-(3,4-diklór-benzil)-pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-3-[1-(naft-1-il)-etil]-karbamidot állítunk elő.

12. példa

A (37) képletű N-[1-(3,4-diklór-benzil)-pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-2-(9H-1,3,4,9-tetraaza-fluorén-2-il-szulfanil)-acetamid szintézise

390 mg (1,5 millimól, 1,2 ekvivalens) szilárd (9H-1,3,4,9-tetraaza-fluoren-2-il-szulfanil)-ecetsavat 360 mg (1,9 millimól, 1,5 ekvivalens) 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etil-karbodiimid-hidroklorid, 260 mg (1,9 millimól, 1,5 ekvivalens) 1-hidroxi-benzotriazol-hidrát és 0,65 ml (4,6 millimól, 3,7 ekvivalens) trietil-amin 10 ml kloroformmal képezett oldatához adunk. Ezután 320 mg (1,2 millimól) 3-(RS)-(amino-metil)-1-(3,4-diklór-benzil)-pirrolidint adunk hozzá. A szuszpenziót 5 ml dimetil-formamid hozzáadásával homogenizáljuk. A barna oldatot 14 órán át keverjük, majd vákuumban betöményítjük. A maradékot etil-acetáttal hígítjuk és 1 mólos nátrium-hidroxid-oldattal mossuk. A szerves fázist szárazrapároljuk. A maradékot kromatografálással és 5→10 % metanolt tartalmazó kloroform/metanol elegyekkel végzett eluálással tisztítjuk. Halványsárga szilárd anyag alakjában N-[1-(3,4-diklór-benzil)-pirrolidin-3-(RS)-il-metil]-2-(9H-1,3,4,9-tetraaza-fluoren-2-il-szulfanil)-acetamidot kapunk. A szilárd anyagot 1 ml 4 mólos dioxános hidrogén-kloridban oldjuk és vákuumban betöményítjük. 250 mg tiszta hidroklorid sót kapunk.

13. példaGyógyászati készítmények előállítás

Az (I) általános képletű vegyületeket tartalmazó tipikus gyógyászati készítményeket a következőképpen állítunk elő.

Tabletták készítése

Az alábbi komponenseket bensőségesen összekeverjük és egyosztásos tablettákká préseljük.

<u>Komponens</u>	<u>Mennyiség, mg/tabletta</u>
Találmány szerinti vegyület	400
Kukoricakeményítő	50
Croscarmellose-nátrium	25
Laktóz	120
Magnézium-sztearát	5

Kapszulák készítése

Az alábbi komponenseket bensőségesen összekeverjük és keményzselatinkapszulákba töltjük.

<u>Komponens</u>	<u>Mennyiség, mg/kapszula</u>
Találmány szerinti vegyület	200
Laktóz, porlasztvaszáritott	148
Magnézium-sztearát	2

Szuszpenziós készítmény

Az alábbi komponensek összekeverésével orális adagolásra alkalmas szuszpenziót állítunk elő.

<u>Komponens</u>	<u>Mennyiség</u>
Találmány szerinti vegyület	1,0 g
Fumársav	0,5 g
Nátrium-klorid	2,0 g
Metil-parabén	0,15 g
Propil-parabén	0,05 g
Cukor, granulált	25,5 g
Szorbit (70 %-os oldat)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
Ízesítőanyag	0,035 ml
Színezőanyag	0,5 mg
Desztillált víz	q.s. 100 ml-re

Injekciós készítmény

Az alábbi komponensek összekeverésével injekciós készítményt állítunk elő.

<u>Komponens</u>	<u>Mennyiség</u>
Találmány szerinti vegyület	0,2 g
Nátrium-acetát puffer oldat, 0,4 mólos	2,0 ml
1 n sósav vagy 1 n nátrium-hidroxid	q.s. megfelelő pH-ra
Steril desztillált víz	q.s. 20 ml-re

Liposzóma készítmény

Az alábbi komponensek összekeverésével liposzóma készítményt állítunk elő.

<u>Komponens</u>	<u>Mennyiség</u>
Találmány szerinti vegyület	10 mg
L- α -foszfatidil-kolin	150 mg
Tercier butanol	4 ml

A mintát fagyaszttvaszártjuk és egy éjjelen át liofilizáljuk. A mintát 1 ml 0,9 %-os konyhasó-oldatban feloldjuk. A liposzóma méretét ultrahangos kezeléssel csökkenthetjük.

14. példa

CCR-3 receptor kötődési teszt - in vitro vizsgálata

A találmány szerinti vegyületek CCR-3 antagonistáknak aktiválását oly módon mérjük, hogy meghatározzuk a ^{125}I -eotaxinnak CCR-3 L1.2 transzfektáns sejtekhez történő kötődésének a teszt-vegyületek által előidézt gátlását [lásd: Ponath P.D. et al.: *J. Exp. Med.*, Vol. 183, 2437-2448, (1996)].

A tesztet Costar 96-mélyedékes gömbölyűfenékű polipropilén lemezekben végezzük el. A teszt-vegyületet dimetil-szulfoxidban oldjuk és kötődési pufferrel [50 mM HEPES, 1 mM CaCl_2 , 5 mM MgCl_2 , 0,5 % szarvasmarha szérum albumin (BSA), 0,02 % nátrium-azid, pH 7,24] oly mértékben hígítjuk, hogy a végső dimetil-szulfoxid koncentráció 2 % legyen. Minden mélyedéshez 25 μl teszt-vegyület oldatot vagy dimetil-szulfoxidos puffert (kontroll-minták) adunk, majd 25 μl ^{125}I -eotaxint (100 pM) (NEX314, New England Nuclear, Boston, MA) és 25 μl kötődési pufferben $1,5 \times 10^5$ CCR-3 L1.2 transzfektált sejtet adunk.

A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán át inkubáljuk, majd a reakció befejezése céljából polietilén-iminrel kezelt Packard Unifilter GF/C szűrőlemezen átszűrjük (Packard, Chicago, IL.). A szűrőket 10 mm HEPES-t és 0,5 M nátrium-kloridot tartalmazó jéghideg pufferrel (pH 7,2) négyszer mossuk és 65 °C-on kb. 10 percen át szárítjuk. Ezután mélyedésenként 25 μl Microscint-20® szcintillációs folyadékot (Packard) adunk hozzá és a szűrőkön megmaradt radioaktív-tárat Packard TopCount® felhasználásával meghatározzuk.

Az I-V. táblázat szerinti vegyületek IC_{50} értéke 0,02-200 μM . IC_{50} értéknek a teszt-vegyület azon koncentrációját tekintjük, amely a ^{125}I -eotaxin CCR-3 L1.2 transzfektált sejtekhez történő kötődésének 50 %-os csökkentéséhez szükséges.

15. példa

CCR-3 L1.2 transzfektált sejtek eotaxin által közvetített kemotaxisának gátlása - in vitro vizsgálat

A találmány szerinti vegyületek CCR-3 antagonista aktivitását oly módon határozzuk meg, hogy mérjük a CCR-3 L1.2 transzfektált sejtek eotaxin által közvetített kemotaxisának gátlását. A vizsgálatot az alábbi irodalmi helyen ismertetett módszer kismértékű módosításával végezzük el: Ponath P.D. et al.: *J. Clin. Invest.*, 97, 604-612, (1996). A tesztet 24-mélyedékes kemotaxis lemezben hajtjuk végre (Costar Corp., Cambridge MA). CCR-3 L1.2 transzfektált sejteket RPMI 1640-t, 10 % Hyclone® magzati borjúsérumot, 55 mM 2-merkapto-etanol és 0,8 mg/ml geneticin 418-t tartalmazó táptalajban tenyésztünk. A transzfektált sejteket a teszt megkezdése előtt 18-24 órával 5 mM/1x10⁶ sejt/ml végső koncentrációnak megfelelően n-vajsavval kezeljük, izoláljuk és 1x10⁷ sejt/ml koncentrációban azonos mennyiségű RPMI 1640-t és 199 táptalajt (M 199), valamint 0,5 % szarvasmarha szérum albumint tartalmazó teszt-táptalajban újrassuszpendáljuk.

