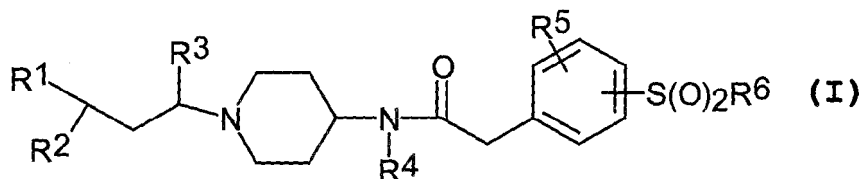


KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

**Piperidinszármazékok és alkalmazásuk kemokin receptor
(különösen CCR5) aktivitás modulátoraiként**

A találmány tárgyát az



általános képletű vegyületek – ahol bizonyos fenntartásokkal

R¹ adott esetben szubsztituált fenilcsoport;

R² adott esetben szubsztituált fenil- vagy heteroaril-csoport;

R³ hidrogénatom vagy alkilcsoport;

R⁴ etil-, allil- vagy ciklopropilcsoport;

R⁵ hidrogén-, halogénatom, hidroxil-, nitro-, -S(O)_malkil, -S(O)₂NH₂,
-S(O)₂NHalkil, -S(O)₂N(alkil)₂, ciano-, alkil-, alkoxi-,
-C(O)NH₂, -C(O)NHalkil, -C(O)N(alkil)₂, -CO₂H, -CO₂alkil,
-NHC(O)alkil, -NHS(O)₂alkil, -C(O)alkil, trifluor-metil- vagy
trifluor-metoxi-csoport;

R⁶ alkilcsoport;

k, m és n egymástól függetlenül 0, 1 vagy 2 –

és gyógyszerészetileg elfogadható sóik vagy szolvátjaik, előál-
lításuk és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények képezik.

jellemző ábra: (1) a kivonatban
Készítve: 1998. 11. 1.

**Piperidinszármazékok és alkalmazásuk kemokin receptor
(különösen CCR5) aktivitás modulátoraiként**

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY.

A találmány tárgyát farmakológiai hatással rendelkező heterociklusos származékok, előállításuk, gyógyszerek előállítására való alkalmazásuk és ilyen származékokat tartalmazó gyógyszerkészítmények képezik.

Gyógyszerként hatékony piperidinszármazékokat kööltek a PCT/SE01/01053, EP-A1-1013276, WO00/08013, WO99/38514 és WO99/04794 számú szabadalmi iratokban.

A kemokinok olyan kemotaktikus citokinok, amelyeket sokféle sejt kibocsát, hogy makrofágokat, T-sejteket, eozinofileket, bazofileket és neutrofileket vonzzon a gyulladások helyére, ezenkívül az immunrendszer sejtjeinek érésében is szerepet játszanak. A kemokinoknak fontos szerepük van az immunreakcióban, illetve a gyulladásra adott válaszban sokféle betegség és rendellenesség, például asztma és allergiás betegségek és autoimmun rendellenességek, például reumás ízületi gyulladás és atheroszklerózis esetén. Ezek a kis kiválasztódott molekulák a 8-14 kD molekulatömegű fehérjék növekvő szupercsaládját alkotják, melyekre konzervált négy ciszteines építőelemek jellemzők. A kemokin szupercsalád két nagyobb, jellegzetes szerkezeti elemeket mutató csoportra osztható, a Cys-X-Cys (C-X-C vagy α) és a Cys-Cys (C-C vagy β) családra. Ezek egyetlen aminosavban különböznek, amely a cisztein-maradékok NH-közeli párja közé ékelődik, és szekvenciájuk hasonló.

A C-X-C kemokinok közé tartozik a neutrofilek több hatékony



kemoattraktánsa és aktivátora , például az interleukin-8 (IL-8) és a neutrofil-aktiváló peptid 2 (NAP-2).

A C-C kemokinok közé nem a neutrofilok, hanem a monociták és limfociták hatékony kemoattraktánsai tartoznak, például a humán 1-3 monocita kemotaktikus proteinek (MCP-1, MCP-2 és az MCP-3), a RANTES (Regulated on Activation, Normal T Expressed and Secreted), az eotaxin és az 1α és 1β makrofág gyulladásos fehérjék (MIP- 1α és MIP- 1β).

Vizsgálatok tanúsították, hogy a kemokinok hatását G-proteinhez kapcsolt receptorok közvetítik, közöttük a CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3 és CXCR4 jelölésű receptorok: . Ezek a receptorok kiváló célpontjai a hatóanyag-fejlesztésnek, mivel azok a szerkezetek, amelyek módosítják ezeket a receptorokat, alkalmasak lehetnek a fentebb említett betegségek és rendellenességek kezelésére.

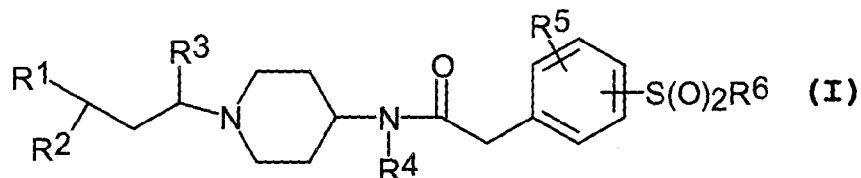
A CCR5 receptor kifejeződik a T-limfocitákon, monocitákon, makrofágokon, dendrites sejteken, mikroglia és más sejttípusokon. Ezek detektálnak több kemokint és reagálnak rájuk, elsősorban a „regulated on activation normal T-cell expressed and secreted” (RANTES)-re, makrofág gyulladásos fehérjékre (MIP), a MIP- 1α -ra és MIP- 1β -ra és a monocita kemoattraktáns protein-2-re (MCP-2).

Ez azt eredményezi, hogy az immunrendszer sejtjei a betegség helyére sereglenek. Sok betegségben a CCR5-öt kifejező sejtek azok, amelyek közvetlenül vagy közvetve a szövetek károsodásához vezetnek. Következésképpen ezen sejtek gyülekezésének a gátlása sokféle betegségre jótékony hatású.

A CCR5 a HIV-1 és más vírusok számára is ko-receptor, meg-

könnyítve azok bejutását a sejtekbe. A receptor blokkolása CCR5 antagonistával vagy a receptor internalizációjának kiváltása CCR5 antagonistával megvédi a sejtet a vírushatástól.