Foszfáttal pufferolt konyhasó-oldatban 1 mg/ml koncentrációban szuszpendált humán eotaxint 100 nm végső koncentrációban az alsó kamrához adunk. Minden mélyedésbe 3 μ pórusnagyságú Transwell tenyészet inzerter (Costar Corp., Cambridge MA) helyezünk és a felső kamrához 100 μ l végső térfogatban L1.2 sejteket (1x10⁶) adunk. A teszt-vegyületek dimetil-szulfidos oldatát 0,5 % végső dimetil-szulfid térfogatnak megfelelően a felső és alsó kamrához adjuk. A teszt során

két kontroll-sorozatot alkalmazunk. A pozitív kontroll a felső kamrában teszt-vegyület nem tartalmazó sejteket és az alsó kamrában csak eotaxint tartalmaz. A negatív kontroll esetében a felső kamrában levő sejtek teszt-vegyületet nem tartalmaznak és az alsó kamrában sem eotaxin, sem teszt-vegyület nincs jelen. A lemezeket 37 °C-on inkubáljuk. Az inzerteket a kamrákból 4 óra múlva eltávolítjuk és az alsó kamrába vándorolt sejteket megszámláljuk oly módon, hogy az alsó kamrából 500 µl sejt-szuszpenziót 1,2 ml-es Cluster kémcsövekbe (Costar) pipettázunk és 30 mp-en át FACS-en megszámláljuk.

A találmány szerinti vegyületek egyes képviselőinek IC₅₀ értéke 0,006-1,1 µM. IC₅₀ értéknek a teszt-vegyület azon koncentrációját tekintjük, amely a CCR-3 L1.2 transzfektált sejtek eotaxin által közvetített kemotaxisa 50 %-os csökkentéséhez szükséges.

16. példa

Humán eozinofilek eotaxin által közvetített kemotaxisának gátlása - in vitro teszt

A találmány szerinti vegyületeknek humán eozinofilek eotaxin által közvetített kemotaxisát gátló hatását az alábbi irodalmi helyen leírt eljárás enyhe módosításával határozzuk meg: Carr M.W. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91, 3652-3656, (1994). A vizsgálatokat 24-mélyedékes kemotaxis lemezek felhasználásával végezzük el (Costar Corp., Cambridge MA). Eozinofileket vérből a WO 96/22371 sz. nemzetközi közrebocsátási iratban leírtak szerint izolálunk. Endothélium sejt-ként az European Collection of Animal Cell Cultures (Porton Down, Salisbury, Nagy-Britannia) intézménytől kapott ECV 304 endothélium sejt-vonalat alkalmazunk. Az endothélium sejteket 6,5 mm átmérőjű és 3,0 µM pórusnagyságú Biocoat® Transwell sejttenyésztési inzerteken (Costar Corp., Cambridge MA) tenyésztjük. Az ECV-304 sejtek tenyész-

téséhez felhasznált táptalaj M199-ből áll és 10 % magzati borjúsérumot, L-glutamint és antibiotikumokat tartalmaz. A teszt során felhasznált táptalaj azonos mennyiségben RPMI 1640-t és M 199-t, valamint 0,5 % BSA-t tartalmaz. A teszt megkezdése előtt 24 órával a 24-mélyedékes kemotaxis lemez minden inzertjén 2×10^5 ECV 304 sejtet szélesztünk és 37°C -on inkubálunk. Az alsó kamrához 20 nM, teszt táptalajban hígított eotaxint adunk. Az alsó kamrában a végső térfogat 600 μl . Minden mélyedésbe endothéliummal bevont szövettényészet inzertet helyezünk. A felső kamrához 10^6 eozinofil sejt 100 μl teszt-pufferrel képezett szuszpenzióját adjuk. A felső és alsó kamrához a teszt-vegyület dimetil-szulfoxidos oldatát adjuk olyan mennyiségben, hogy a végső dimetil-szulfoxid térfogat minden mélyedésben 0,5 % legyen. A teszt során két kontroll-sorozatot alkalmazunk. A pozitív kontrollnál a felső kamra sejteket és az alsó kamra eotaxint tartalmaz. A negatív kontroll esetében a felső kamra sejteket és az alsó kamra csak teszt-puffert tartalmaz. A lemezt 37°C -on 5 % széndioxid és 95 % levegő elegyében 1-1,5 órán át inkubáljuk.

Az alsó kamrába vándorolt sejteket áramló citometria felhasználásával megszámláljuk. Az alsó kamrából vett 500 μl sejt-szuszenziót kémcsőbe helyezünk és 30 mp-es ülepedési idővel relatív sejtszámlálást végzünk.

17. példa

Eozinofileknek ovalbuminnal szenzitizált balb/c egerek tüdejébe történő beszűrődésének CCR-3 antagonisták által előidézett gátlása - in vivo teszt

A találmány szerinti vegyületek gátolják leukociták tüdőbe történő beszűrődését. A gátló hatást oly módon határozzuk meg, hogy aeroszol által előidézett antigén reakció után mérjük az ovalbumin

(OA) által szenzitizedált balb/c egerek bronchioalveoláris folyadékában (BAL) az eozinofil felhalmozódás gátlását. A teszt rövid leírása: 20-25 g testtömegű hím balb/c egereket OA-val (10 µg 0,2 ml alumínium-hidroxid-oldatban) intraperitoneálisan az 1. és 14. napon szenzitizedálunk. Az egereket egy hét múlva 10 csoportra osztjuk. Intraperitoneálisan, szubkutáns úton vagy orálisan teszt-vegyületet, vagy csak hordozót (kontroll csoport), vagy anti-eotaxin antitestet (pozitív kontrollcsoport) adagolunk. Az egereket 1 óra múlva Plexiglass dobozba helyezzük és 20 percen át Paristar ködképzővel (PARI, Richmond, VA) képezett OA aeroszol hatásának tesszük ki. Negatív kontrollként nem-szenzitizedált vagy antigénnel kezelt egereken alkalmazunk. Az egereket 24 vagy 72 óra után érzéstelenítjük (uretán, kb. 1 g/kg, i.p.), egy tracheális kanült (PE 60 cső) illesztünk be és a tüdőket 4x0,3 ml PBS-el átöblítjük. A BAL folyadékot műanyagcsövekbe visszük át és jégen tartjuk. A BAL folyadék 20 µl-es aliquot részében levő összleukocita számot Coulter Counter® segítségével meghatározzuk. Módosított Wright-színezékekkel (Diff-Quick®) megfestett Cytospin® készítményeken standard morfológiai kritériumok felhasználásával végzett könnyű mikroszkópiával differenciális leukocitaszámlálást végzünk.

A fenti teszt során a találmány szerinti vegyületek ID₅₀ értéke 30-50 mg/kg.

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek

[mely képletben

Z jelentése $-N-$ vagy $-(N^+R)-X^-$, ahol**R** jelentése alkil-, halogén-alkil-, aralkil-, hidroxil-alkil-, karboxil-alkil-, alkoxi-karbonil-alkil- vagy ciano-alkil-csoport; és X^- jelentése gyógyászatiilag alkalmas ellen-anion;**Ar¹** és **Ar²** jelentése egymástól függetlenül aril- vagy heteroaril-csoport;**Q** jelentése egyenes- vagy elágazóláncú 1-3 szénatomos alkilén-csoport;**R¹** jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport;**A** jelentése(I) $-N(R^2)C(O)-$ csoport, amikor is**B** jelentése(i) 1-4 szénatomos alkilén-csoport, amelynek egyik szénatomja helyén adott esetben $-C(O)-$, $-N(R^4)-$, $-O-$, $-S(O)_n-$ (ahol n értéke 0, 1 vagy 2), $-NR^5C(O)-$ vagy $-N(R^6)SO_2$ csoport lehet jelen; vagy

(ii) alkinilén-lánc; ahol

R² jelentése hidrogénatom, alkil-, acil-, halogén-alkil-, heteroalkil-, heterociklikus-alkil- vagy (alkilén)- $-C(O)-Z'$ csoport, ahol**Z'** jelentése alkil-, halogén-alkil-, alkoxi-, halogén-alkoxi-, hidroxil-, amino- vagy egyszeresen vagy kétszeresen helyettesített aminocsoport; és

R^4 , R^5 és R^6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, acil-, halogén-alkil-, heteroalkil-, heterociklikus-alkil- vagy -(alkilén)-C(O)-Z' csoport, ahol Z' jelentése alkil-, halogén-alkil-, alkoxi-, halogén-alkoxi-, hidroxil-, amino- vagy egyszeresen vagy kétszeresen helyettesített aminocsoport; vagy

A jelentése

(II) $-N(R^2)C(S)-$, $-N(R^2)C(O)N(R^3)-$, $-N(R^2)C(S)N(R^3)-$,
 $-N(R^2)SO_2-$, $-N(R^2)SO_2N(R^3)-$, $-N(R^2)C(O)O-$ vagy
 $-OC(O)N(R^3)-$ csoport, amikor is

B jelentése

(i) kötés;

(ii) 1-4 szénatomos alkiléncsoport, amelynek egyik szénatomja helyén adott esetben $-C(O)-$, $-N(R^4)-$, $-O-$, $-S(O)_n-$ (ahol n értéke 0, 1 vagy 2), $-NR^5C(O)-$ vagy $N(R^6)SO_2-$ csoport lehet jelen;

(iii) alkenilén-lánc; vagy

(iv) alkinilén-lánc; ahol

R^3 jelentése hidrogénatom, alkil-, acil-, halogén-alkil-, heteroalkil-, heterociklikus-alkil- vagy -(alkilén)-C(O)-Z' csoport, ahol Z' jelentése alkil-, halogén-alkil-, alkoxi-, halogén-alkoxi-, hidroxil-, amino- vagy egyszeresen vagy kétszeresen helyettesített aminocsoport; és

R^2 , R^4 , R^5 és R^6 jelentése a korábbiakban megadott],

előgyógyszereik, különálló izomerjeik, izomer-keverékeik és gyógyászatilag alkalmas sóik.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben Z jelentése

-N- atom; R^1 jelentése hidrogénatom és A jelentése $-NHC(O)-$.

3. A 2. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben Ar^1 jelentése naftil-gyűrű vagy egy, két vagy három alkil-, ciano-, nitro-, halogén-, metiléndioxi-, etiléndioxi-, alkoxi- és/vagy fenoxi-helyettesítőt hordozó fenil-gyűrű.

4. A 3. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben Q és B jelentése $-CH_2-$.

5. A 4. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben Ar^2 jelentése aril-gyűrű.

6. Az 5. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben Ar^1 jelentése egy, két vagy három metil-, klór-, fluor-, bróm- és/vagy metiléndioxi-helyettesítőt hordozó fenil-gyűrű; és Ar^2 jelentése adott esetben egy, két vagy három alkoxi-, alkil-tio-, halogén-, amino-, $-NHC(O)R'$ (ahol R' jelentése alkilcsoport vagy adott esetben helyettesített fenilcsoport), hidroxil- és/vagy $-SO_2Me$ helyettesítőt hordozó fenil-gyűrű.

7. A 3. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben Q jelentése $-CH_2-$ és B jelentése $-(CH_2)_2-$.

8. A 7. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben Ar^2 jelentése heteroaril-gyűrű.

9. A 8. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben Ar^1 jelentése egy, két vagy három metil-, klór-, fluor-, bróm- és/vagy metiléndioxi-helyettesítőt hordozó fenil-gyűrű.

10. A 9. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben Ar^1 jelentése 3-klór-fenil-, 4-klór-fenil-, 3,4-difluor-fenil-, 3-klór-4-fluor-fenil-, 4-klór-3-fluor-fenil-, 4-fluor-3-metoxi-fenil-, 2,4-difluor-fenil-, 3,4-etiléndioxi-fenil-, 2,3-diklór-fenil-, 3,4-diklór-fenil- vagy 3,4-metiléndioxi-fenil-csoport.

11. A 10. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben Ar^2 jelentése pirimidin-2-il-gyűrű, amely adott esetben az 5-helyzetben fenil-gyűrűvel helyettesítve lehet, amely fenil-gyűrű adott esetben egy, két vagy három metil-, metoxi-, metil-tio-, klór-, fluor-, vinil- és/vagy dimetil-amino-helyettesítőt hordozhat.

12. A 3. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben Q jelentése $-CH_2-$ és B jelentése $-CH_2S-$.

13. A 12. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben Ar^2 jelentése heteroaril-gyűrű.

14. A 13. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben Ar^1 jelentése adott esetben egy, két vagy három metil-, klór-, fluor-, bróm- és/vagy metiléndioxi-helyettesítőt hordozó fenil-gyűrű.

15. A 14. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben Ar^1 jelentése 3-klór-fenil-, 4-klór-fenil-, 3,4-difluor-fenil-, 3-klór-4-fluor-fenil-, 4-klór-3-fluor-fenil-, 4-fluor-3-metoxi-fenil-, 2,4-difluor-fenil-, 3,4-etiléndioxi-fenil-, 2,3-diklór-fenil-, 3,4-diklór-fenil- vagy 3,4-metiléndioxi-fenil-csoport.

16. A 15. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben Ar^2 jelentése pirimidin-2-il-gyűrű, amely adott esetben az 5-helyzetben fenil-gyűrűvel helyettesítve lehet, amely fenil-gyűrű adott esetben egy, két vagy három metil-, metoxi-, metil-tio-, klór-, fluor-, vinil- és/vagy dimetil-amino-helyettesítőt hordozhat.

17. A 3. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben Q jelentése $-CH_2-$ és B jelentése $-CH_2O-$.

18. A 17. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben Ar^2 jelentése heteroaril-gyűrű.

19. A 18. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben Ar^1 jelentése adott esetben egy, két vagy három metil-, klór-, fluor-, bróm- és/vagy metiléndioxi-helyettesítőt hordozó fenil-gyűrű.

20. A 19. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben Ar^1 jelentése 3-klór-fenil-, 4-klór-fenil-, 3,4-difluor-fenil-, 3-klór-4-fluor-fenil-, 4-klór-3-fluor-fenil-, 4-fluor-3-metoxi-fenil-, 2,4-difluor-fenil-, 3,4-etiléndioxi-fenil-, 2,3-diklór-fenil-, 3,4-diklór-fenil- vagy 3,4-metiléndioxi-fenil-csoport.

21. A 20. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben Ar^2 jelentése pirimidin-2-il-gyűrű, amely adott esetben az 5-helyzetben fenil-gyűrűvel helyettesítve lehet, amely fenil-gyűrű adott esetben egy, két vagy három metil-, metoxi-, metil-tio-, klór-, fluor-, vinil- és/vagy dimetil-amino-helyettesítőt hordozhat.

22. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^1 jelentése hidrogénatom és A jelentése $-\text{NHC(O)NH}-$.

23. A 22. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben Ar^1 jelentése naftil-gyűrű vagy adott esetben egy, két vagy három alkil-, ciano-, nitro-, halogén-, metiléndioxi-, etiléndioxi-, alkoxi- és/vagy fenoxi-helyettesítőt hordozó fenil-gyűrű.

24. A 23. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben Q jelentése $-\text{CH}_2-$ és B jelentése kötés vagy $-\text{CH}_2-$.

25. A 24. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben Ar^2 jelentése aril-gyűrű.

26. A 25. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben Ar^1 jelentése adott esetben egy, két vagy három metil-, klór-, fluor-, bróm- és/vagy metiléndioxi-helyettesítőt hordozó fenil-gyűrű; és

Ar^2 jelentése adott esetben egy vagy két alkil- és/vagy alkoxi-he-

lyettesítőt hordozó fenil-gyűrű.