A találmány rendelkezésre bocsátja az



általános képletű vegyületeket— amely képletben

R¹ jelentése fenilcsoport, amely para-helyzetben a halogénatomok, hidrox-, nitro-, -S(O)_x(1-6 szénatomos alkil), -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NH(1-6 szénatomos alkil), -S(O)₂N(1-6 szénatomos alkil)₂, ciano-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, amino-, -NH(1-6 szénatomos alkil), -N(1-6 szénatomos alkil)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH(1-6 szénatomos alkil), -C(O)N(1-6 szénatomos alkil)₂, -C(O)[N-kapcsolt heterociklikus], karboxi-, -CO₂(1-6 szénatomos alkil), -NHC(O)(1-6 szénatomos alkil), -NHC(O)O(1-6 szénatomos alkil), -NHS(O)₂(1-6 szénatomos alkil), trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, fenil-, heteroaril-, (1-4 szénatomos alkil)-fenil-, (1-4 szénatomos alkil)-heteroaril-, -NHC(O)fenil, -NHC(O)heteroaril, -NHC(O)(1-4 szénatomos alkil)-fenil, -NHC(O)(1-4 szénatomos alkil)-heteroaril, -NHS(O)₂fenil, -NHS(O)₂heteroaril, -NHS(O)₂(1-4 szénatomos alkil)-fenil, -NHS(O)₂(1-4 szénatomos alkil)-heteroaril, -NHC(O)NH(1-6 szénatomos alkil), -NHC(O)NH(3-7 szénatomos cikloalkil), -NHC(O)NHfenil, -NHC(O)NHheteroaril, -NHC(O)NH(1-4 szénatomos alkil)-fenil

vagy $\text{-NHC(O)NH(1-4 szénatomos alkil)-heteroaril-csoportok}$ közül választható szubsztituenst hordoz; amelyekben az említett fenil- és heteroaril-csoportok adott esetben szubsztituensként halogénatomot, hidrox-, nitro-, $\text{-S(O)}_k\text{(1-4 szénatomos alkil)}$, $\text{-S(O)}_2\text{NH}_2$, $\text{-S(O)}_2\text{NH(1-4 szénatomos alkil)}$, $\text{-S(O)}_2\text{N(1-4 szénatomos alkil)}_2$, ciano-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, $\text{-C(O)NH(1-4 szénatomos alkil)}$, $\text{-C(O)N(1-4 szénatomos alkil)}_2$, $\text{-CO}_2\text{H}$, $\text{-CO}_2\text{(1-4 szénatomos alkil)}$, $\text{-NHC(O)(1-4 szénatomos alkil)}$, $\text{-NHS(O)}_2\text{(1-4 szénatomos alkil)}$, $\text{-C(O)(1-4 szénatomos alkil)}$, trifluor-metil- vagy trifluor-metoxi-csoportot hordozhatnak;

R^2 jelentése fenil- vagy heteroaril-csoport, amelyek bármelyike adott esetben halogénatomot, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, $\text{-S(O)}_n\text{(1-4 szénatomos alkil)}$, nitro-, ciano- vagy trifluor-metil- csoportot hordozhat;

R^3 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R^4 jelentése etil-, allil- vagy ciklopropil-csoport;

R^5 jelentése hidrogén-, halogénatom, hidrox-, nitro-, $\text{-S(O)}_m\text{(1-4 szénatomos alkil)}$, $\text{-S(O)}_2\text{NH}_2$, $\text{-S(O)}_2\text{NH(1-4 szénatomos alkil)}$, $\text{-S(O)}_2\text{N(1-4 szénatomos alkil)}_2$, ciano-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, -C(O)NH_2 , $\text{-C(O)NH(1-4 szénatomos alkil)}$, $\text{-C(O)N(1-4 szénatomos alkil)}_2$, $\text{-CO}_2\text{H}$, $\text{-CO}_2\text{(1-4 szénatomos alkil)}$, $\text{-NHC(O)(1-4 szénatomos alkil)}$, $\text{-NHS(O)}_2\text{(1-4 szénatomos alkil)}$, $\text{-C(O)(1-4 szénatomos alkil)}$, trifluor-metil- vagy trifluor-metoxi-csoport;

R^6 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport;

k , m és n értéke egymástól függetlenül 0, 1 vagy 2 lehet;

azzal a fenntartással, hogy:

- ha mind R^3 , mind R^5 jelentése hidrogénatom, R^4 jelentése etilcsoport, R^6 jelentése $p\text{-(S(O)}_2\text{CH}_3$ és R^2 jelentése helyettesítetlen fenilcsoport, akkor R^1 jelentése p -metoxi-fenil-, p -metil-fenil-, p -trifluor-metil-fenil- vagy 3,4-diklór-fenil-csoporttól eltérő;
- ha mind R^3 , mind R^5 jelentése hidrogénatom, R^4 jelentése etilcsoport, R^6 jelentése $p\text{-(S(O)}_2\text{CH}_3$ és R^2 jelentése helyettesítetlen fenil-, 2-piridil- vagy 4-piridil-csoport, akkor R^1 jelentése p -klór-fenil-csoporttól eltérő; és
- ha mind R^3 , mind R^5 jelentése hidrogénatom, R^6 jelentése $p\text{-(S(O)}_2\text{CH}_3$ és R^2 jelentése m -klór-fenil-, helyettesítetlen fenil- vagy 3-tienil-csoport, akkor R^1 jelentése p -fluor-fenil-csoporttól eltérő —

és gyógyszerészetileg elfogadható sóikat vagy szolvátjaikat.

A találmány szerinti egyes vegyületek különféle izomerek (például enantiomerek, diasztereomerek, geometriai izomerek vagy tautomerek) alakjában fordulhatnak elő. A találmány az összes ilyen izomerre és azok mindenféle arányú keverékeire is vonatkozik.

A megfelelő sók magukban foglalják a savas addíciós sókat (adduktokat), például hidrokloridokat, hidrobromidokat, foszfátokat, acetátokat, fumarátokat, maleátokat, tartarátokat, citrátokat, oxalátokat, metánszulfonátokat vagy p -toluolszulfonátokat, illetve ezeken kívül a formiátokat. Savas addíciós só például a hidroklorid vagy a formiát.

A találmány szerinti vegyületek lehetnek szolvátok (például hidrátok) alakjában, a találmány az összes ilyen szolvátra is

vonatkozik.

Az alkilcsoportok és részek egyenes vagy elágazó láncúak lehetnek, például metil- (néha rövidítve Me), etil-, propil-, izopropil-, butil-, szek-butil- vagy terc-butil-csoport.

A cikloalkil- például ciklopropil-, ciklopentil- vagy ciklohexil-csoport.

Az N-kapcsolt heterociklusos csoport jelentése nitrogénatomon keresztül kapcsolódó, nem aromás, három-, négy-, öt- vagy hattagú gyűrű, adott esetben egy további heteroatommal (amely a nitrogén-, oxigén- vagy kénatomot tartalmazó csoportból választható). Lehet például aziridinil-, azetidinil-, pirrolidinil-, piperidinil-, piperazinil-, morfolinil- vagy tio-morfolinil-csoport.

A heteroaril-csoport jelentése öt- vagy hattagú, adott esetben egy vagy több további gyűrűvel kondenzált aromás gyűrű, amely legalább egy heteroatomot tartalmaz a nitrogén-, oxigén- vagy kénatomból álló csoportból; vagy azok N-oxidját, S-oxidját vagy S-dioxidját. Heteroaril-csoportra példa a furil-, tienil-, pirrolil-, tiazolil-, izotiazolil-, pirazolil-, oxazolil-, izoxazolil-, imidazolil-, [1,2,4]-triazolil-, piridil-, pirimidinil-, indolil-, benzo[b]furil- (más néven benzofuril-), benzo[b]tienil- (más néven benzotienil-), indazolil-, benzimidazolil-, benztriazolil-, benzoxazolil-, benztiazolil-, 1,2,3-benzotiadiazolil-, egy imidazopiridinil- (például imidazo[1,2a]piridinil-), tieno[3,2b]piridin-6-il-, 1,2,3-benzoxadiazolil- (más néven benzo[1,2,3]tiadiazolil), 2,1,3-benzotiadiazolil-, benzofurazán (más néven 2,1,3-benzoxadiazolil-),

kinoxalinil-, pirazolopiridinil (például 1H-pirazolo[3,4b]-piridinil), kinolinil-, izokinolinil-, egy naftiridinil- (például [1,6]naftiridinil- vagy [1,8]naftiridinil-), egy benzo-tiazinil- vagy dibenzotiofenil- (más néven dibenzotienil-) csoport; vagy ezek egy N-oxidja, S-oxidja vagy S-dioxidja. A heteroaril-csoport elsősorban piridil-, pirimidinil-, indolil- vagy benzimidazolil-csoport.

Az (1-4 szénatomos alkil)-fenilcsoportra példa a benzil-, 2-fenil-etil- vagy 1-fenil-etil-csoport. Az (1-4 szénatomos alkil)-heteroaril-csoportra példa a piridil-metil- vagy pirimidinil-metil-csoport. Az -NHC(O)heteroaril -csoportra példa az -NHC(O)piridil -csoport. Az $\text{-NHC(O)(1-4 szénatomos alkil)-fenil}$ -csoportra példa az -NHC(O)benzil -csoport. Az $\text{-NHC(O)(1-4 szénatomos alkil)-heteroaril}$ -csoportra példa az $\text{-NHC(O)CH}_2\text{piridil}$ -csoport. Az $\text{-NHS(O)}_2\text{heteroaril}$ -csoportra példa az $\text{-NHS(O)}_2\text{piridil}$ -csoport. Az $\text{-NHS(O)}_2(1-4 szénatomos alkil)-fenil}$ -csoportra példa az $\text{-NHS(O)}_2\text{benzil}$ -csoport. Az $\text{-NHS(O)}_2(1-4 szénatomos alkil)-heteroaril}$ -csoportra példa az $\text{-NHS(O)}_2\text{CH}_2\text{-piridil}$ -csoport. Az $\text{-NHC(O)NH-heteroaril}$ -csoportra példa az -NHC(O)NHpiridil -csoport. Az $\text{-NHC(O)NH(1-4 szénatomos alkil)-fenil}$ -csoportra példa az -NHC(O)Nhbenzil -csoport. Az $\text{-NHC(O)NH(1-4 szénatomos alkil)-heteroaril}$ -csoportra példa az $\text{-NHC(O)NHCH}_2\text{piridil}$ -csoport.

A találmány egyik változatában a k, m és n értéke egymástól függetlenül 0 vagy 2 lehet. A találmány egy másik változatában mindhárom változó, a k, m és n értéke 2.

A találmány egy másik változatában R^1 jelentése fenilcsoport, amely para-helyzetű szubsztituenst hordoz a halogénatom,

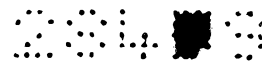
$-S(O)_k(1-6 \text{ szénatomos alkil})$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NH(1-6 \text{ szénatomos alkil})$, $-S(O)_2N(1-6 \text{ szénatomos alkil})_2$, ciano-, amino-, $-NH(1-6 \text{ szénatomos alkil})$, $-N(1-6 \text{ szénatomos alkil})_2$, $-CO_2(1-6 \text{ szénatomos alkil})$, $-NHC(O)(1-6 \text{ szénatomos alkil})$, $-NHC(O)O(1-6 \text{ szénatomos alkil})$, $-NHS(O)_2(1-6 \text{ szénatomos alkil})$, $-NHC(O)\text{fenil-}$, $-NHC(O)\text{heteroaril}$, $-NHC(O)(1-4 \text{ szénatomos alkil})\text{-fenil}$, $-NHC(O)(1-4 \text{ szénatomos alkil})\text{-heteroaril}$, $-NHS(O)_2\text{fenil}$, $-NHS(O)_2\text{heteroaril}$, $-NHS(O)_2(1-4 \text{ szénatomos alkil})\text{-fenil}$, $-NHS(O)_2(1-4 \text{ szénatomos alkil})\text{-heteroaril}$, $-NHC(O)NH(1-6 \text{ szénatomos alkil})$, $-NHC(O)NH(3-7 \text{ szénatomos cikloalkil})$, $-NHC(O)NH\text{-fenil}$, $-NHC(O)NH\text{-heteroaril}$, $-NHC(O)NH(1-4 \text{ szénatomos alkil})\text{-fenil}$ vagy $-NHC(O)NH(1-4 \text{ szénatomos alkil})\text{-heteroaril}$ -csoportok közül; amelyekben az említett fenil- és heteroaril-csoportok adott esetben szubsztituensként halogénatomot, hidroxil-, nitro-, $-S(O)_k(1-4 \text{ szénatomos alkil})$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NH(1-4 \text{ szénatomos alkil})$, $-S(O)_2N(1-4 \text{ szénatomos alkil})_2$, ciano-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(1-4 \text{ szénatomos alkil})$, $-C(O)N(1-4 \text{ szénatomos alkil})_2$, $-CO_2H$, $-CO_2(1-4 \text{ szénatomos alkil})$, $-NHC(O)(1-4 \text{ szénatomos alkil})$, $-NHS(O)_2(1-4 \text{ szénatomos alkil})$, $-C(O)(1-4 \text{ szénatomos alkil})$, trifluor-metil- vagy trifluor-metoxi-csoportot hordozhatnak [adott esetben elsősorban halogénatomot]. A k értéke 2.

A találmány egy további változatában R^1 jelentése fenilcsoport, amely para-helyzetű szubsztituenset hordoz a halogénatomok, ciano-, $-CO_2(1-6 \text{ szénatomos alkil})$, $-NHC(O)(1-6 \text{ szénatomos alkil})$, $-NHS(O)_2(1-6 \text{ szénatomos alkil})$, $-NHC(O)\text{fenil}$, $-NHC(O)\text{heteroaril}$, $-NHC(O)(1-4 \text{ szénatomos alkil})\text{-fenil}$, $-NHC(O)(1-4 \text{ szénatomos alkil})\text{-heteroaril}$, $-NHS(O)_2\text{fenil}$, $-NHS(O)_2\text{heteroaril}$,

-NHS(O)₂(1-4 szénatomos alkil)-fenil vagy -NHS(O)₂(1-4 szénatomos alkil)-heteroaril-csoportok közül; amelyekben az említett fenil- és heteroaril-csoportok adott esetben szubsztituensként halogénatomot, hidroxil-, nitro-, -S(O)_k(1-4 szénatomos alkil), -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NH(1-4 szénatomos alkil), -S(O)₂N(1-4 szénatomos alkil)₂, ciano-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, -C(O)NH(1-4 szénatomos alkil), -C(O)N(1-4 szénatomos alkil)₂, -CO₂H, -CO₂(1-4 szénatomos alkil), -NHC(O)(1-4 szénatomos alkil), -NHS(O)₂(1-4 szénatomos alkil), -C(O)(1-4 szénatomos alkil), trifluor-metil- vagy trifluor-metoxi-csoportot hordozhatnak [adott esetben elsősorban halogénatomot]. A k értéke 2.