27. Gyógyászati készítmény, amely gyógyászatilag hatékony mennyiségben valamely (I) általános képletű vegyületet és gyógyászatilag alkalmas excipienst tartalmaz.

28. Eljárás az 1. igénypont szerinti vegyületek előállítására, azzal jellemezve, hogy

- (i) A helyén $-N(R^2)CO-$ csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén (ahol R^2 jelentése hidrogénatom), valamely (IIa) általános képletű vegyületet (mely képletben R^1 , Q és Ar^1 jelentése az 1. igénypontban megadott) valamely $Ar-B-COL$ általános képletű acilezőszerrel (mely képletben L jelentése acilezési körülmények között kilépő csoport) vagy valamely $(Ar^2-B-CO)_2O$ általános képletű savanhidriddel reagáltatunk; vagy
- (ii) A helyén $-N(R^2)CON(R^3)-$ csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén (ahol R^2 jelentése hidrogénatom), valamely (IIa) általános képletű vegyületet megfelelő kapcsolószer jelenlétében valamely $Ar^2-B-NHR^3$ általános képletű aminnal (mely képletben R^3 jelentése az (I) általános képletnél megadott), vagy valamely $Ar^2-B-N=C=O$ általános képletű izocianáttal, vagy valamely $Ar^2-B-N(R^3)-C(O)L$ általános képletű karbamoil-halogeniddel (mely képletben R^3 jelentése az (I) általános képletnél megadott és L jelentése halogénatom) reagáltatunk; vagy
- (iii) A helyén $-N(R^2)C(S)N(R^3)-$ csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén (ahol R^2 jelentése hidrogénatom), valamely (IIa) általános képletű vegyületet megfelelő kapcsolószer jelenlétében valamely $Ar^2-B-NH(R^3)$ általános ké-

- letű aminnal (mely képletben R^3 jelentése az (I) általános képletnél megadott), vagy valamely $Ar^2-B-N=C=S$ általános képletű izotiocianáttal, vagy valamely $Ar^2-B-N(R^3)-C(S)L$ általános képletű tiokarbamoil-halogeniddel (mely képletben R^3 jelentése az (I) általános képletnél megadott és L jelentése halogénatom) reagáltatunk; vagy
- (iv) A helyén $-N(R^2)SO_2-$ vagy $-N(R^2)SO_2N(R^3)-$ csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására esetén (ahol R^2 jelentése hidrogénatom), valamely (IIa) általános képletű vegyületet valamely Ar^2-B-SO_2L vagy $Ar^2-B-N(R^3)-SO_2L$ általános képletű szulfonálószerrel reagáltatunk (mely képletben R^3 jelentése az (I) általános képletnél megadott és L jelentése szulfonálási reakciókörülmények között kilépő csoport); vagy
- (v) A helyén $-N(R^2)C(O)O-$ csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására esetén (ahol R^2 jelentése hidrogénatom), valamely (IIa) általános képletű vegyületet megfelelő kapcsolószer jelenlétében valamely Ar^2-B-OH általános képletű alkohollal reagáltatunk; vagy
- (vi) R^2 helyén hidrogénatomtól eltérő csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására esetén, valamely, az (i)-(v) eljárások bármelyike szerint előállított, R^2 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületbe az R^2 csoportot bevisszük; vagy
- (vii) Z helyén $-(N^+R) X^-$ csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására esetén, valamely, az (i)-(vi) eljárások bármelyike szerint előállított (I) általános képletű vegyületet valamely RX általános képletű alkilezőszerrel reagáltatunk (mely képletben R jelentése alkilcsoport és X jelentése alkilező kö-

rülmények között kilépő csoport); és

(viii) kívánt esetben valamely, a (vii) eljárás szerint előállított (I) általános képletű vegyületben levő ellen-iont egy másik ellen-ionra lecserélünk; és

(ix) kívánt esetben valamely, az (i)-(viii) eljárások bármelyike szerint előállított (I) általános képletű vegyületet savval történő reagáltatással savaddíciós sóvá alakítunk.

29. Eljárás az 1. igénypont szerinti vegyületek előállítására, azzal jellemezve, hogy

(i) (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén, valamely (IIb) általános képletű vegyületet (mely képletben R^1 , A, B és Ar^2 jelentése a fent megadott) valamely Ar^1 -Q-Y általános képletű alkilezőszerrel reagáltatunk (mely képletben Ar^1 jelentése az 1. igénypontban megadott és Y jelentése alkilező körülmények között kilépő csoport); és

(ii) Z helyén $-(N^+R) X^-$ csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén, valamely, az (i) eljárás szerint előállított (I) általános képletű vegyületet RX általános képletű alkilezőszerrel reagáltatunk (mely képletben R jelentése alkilcsoport és X jelentése alkilezési körülmények között kilépő csoport);

(iii) kívánt esetben valamely, az (ii) eljárás szerint előállított (I) általános képletű vegyületben levő ellen-iont egy másik ellen-ionra lecserélünk; és

(iv) kívánt esetben valamely, az (i)-(iii) eljárások bármelyike szerint előállított (I) általános képletű vegyületet savval történő reagáltatással savaddíciós sóvá alakítunk.

30. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyeket a 28. vagy 29. igénypont szerinti eljárással állítottunk elő.

31. Az 1-26. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, mint gyógyászati hatóanyagok.

32. Az 1-26. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek felhasználása az 1-26. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet tartalmazó és CCR-3 antagonistákkal kezelhető betegségek - pl. asztma - kezelésére szolgáló gyógyászati készítmények előállítására.

33. Eljárás CCR-3 antagonistákkal kezelhető betegségekben szenvedő emlősök kezelésére, azzal jellemezve, hogy az emlősnek gyógyászatilag hatékony mennyiségben valamely, az 1. igénypont szerinti vegyületet adunk be.

34. A találmány, ahogyan a jelen szabadalmi leírásban ismertetésre került.

A bejelentő helyett

a meghatalmazott:

Geldal nyz

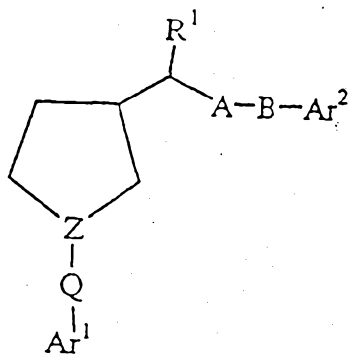
2001. 12. 18

PK

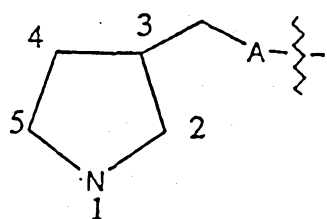
Dr. Tóth-Urbán László

ügyvéd
1093 Budapest, Köztársaság útj. 24. I. 11/a
Adószám: 41462056-2-43
OTP számlaszám: 11705008-20145410

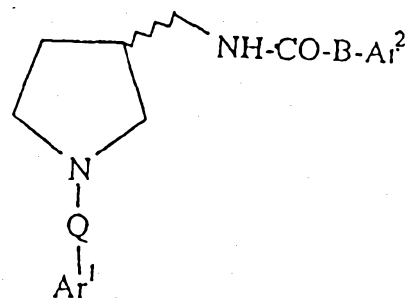
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



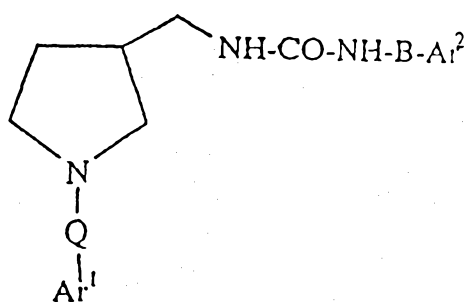
(I)