A találmány egy még további változatában R¹ jelentése fenilcsoport, amely para-helyzetű szubsztituenst hordoz a halogénatom, ciano-, -CO₂(1-6 szénatomos alkil), -NHC(O)(1-6 szénatomos alkil), -NHS(O)₂(1-6 szénatomos alkil), -NHC(O)(1-4 szénatomos alkil)-fenil, -NHC(O)(1-4 szénatomos alkil)-heteroaril, -NHS(O)₂(1-4 szénatomos alkil)-fenil vagy -NHS(O)₂(1-4 szénatomos alkil)-heteroaril-csoportok közül; amelyekben az említett fenil- és heteroaril-csoportok adott esetben szubsztituensként halogénatomot hordozhatnak.

A találmány egy másik további változatában R¹ jelentése fenilcsoport, amely para-helyzetű szubsztituenst hordoz az -S(O)_k(1-4 szénatomos alkil) csoportok, amelyekben k értéke 0, 1 vagy 2 lehet, (például -SCH₃, -S(O)CH₃ vagy -S(O)₂CH₃ csoport), az -NHS(O)₂(1-4 szénatomos alkil) csoportok, (például -NHS(O)₂CH₃ csoport) vagy az -NHC(O)(1-4 szénatomos alkil) csoportok (például -NHC(O)CH₃ csoport) közül. A találmány egy másik további vál-



tozatában R^1 jelentése fenilcsoport, amely para-helyzetű szubsztituenst hordoz az $-S(O)_2(1-4 \text{ szénatomos alkil})$ csoportok, (például $-S(O)_2CH_3$ csoport), az $-NHS(O)_2(1-4 \text{ szénatomos alkil})$ csoportok, (például $-NHS(O)_2CH_3$ csoport) vagy az $-NHC(O)(1-4 \text{ szénatomos alkil})$ csoportok (például $-NHC(O)CH_3$ csoport) közül. A találmány egy másik, még további változatában R^1 jelentése, para-helyzetben $-S(O)_2(1-4 \text{ szénatomos alkil})$ csoportot (például $-S(O)_2CH_3$ csoportot) hordozó fenilcsoport.

A találmány egy további változatában R^2 jelentése fenil- vagy heteroaril-csoport, melyek bármelyike adott esetben egymástól függetlenül, orto- vagy meta- helyzetben (az R^2 gyűrűnek az (I) általános képletű vegyület többi részéhez való kapcsolódási pontjához viszonyítva orto- vagy meta- helyzetben) halogénatomot, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, $-S(O)_n(1-4 \text{ szénatomos alkil})$, nitro-, ciano- vagy trifluor-metil-csoportot hordoz.

A találmány egy másik változatában R^2 jelentése fenil- vagy heteroaril-csoport, melyek bármelyike adott esetben egymástól függetlenül, orto- vagy meta- helyzetben (ennek a gyűrűnek az (I) általános képletű vegyülethez való kapcsolódási helyéhez viszonyított orto- vagy meta- helyzetben) halogénatomot, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, $-S(O)_n(1-4 \text{ szénatomos alkil})$, nitro-, ciano- vagy trifluor-metil-csoportot hordoz; ahol n értéke 0, 1 vagy 2 lehet, például 2.

Egy másik további változatban R^2 jelentése adott esetben szubsztituenst [adott esetben elsősorban halogénatomot (például klór- vagy fluoratomot), ciano-, metil-, etil-, metoxi-, etoxi-



vagy trifluor-metil-csoportot] hordozó fenilcsoport.

Egy másik további változatban R^2 adott esetben szubsztituenst (adott esetben elsősorban halogénatomot vagy trifluor-metil-csoportot) hordozó fenilcsoport. R^2 lehet például 3-fluor-fenil-, 3-klór-fenil-, 4-fluor-fenil- vagy 4-(trifluor-metil)-fenil-csoport.

Egy másik, még további változatban R^2 jelentése fenil-, monofluor-fenil- (például 3-fluor-fenil- vagy 4-fluor-fenil-), difluor-fenil- (például 3,4-difluor-fenil- vagy 3,5-difluor-fenil-), monoklór-fenil-, (például 3-klór-fenil-) vagy mono(1-4 szénatomos alkoxi)-fenil- (például 4-metoxi-fenil-) csoport. Egy másik, még további változatban R^2 jelentése fenil- vagy monofluor-fenil- (például 3-fluor-fenil- vagy 4-fluor-fenil-) csoport.

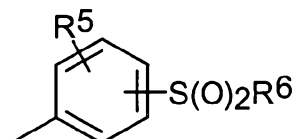
A találmány egy másik változatában R^3 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport. Amennyiben R^3 jelentése 1-4 szénatomos alkil- (például metil-) csoport, akkor az a szénatom például, amelyhez az R^3 csoport kapcsolódott, abszolút konfigurációjú lesz. A találmány egy még további változatában R^3 jelentése hidrogénatom. A találmány egy ennél is további változatában R^3 jelentése metilcsoport.

A találmány egy még további változatában R^4 jelentése etilcsoport.

A találmány egy másik változatában R^5 jelentése hidrogén-, halogénatom, hidroxil-, nitro-, ciano-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, trifluor-metil- vagy trifluor-metoxi-csoport. Egy további változatban R^5 jelentése hidrogénatom.

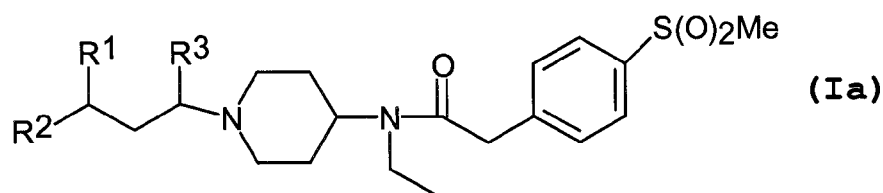
A találmány egy még további változatában R^6 jelentése metil-

vagy etilcsoport (például metilcsoport). A találmány szerinti egyik vegyületben R^6 jelentése metilcsoport. A találmány szerinti egyik vegyületben az (I) általános képletben szereplő $-S(O)_2R^6$ csoport para-helyzetű az (I) általános képletű vegyület többi részéhez viszonyítva, vagyis a következő szerkezet ábrázolja:



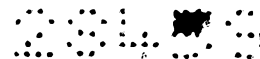
A találmány egy másik változatában R^6 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, ahol az (I) általános képletben szereplő $-S(O)_2R^6$ csoport para-helyzetű az (I) általános képletű vegyület többi részéhez viszonyítva.

A találmány egy még további változatában olyan



általános képletű vegyületeket biztosít, amelyekben R^1 , R^2 és R^3 jelentése megfelel a korábban megadott definícióknak, azzal a fenntartással, hogy

- ha R^3 jelentése hidrogénatom és R^2 jelentése helyettesítetlen fenilcsoport, akkor R^1 jelentése p-metoxi-fenil-, p-metil-fenil- vagy p-trifluor-metil-fenil-csoporttól eltérő;
- ha R^3 jelentése hidrogénatom, és R^2 jelentése helyettesítetlen fenil-, pirid-2-il- vagy pirid-4-il-csoport, akkor R^1 jelentése p-klór-fenil-csoporttól eltérő;
- ha R^3 jelentése hidrogénatom, és R^2 jelentése helyettesítet-



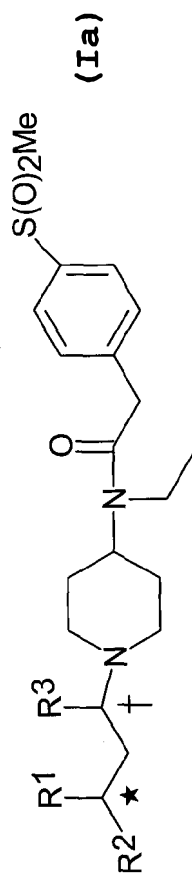
len fenilcsoport, akkor R^1 jelentése 3,4-diklór-fenil-csoporttól eltérő; és

- ha R^3 jelentése hidrogénatom, és R^2 jelentése m-klór-fenil-, helyettesítetlen fenil- vagy tiofen-3-il-csoport, akkor R^1 jelentése p-fluor-fenil-csoporttól eltérő.

A találmány továbbá biztosít olyan (I) vagy (Ia) általános képletű vegyületeket, amelyekben R^1 jelentése $-S(O)_2(1-4 \text{ szénatomos alkil})$ -csoportot (például $-S(O)_2CH_3$) hordozó fenilcsoport; R^2 jelentése fenil- vagy monofluor-fenilcsoport (például 3-fluor-fenilcsoport); és R^3 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport (például metilcsoport), (R^3 jelentése például hidrogénatom); a vegyület maga lehet szabad bázis vagy hidroklorid adduktum formájában.

A találmányt a következő 1. táblázatban felsorolt vegyületek szemléltetik.

1. táblázat



általános képletű vegyületek

Vegyület száma	R ¹	R ²	R ³	Adduktum	*Kiralitás	†Kiralitás	LCMS (MH ⁺)
1	4-Klór-fenil	3-piridil	H				554
2	4-Klór-fenil	fenil	H		(-)-izomer#		553
3	4-Ciano-fenil	fenil	H				544
4	4-(Metoxi-karbonil)-fenil	fenil	H				577
5	4-(4-Morfolinil-karbonil)-fenil	fenil	H				632
6	4-Karboxamido-fenil	fenil	H				562
7	4-(Izopropoxi-karbonil)-fenil	fenil	H				605
8	4-Fluor-fenil	fenil	H				
9	4-Amino-fenil	fenil	H				534

10	4-[(terc-Butoxi-karbonil)- -amino]-fenil	fenil	H				634
11	4-[(2-piridil)-acetil]- -amino)-fenil	fenil	H				653
12	4-(Piridin-3-il-acetil- amino)-fenil	fenil	H				653
13	4-[(3-piridil)-acetil]- -amino)-fenil	fenil	H				653
14	4-[(fenil-acetil)- -amino]-fenil	fenil	H				652
15	4-(Butiril-amino)-fenil	fenil	H				604
16	4-(Acetil-amino)-fenil	fenil	H				576
17	4-(Ciklohexil-ureido)- -fenil	fenil	H				659
18	4-(Fenil-ureido)-fenil	fenil	H				653
19	4-(Benzoil-amino)-fenil	fenil	H				638
20	4-[(4-klór-benzoil)- -amino]-fenil	fenil	H				672
21	4-[(2,2-Dimetil-propionil)- -amino]-fenil	fenil	H				618
22	4-[(Fenil-metánszulfonil)- -amino]-fenil	fenil	H				688
23	4-(Etánszulfonil-amino)- -fenil	fenil	H				626
24	4-(Metánszulfonil-amino)- -fenil	fenil	H				612
25	4-fenil-fenil	fenil	H				595

26	4-Klór-fenil	3-fluor-fenil	H				571
27	4-Klór-fenil	3-fluor-fenil	metil			R-izomer	585
28	4-(Benzolszulfonil-amino)-fenil	fenil	H				675
29	4-[(Izopropil-szulfonil)-amino]-fenil	fenil	H				
30	4-Ciano-fenil	fenil	metil			R-izomer	
31	4-Ciano-fenil	3-fluor-fenil	metil			R-izomer	
32	4-(Metánszulfonil-amino)-fenil	fenil	metil			R-izomer	
33	4-(Metánszulfonil-amino)-fenil	3-fluor-fenil	metil			R-izomer	
34	4-(Acetil-amino)-fenil	fenil	metil			R-izomer	
35	4-(Acetil-amino)-fenil	3-fluor-fenil	metil			R-izomer	
36	4-Klór-fenil	Tien-2-il	H				
37	4-Ciano-fenil	Tien-2-il	H				
38	4-Klór-fenil	Tiazol-4-il	H				
39	4-Ciano-fenil	Tiazol-4-il	H				
40	4-Metánszulfonil-fenil	fenil	H				597
41	4-(Metil-tio)-fenil	fenil	H				565
42	4-[(Izopropil-amino)-karboxil]-amino-fenil	fenil	H				619

43	4-[(terc-Butoxi-karbonil)-amino]-fenil	3-fluor-fenil	H				652
44	4-Amino-fenil	3-fluor-fenil	H	hidroklorid			552
45	4-(Acetil-amino)-fenil	3-fluor-fenil	H				594
46	4-(Metánszulfonil-amino)-fenil	3-fluor-fenil	H				630
47	4-(4-Metánszulfonil-amino)-fenil	3-fluor-fenil	H	hidroklorid			734
48	4-[[5-Metánszulfonil-2-tienil)-acetil]-amino)-fenil	3-fluor-fenil	H	hidroklorid			740
49	4-(Metánszulfonil-amino)-fenil	3-fluor-fenil	H	hidroklorid	(+)izomer [†]		
50	4-Metánszulfonil-fenil	fenil	H	hidroklorid	S-izomer		630
51	4-Metánszulfonil-fenil	3-fluor-fenil	H	hidroklorid	R-izomer		597
52	4-Metánszulfonil-fenil	4-fluor-fenil	H	hidroklorid	S-izomer		615
53	4-Metánszulfonil-fenil	4-klór-fenil	H	hidroklorid	R-izomer		615
54	4-Metánszulfonil-fenil	3,4-difluor-fenil	H	hidroklorid	R-izomer		631
55	4-Metánszulfonil-fenil	4-metoxi-fenil	H	hidroklorid	S-izomer		633
56	4-Metánszulfonil-fenil	3,5-difluor-fenil	H	hidroklorid	R-izomer		627
57	4-Metánszulfonil-fenil	fenil	metil		S-izomer	R-izomer	633