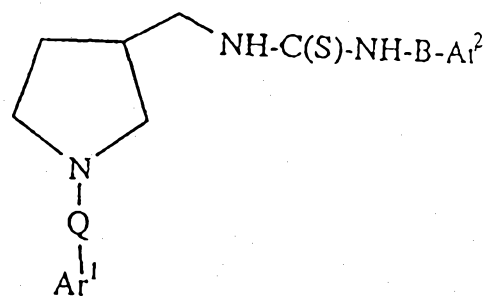
(IA)



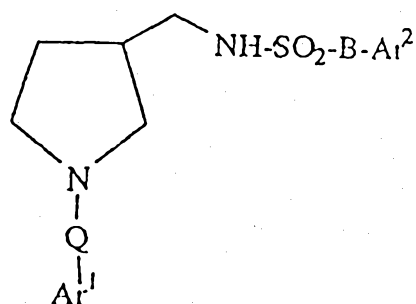
(IB)



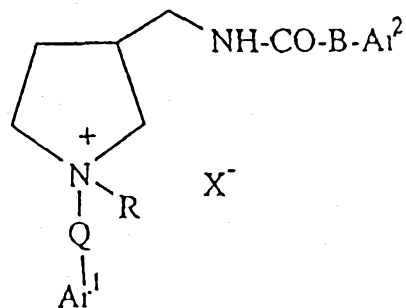
(IC)



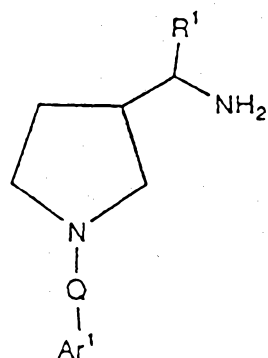
(ID)



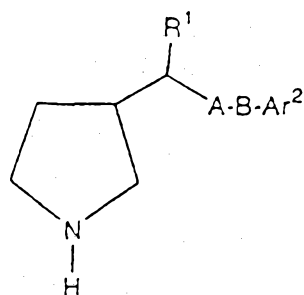
(IE)



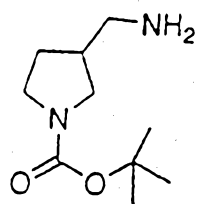
(IF)



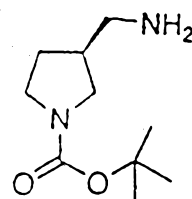
(IIa)



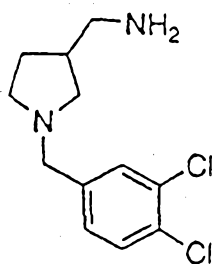
(IIb)



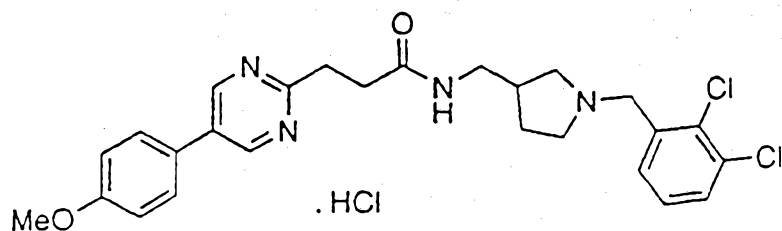
(26)



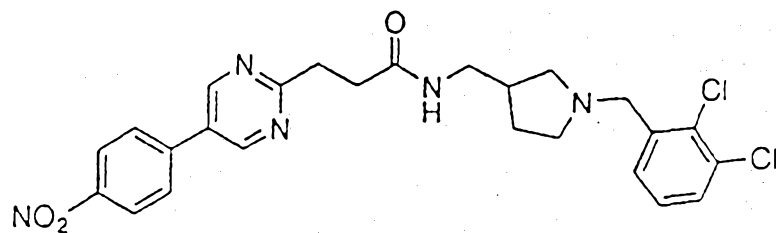
(27)



(28)



(29)



(30)

Dr. Tóth-Urbán László

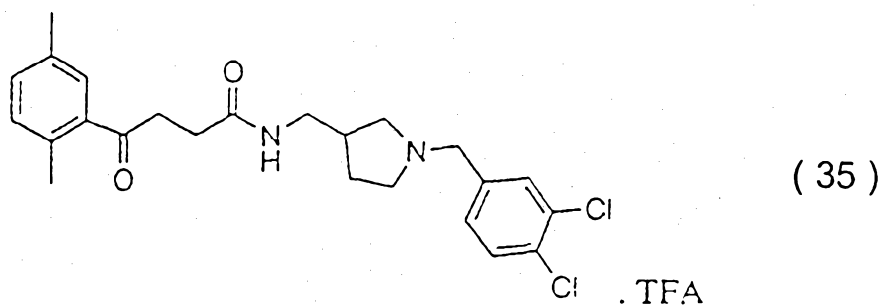
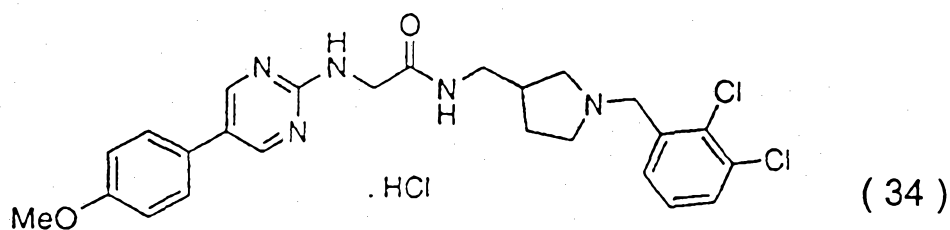
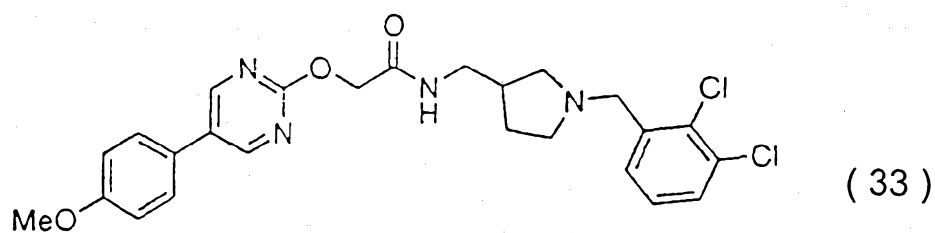
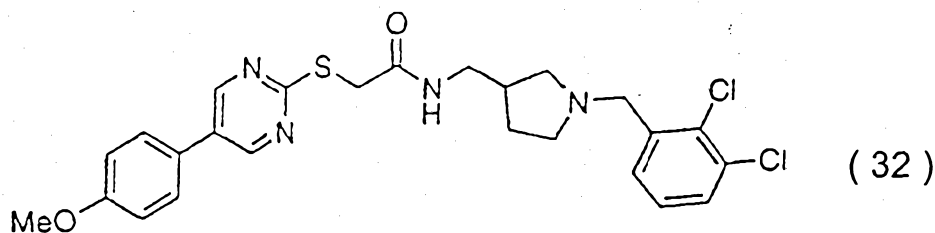
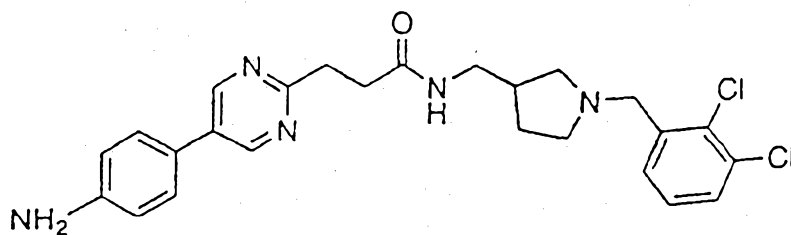
ügyvéd