58	4-Metánszulfonil-fenil	4-fluor-fenil	metil		S-izomer	R-izomer	
59	4-Metánszulfonil-fenil	3,4-difluor-fenil	metil		R-izomer	R-izomer	
60	4-Metánszulfonil-fenil	3,5-difluor-fenil	metil		R-izomer	R-izomer	
61	4-Metánszulfonil-fenil	3-fluor-fenil	metil		R-izomer	R-izomer	
62	4-Metánszulfonil-fenil	3-(trifluor-metil)-fenil	metil		R-izomer	R-izomer	
63	4-Metánszulfonil-fenil	3-(trifluor-metil)-fenil	H		R-izomer		
64	4-Amino-fenil	3-fluor-fenil	H				
65	4-[(Metánszulfonil-benzoil)-amino]-fenil	3-fluor-fenil	H				
66	4-[(5-Metánszulfonil-2-tienil)-acetil]-amino-fenil	3-fluor-fenil	H				
67	4-(Metánszulfonil-amino)-fenil	3-fluor-fenil	H		(+)izomer [†]		
68	4-Metánszulfonil-fenil	fenil	H		S-izomer		
69	4-Metánszulfonil-fenil	3-fluor-fenil	H		R-izomer		
70	4-Metánszulfonil-fenil	4-fluor-fenil	H		S-izomer		
71	4-Metánszulfonil-fenil	3-klór-fenil	H		R-izomer		

72	4-Metánszulfonil-fenil	3,4-difluor-fenil	H		R-izomer	
73	4-Metánszulfonil-fenil	4-metoxi-fenil	H		S-izomer	
74	4-Metánszulfonil-fenil	3,5-difluor-fenil	H		R-izomer	
75	4-Metánszulfonil-fenil	fenil	H			

A vegyületet racemátjából 10 µm-es Chiralcel OJ (250 mm x 20 mm) alkalmazásával választjuk el. Mivel az eluens hangyasavat tartalmaz, az oszlopról a vegyület hangyasavas adduktumát kapjuk, amely bázissal reagáltatva eredményezi a 2. számú vegyület szabad bázis formáját.

Az $[\alpha]_D$ meghatározott $-7,29$ (CHCl_3 , 589 nm, $c = 0,425$).

† A vegyületet racemátjából 10 µm-es Chiralcel OJ (250 mm x 20 mm) alkalmazásával választjuk el. Mivel az eluens hangyasavat tartalmaz, az oszlopról a vegyület hangyasavas adduktumát kapjuk, amely bázissal reagáltatva eredményezi a 67. számú vegyület szabad bázis formáját.

A 67. számú vegyületből készítettük a 49. számú vegyületet, amelyre az $[\alpha]_D$ meghatározott értéke $+5,85$ (CHCl_3 , 589 nm, $c = 2,00$).

A találmány vegyületei a később, a 2-4. reakcióvázlatokban bemutatott eljárásokkal állíthatók elő, míg az 1. reakcióvázlat egy, a 2. és 3. reakcióvázlatban alkalmazott köztitermék előállítását mutatja be. (Az 1-4. reakcióvázlatokban PG = védőcsoport; Ac = acetil-; Bn = benzil-; Bz = benzoil-; LDA = lítium-diizopropil-amid; és TMEDA = N,N,N',N'-tetrametil-etilén-diamin. A megfelelő kapcsoló vegyületek a PyBrOP vagy a HATU: O-(7-aza-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-urónium-hexafluoro-foszfát.)

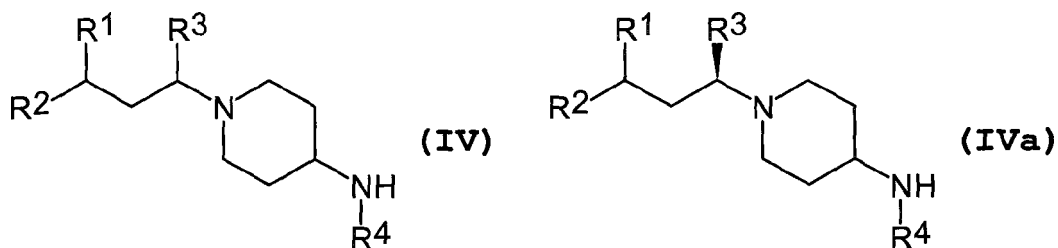

(II)

(IIa)

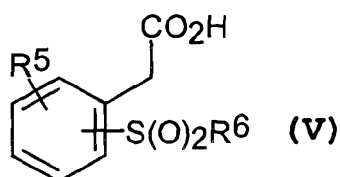
N1CCCCC1N(C()C(=O)CC2=CC=C(C=C2)S(=O)(=O)C3=CC=CC=C3C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6)C7=CC=CC=C7C8=CC=CC=C8C9=CC=CC=C9 (III)

78.713/RAZ

Másik lehetőségként egy találmány szerinti vegyület a



általános képletű vegyületek valamelyikének egy



általános képletű vegyülettel történő összekapcsolása útján állítható elő megfelelő kapcsoló vegyület (például PyBrOP vagy O-(7-aza-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-urónium-hexafluorofoszfát és alkalmas bázis (például egy tercier amin, így diizopropil-etil-amin) jelenlétében, alkalmas oldószerben (például N-metil-pirrolidinonban vagy klórozott oldószerben, mint a metilén-diklorid) szobahőmérsékleten (például 10-30°C-on).

Ezekhez az előállítási eljárásokhoz a kiindulási anyagok a kereskedelemben kaphatók, vagy a szakirodalomban található módszereket adaptálva vagy az itt leírt módszereket követve, illetve adaptálva elkészíthetők.

Másfelől a találmány előállítási módszereket közöl a találmány szerinti vegyületek előállításához. Ezeknek az eljárásoknak sok köztiterméke új, ezért ezek is a találmány részét képezik.

A találmány szerinti vegyületeknek gyógyászati hatásuk van, különösen kemokin receptorok (elsősorban a CCR5) aktivitásának modulátoraként (például mint agonisták, részleges agonisták, in-

verz agonisták vagy antagonisták), és autoimmun, gyulladásos, proliferatív vagy hiperproliferatív betegségek és immunológiával összefüggő betegségek (köztük az átültetett szervek vagy szövetek kilökődése és a szerzett immunhiányos betegség [AIDS]) kezelésére alkalmazhatók.

A találmány szerinti vegyületek értékesek azért is, mert gátolják vírusoknak (így az humán immunhiányt okozó vírusnak [HIV]) a célsejtbe való bejutását, ezáltal megakadályozva a vírusfertőzést (például a HIV által), értékesek vírusfertőzések (például a HIV által okozott fertőzés) kezelésében és a szerzett immunhiányos betegség (AIDS) megelőzésében és/vagy kezelésében.

A találmány egy további szempontnak megfelelően egy találmány szerinti vegyületet nyújt, vagy annak gyógyszerészetileg elfogadható sóját vagy szolvátját melegvérű élőlények (például emberek) kezelési eljárásának gyógykezelés (beleértve a megelőzést is) útján történő alkalmazására.

A találmány egy további tulajdonságának megfelelően módszert nyújt a kemokin receptor (különösen a CCR5) aktivitás modulálására arra rászoruló melegvérű élőlényekben (például emberekben), ami egy találmány szerinti vegyület, vagy gyógyszerészetileg elfogadható sója vagy szolvátja hatásos mennyiségének beadását jelenti a szóban forgó élőlénynek.

A találmány egy találmány szerinti vegyület vagy gyógyszerészetileg elfogadható sója vagy szolvátja gyógyszerként való alkalmazását nyújtja, különösen a szervátültetés utáni kilökődés, légzőszervi betegségek, pszoriázis vagy reumás ízületi gyulladás (különösen reumás ízületi gyulladás) kezelésére. [Légzőszervi

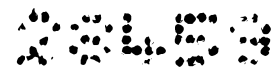
betegség például a COPD, asztma {például a hörgő-, allergiás, belső vagy külső eredetű, vagy por-asztma, különösen a krónikus vagy makacs asztma (például a kései asztma vagy a légúti hiperérzékenység)}, vagy a nátha {heveny, allergiás, atrófiás nátha, vagy a krónikus nátha, benne a rhinitis caseosa, a hipertrófiás nátha, rhinitis purulenta, rhinitis sicca vagy a rhinitis medicamentosa; a hárttyás rhinitis, benne a kruppos, rostos vagy álhárttyás rhinitis vagy a görvélyes rhinitis; a szezonális nátha, benne a rhinitis nervosa (szénanátha) vagy a vazomotorikus rhinitis}; és különösen az asztma vagy a rhinitis].

Másfelől a találmány egy találmány szerinti vegyület vagy gyógyszerészetileg elfogadható sója vagy szolvátja gyógyszer gyártására történő alkalmazását nyújtja, gyógyítás céljára [például kemokin receptor (különösen CCR5 receptor) hatásának modulálására melegvérű élőlényekben, például emberekben].

A találmány egy találmány szerinti vegyület vagy gyógyszerészetileg elfogadható sója vagy szolvátja gyógyszerként, különösen a reumás ízületi gyulladás kezelésére szolgáló gyógyszerként történő alkalmazását is nyújtja.

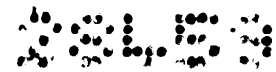
A találmány továbbá egy találmány szerinti vegyület vagy gyógyszerészetileg elfogadható sója vagy szolvátja gyógyszer gyártására történő alkalmazását nyújtja, amely a következők kezelésére használható:

- (1) (légzőszervek) a légutakat akadályozó betegségek, benne: krónikus elzáródásos tüdőbaj (COPD) (például irreverzibilis COPD); asztma {például a hörgő-, allergiás, belső vagy külső eredetű, vagy por-asztma, különösen a krónikus vagy makacs



asztma (például a kései asztma vagy a légúti hiperérzékenység)); bronchitisz {például az eozinofil bronchitisz}; heveny, allergiás, atrófiás nátha, vagy a krónikus nátha, benne a rhinitis caseosa, a hipertrófiás nátha, rhinitis purulenta, rhinitis sicca vagy a rhinitis medicamentosa; a hárttyás rhinitis, benne a kruppos, rostos vagy álhárttyás rhinitis vagy a görvélyes rhinitis; a szezonális nátha, benne a rhinitis nervosa (szénanátha) vagy a vazomotorikus rhinitis; sarcoidosis; farmer's lung és azzal rokon betegségek; orrpólip; tüdőfibróma vagy ismeretlen eredetű kötőszöveti tüdőgyulladás;

- (2) (csont és ízületek) ízületi gyulladások, benne: reumás, fertőzőeses eredetű, autoimmun, szérum-negatív csigolya-ízületi betegségek (például ankilósisos csigolyagyulladás, pszoriázisos ízületi gyulladás vagy Reiter-betegség), Behcet-kór, Sjogren-szindróma vagy szisztémás szklerózis;
- (3) (bőr és szem) pszoriázis, atopikus bőrgyulladás, kontakt bőrgyulladás vagy más ekcémás bőrgyulladások, szeborrheás bőrgyulladás, Lichen planus, Phemphigus, bullous Phemphigus, Epidermolysis bullosa, csalánkiütés, angiodermák, vasculitides erythemas, cuaneous eosinophilias, uveitis, Alopecia areata vagy tavaszi kötőhárttya-gyulladás;
- (4) (gyomor-bélrendszer) hasüregi betegségek, végbélgulladás, eozinofil gyomor-bél hurut, masztocitózis, Chrohn-féle betegség, fekélyes vastagbélgulladás, fájdalmas bélbetegség, vagy élelmiszerekkel kapcsolatos allergiák, amelyek hatása a bél-től távol jelentkezik (például migrén, nátha vagy ekcéma);



(5) (átültetés utáni kilökődés) heveny vagy krónikus, amely például a vese, szív, máj, tüdő, csontvelő, bőr vagy szaruhártya átültetése után lép fel; vagy krónikus, amely a beültetett és a befogadó között támad; és/vagy

(6) egyéb szövetek vagy betegségek) Alzheimer-kór, szklerózis multiplex, atheroszklerózis, szerzett immunhiányos tünetegyüttes (AIDS), Lupus rendellenességek (például lupus erythematosus vagy szisztémás lupus), erythematosus, Hashimoto-féle pajzsmirigy-gyulladás, terhességi izomgyengeség, I típusú cukorbetegség, vese-szindróma, eosinophilia fascitis, hyper-IgE szindróma, lepra (például lepromatous leprosy), Peridontális betegség, Sezary szindróma, idiopathic thrombocytopenia pupura vagy a menstruációs ciklus zavarai;

melegvérű élőlényekben, például emberekben.

A találmány továbbá kezelési eljárást nyújt olyan betegségben szenvedő melegvérű élőlények, például emberek számára, amelyekben a kemokin (különösen a CCR5) szerepet játszik, ami egy találmány szerinti vegyület, illetve gyógyszerészetileg elfogadható sója vagy szolvátja hatásos mennyiségének beadását jelenti a kezelésre szoruló emlősnek.

Ahhoz, hogy egy találmány szerinti vegyületet, illetve gyógyszerészetileg elfogadható sóját vagy szolvátját egy melegvérű élőlény, például ember gyógykezelésére, mégpedig a kemokin receptor (például a CCR5 receptor) aktivitásának modulálására alkalmazhassunk, a szóban forgó hatóanyagot a szokásos gyógyszerészeti gyakorlatnak megfelelően gyógyszerkészítményként formázni kell.



Ezért másfelől a találmány egy gyógyszerkészítményt nyújt, amely egy találmány szerinti vegyületet, illetve gyógyszerészetileg elfogadható sóját vagy szolvátját (hatóanyag), és gyógyszerészetileg elfogadható segédanyagot, hígító- vagy vivőanyagot tartalmaz. Másrészt a találmány eljárást nyújt az említett készítmény előállítására, ami a hatóanyag és a gyógyszerészetileg elfogadható segédanyag, hígító- vagy vivőanyag összekeveréséből áll. A beadás módjától függően a gyógyszerkészítmény előnyösen 0,05 - 99 m% (tömegszázalék), előnyösebben 0,05 - 80 m%, még előnyösebben 0,10 - 70 m%, és legelőnyösebben 0,10 - 50 m% hatóanyagot tartalmaz, a teljes készítmény tömegére vonatkoztatott tömegszázalékban.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmény beadható a kezelni kívánt betegség sajátosságának megfelelően a szokásos módokon, például helyileg alkalmazva (mint a tüdő és/vagy légutak vagy a bőr esetén), vagy orálisan, rektálisan, illetve parenterálisan. Ezekre a célokra a találmány szerinti vegyületekből a szakember számára ismert módszerekkel különféle formájú gyógyszerkészítmények állíthatók elő, például aeroszolok, száraz porok, tabletta, kapszulák, szirupok, porok, granulátumok, vizes vagy olajos oldatok vagy szuszpenziók, (zsíros) emulziók, diszpergálható porok, kúpok, kenőcsök, krémek, cseppek és steril, injektálható vizes vagy olajos oldatok vagy szuszpenziók.