1093 Budapest, Közvárker u. 24. I. 11/a

Adószám: 41462056-2-43

OTP számlaszám: 11705008-20145410

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



Dr. Tóth-Urbán László

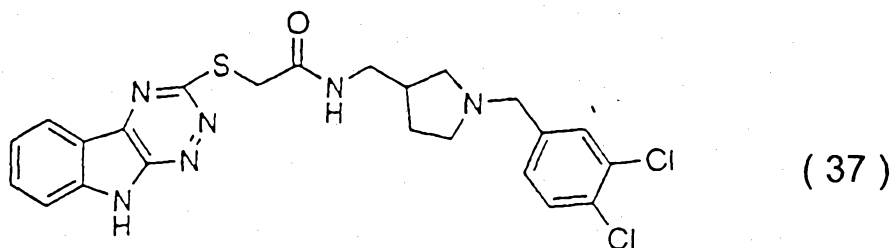
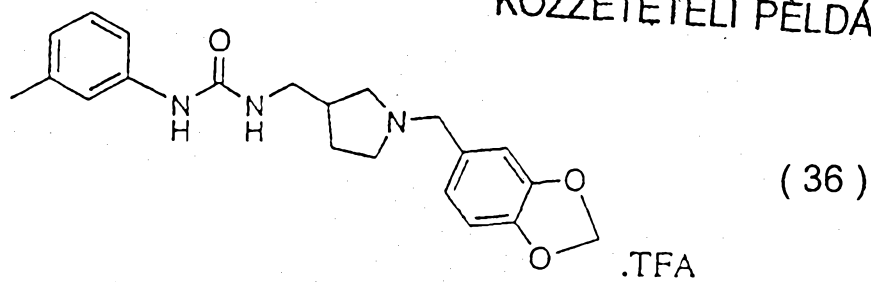
ügyvéd

1093 Budapest, Közraktár u. 24. I. 11/a

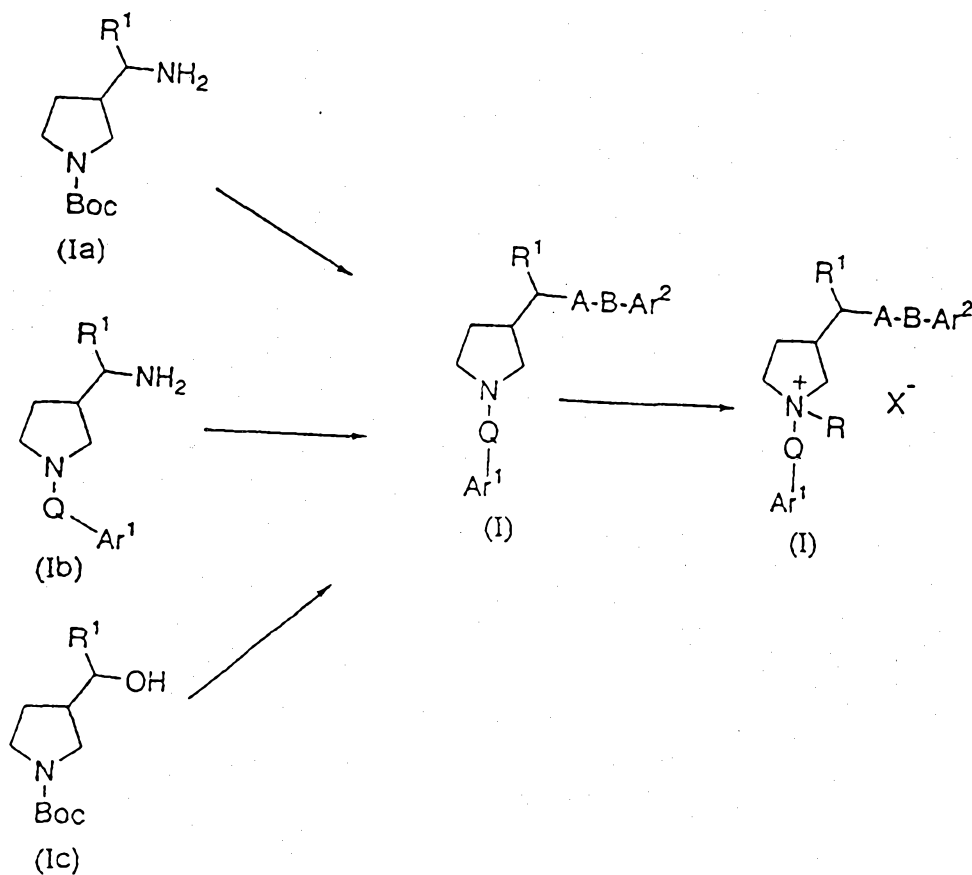
Adószám: 41462056-2-43

OTP számlaszám: 11705008-20145410

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



1. ábra



Dr. Tóth-Urdai László

ügyvéd

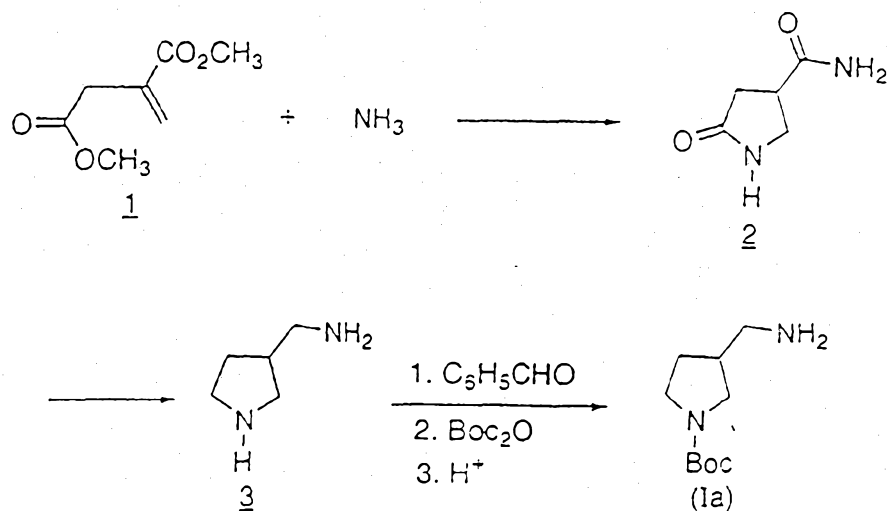
1093 Budapest, Köztársaság u. 24. I. 11/a

Adószám: 41462056-2-43

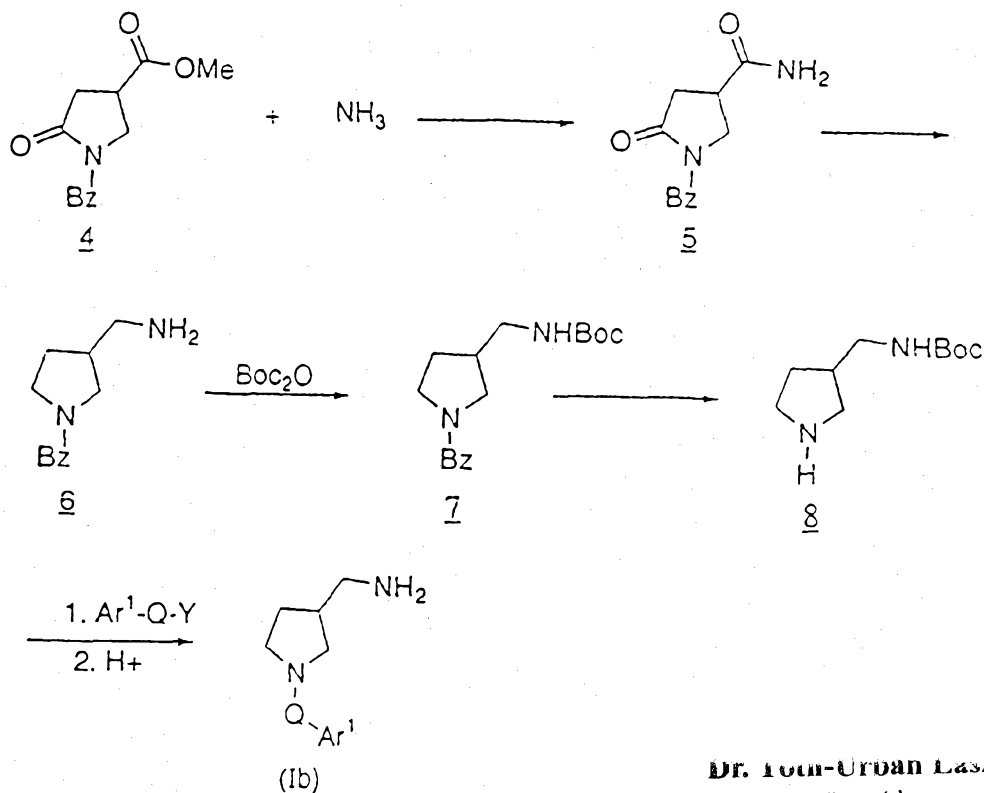
OTP számlaszám: 11705008-20145416

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A-reakcióséma



B-reakcióséma



DR. Tóth-Urbán László

ügyvéd

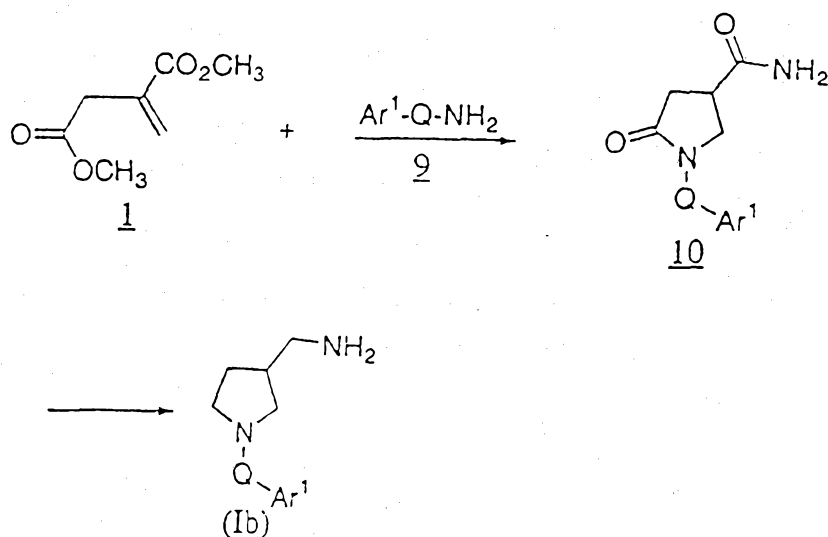
1093 Budapest, Közvásár utca 11/a

Adószám: 41462056-2-43

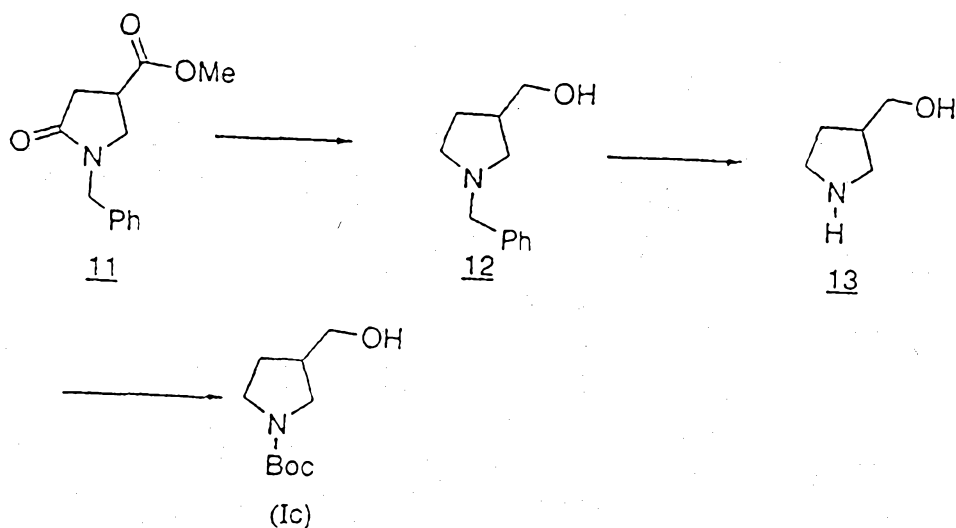
OTP számlaszám: 11705008-70145416

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

C-reakcióséma



D-reakcióséma



DR. TOTH-UDARN LÁSZLO

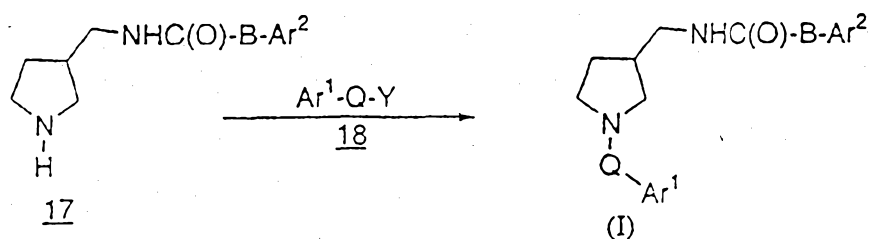
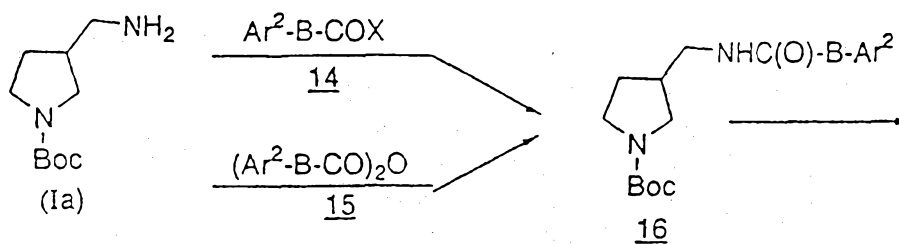
ügyvéd

1093 Budapest, Közvartar u. 24. 1/a

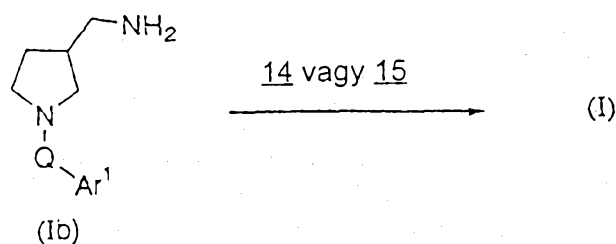
Adószám: 41462056-2-43

OTP számlaszám: 11705008-2014541

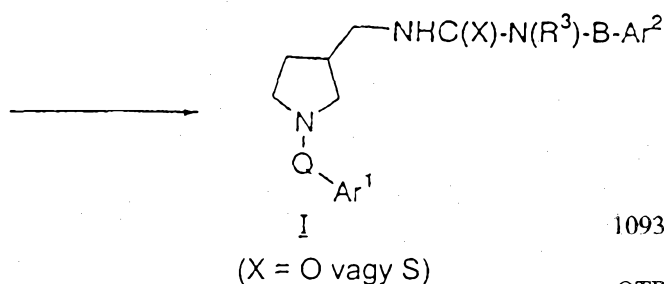
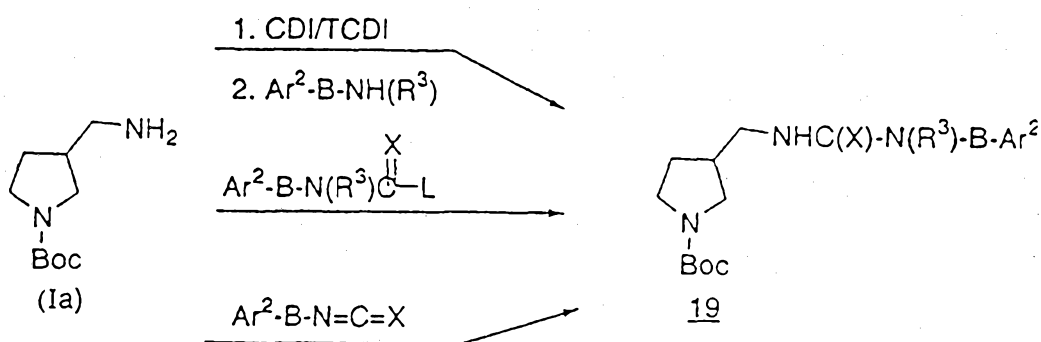
E-reakcióséma



Alternatív út



F-reakcióséma



DR. Tóth-Urbán László

ügyvéd

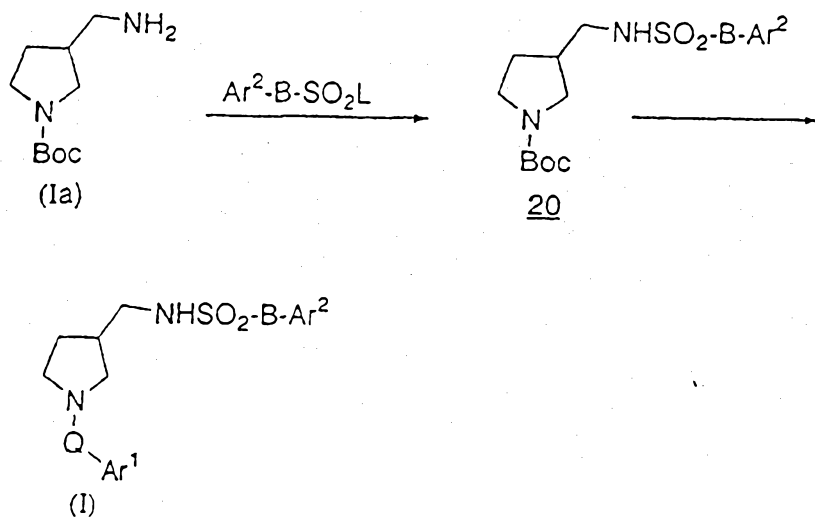
1093 Budapest, Közvárosi út 11/a

Adószám: 41462056-2-43

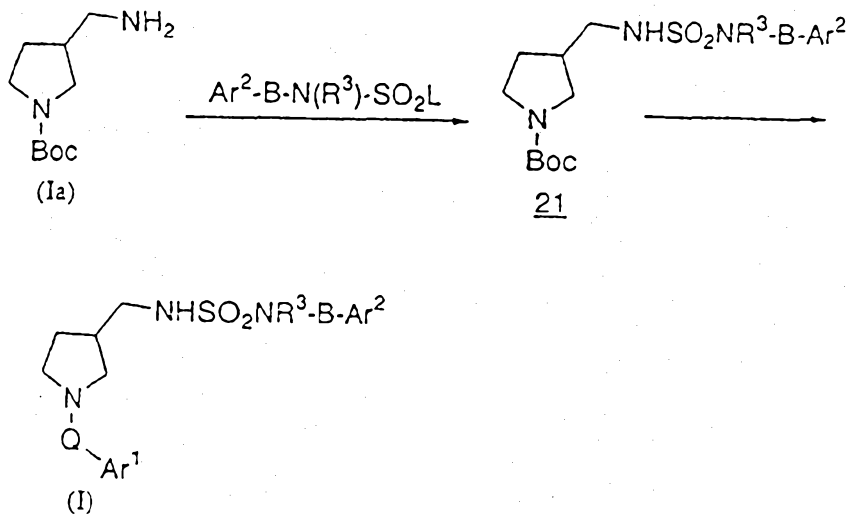
OTP számlaszám: 11705008-20145417

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

G-reakcióséma



H-reakcióséma



Dr. Tom-Urbán László

ügyvéd

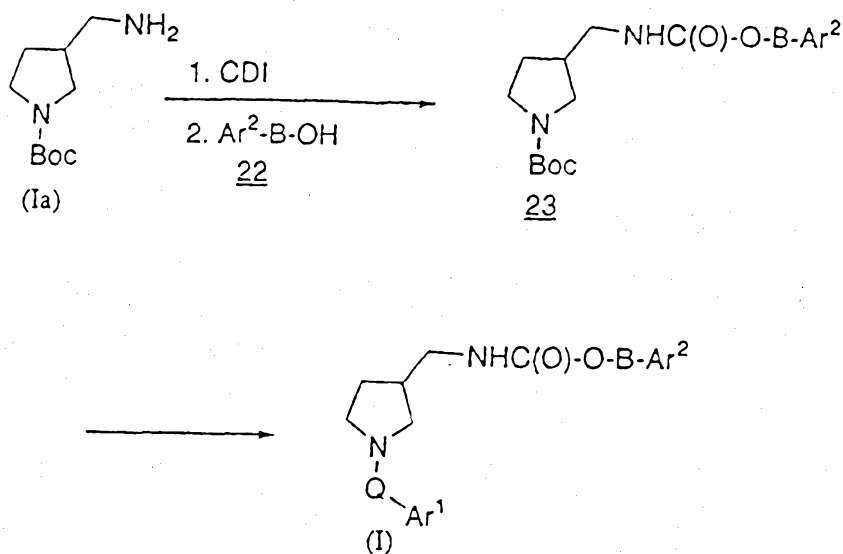
1093 Budapest, Köztársaság u. 24. I. 11/a

Adószám: 41462056-2-43

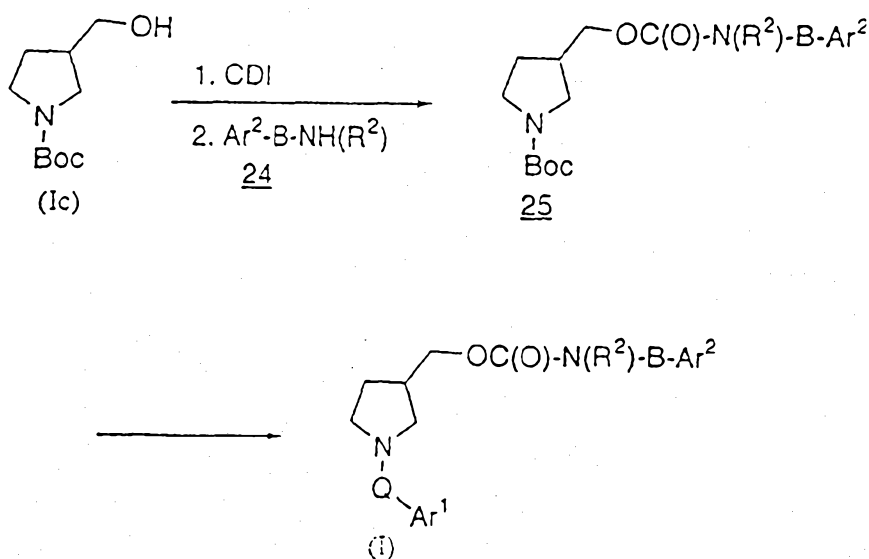
OTP számlaszám: 11705008-20145410

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

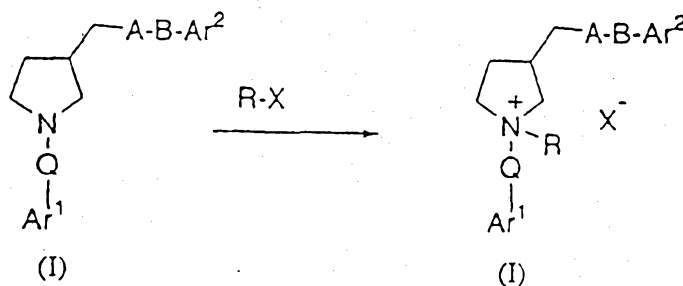
I-reakcióséma



J-reakcióséma



K-reakcióséma



Dr. Tóth-Urbán László

ügyvéd

1093 Budapest, Közvárter u. 24. I. 11/a.

Adószám: 41462056-2-43

OTP számlaszám: 11705008-20145419