Egy a találmány szerinti megfelelő, orálisan alkalmazható gyógyszerkészítmény egységadag formájában például egy 0,1 mg és 1 g közötti mennyiségű hatóanyagot tartalmazó tabletta vagy kapszula.



Egy másik, találmány szerinti gyógyszerkészítmény alkalmas intravénás, szubkután vagy intramuszkuláris injekció formájában történő beadásra.

Minden kezelendő személy kaphat például intravénás, szubkután vagy intramuszkuláris injekció formájában $0,01 \text{ mgkg}^{-1}$ -tól 100 mgkg^{-1} -ig terjedő mennyiséget a találmány szerinti vegyületből, előnyösen $0,1 \text{ mgkg}^{-1}$ -tól 20 mgkg^{-1} -ig, naponta 1-4 alkalommal beadva a készítményt. Az intravénás, szubkután vagy intramuszkuláris adag beadható egyetlen nagyobb injekciótöltetként. Be lehet azonban az intravénás adagot hosszabb idő alatt, folyamatos infúzió alakjában is adni. Egy másik lehetőség, hogy mindegyik beteg a napi parenterális adaggal körülbelül egyenértékű napi orális adagot kap, napi 1-4 alkalommal beadva a készítményt.

A következőkben bemutatunk néhány példát a találmány szerinti vegyületet, illetve gyógyszerészetileg elfogadható sóját vagy szolvátját (itt „X vegyület” a jele) tartalmazó gyógyszerkészítmény adagolási formáira, embereken történő gyógyító vagy megelőző alkalmazás céljára:

(a)

I. tabletta	mg/tabletta
X vegyület	100
Laktóz Ph. Eur.	179
Croscarmellose-nátrium	12.0
Poli(vinil-pirrolidon)	6
Magnézium-sztearát	3.0

(b)

II. tabletta	mg/tabletta
X vegyület	50

Laktóz Ph. Eur.	229
Croscarmellose-nátrium	12.0
Poli(vinil-pirrolidon)	6
Magnézium-sztearát	3.0

(c)

III. tablettá	mg/tabletta
X vegyület	1.0
Laktóz Ph. Eur.	92
Croscarmellose-nátrium	4.0
Poli(vinil-pirrolidon)	2.0
Magnézium-sztearát	1.0

(d)

Kapszula	mg/kapszula
X vegyület	10
Laktóz Ph. Eur.	389
Croscarmellose-nátrium	100
Magnézium-sztearát	1.0

(e)

I. Injekció	(50 mg/ml)
X vegyület	5,0% m/v
Izotóniás vizes sóoldat	100%-ig

A formázás segítésére pufferok, gyógyszerészetileg elfogadható oldószeradalékok, például polietilén-glikol, polipropilén-glikol, glicerín vagy etanol, vagy komplexképző szerek, mint a (hidroxi-propil)- β -ciklodextrin alkalmazhatók.

A fenti készítmények a gyógyszerész-szakmában jól ismert hagyományos eljárásokkal elkészíthetők. Az (a) - (c) jelű tablettákat be lehet vonni a hagyományos módszerekkel bélben oldódás céljából például cellulóz-acetát-ftaláttal.

A továbbiakban a találmányt – oltalmi körét nem korlátozva –



néhány példán keresztül mutatjuk be, amelyekben, ha másként nem hívjuk fel rá a figyelmet, a következők érvényesek:

- (i) a hőmérséklet-értékek Celsius-fokban ($^{\circ}\text{C}$) vannak megadva; a műveleteket szobahőmérsékleten vagy a környezet hőmérsékletén végezzük, vagyis $18-25^{\circ}\text{C}$ közötti tartományban;
- (ii) a szerves oldószereket vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk; az oldószerek eltávolítását csökkentett nyomáson ($600-4000\text{ Pa}$, $4,5-30\text{ mmHg}$) forgó desztilláló készülékkel („Rotadest”) végezzük, legfeljebb 60°C fürdőhőmérsékleten;
- (iii) a kromatográfia, ha másként nem jelezzük, szilikagélen végzett gyorskromatográfiát jelent; a vékonyréteg-kromatográfiát (VRK) szilikagél lemezeken végezzük; a „Bond Elut” nevű kolonna egy 10 vagy 20 g $40\text{ }\mu\text{m}$ szemcseméretű szilícium-dioxidot tartalmazó kolonnát jelent, ahol a szilícium-dioxid egy 60 ml -es eldobható fecskendőben, porózus kerek tartólemezen helyezkedik el, „Mega Bond Elut SI” néven gyártja a Varian (Harbor City, California, USA). Az „IsoluteTM SCX” kolonna egy benzol-szulfonsavat tartalmazó (lezáratlan végű) kolonnát jelent, az International Sorbent Technology Ltd. gyártmányát (^{1st} House, Duffryn Industrial Estate, Ystrad Mynach, Hengoed, Mid Glamorgan, UK. Az „ArgonautTM PS-tris-amine scavenger resin” egy trisz(2-amino-etil)-amino-polisztírol gyanta, gyártja az Argonaut Technologies Inc. (887 Industrial Road, Suite G, San Carlos, California, USA).
- (iv) a reakciók előrehaladását általában vékonyréteg-kromatográfiával követjük, a megadott reakcióidők csak tájékoztató jellegűek;



- (v) a hozamok, ha meg vannak adva, csak tájékoztató jellegűek, az eljárás gondos kivitelezésével esetleg magasabb hozam is elérhető; ha több termékre van szükség, az eljárás megismételhető;
- (vi) ahol közöljük, az ^1H NMR adatok a δ értékeket jelentik a főbb információkat adó protonokra, egymilliomodrész-ben (ppm) megadva tetrametil-szilán belső standardra vonatkoztatva, 300 MHz-en meghatározva, ha másként nem jelezzük, perdeuterált dimetil-szulfoxid (CD_3SOCD_3) oldószerben; a csatolási állandó (J) Hz-ben van megadva;
- (vii) a vegyjelek jelentése a szokásos; SI mértékegységeket és jeleket használunk;
- (viii) az oldószer arányai térfogatszázalékban értendők;
- (ix) a tömegspektrumok (MS) 70 eV elektron-energiával készülnek kémiai ionizációs (APCI) üzemmódban, közvetlen besugárzással; ahol jelezzük, az ionizáció elektron-spray-vel (ES) történt; ahol m/z adatok vannak megadva, általában csak a szülő tömegére utaló ionoké szerepel, és ha másként nem jelezzük, a közölt ion pozitív töltésű $(\text{M}+\text{H})^+$;
- (x) az LCMS analízist egy Gilson 306 szivattyúpárral, Gilson 233 XL mintaadagolóval és Waters ZMD4000 tömegspektrométerrel végezzük. A folyadékkromatográf (LC) vízre szimmetrikus 4,6x50 C18 kolonnát tartalmaz 5 μm szemcsemérettel. Az eluensek A: 0,05% hangyasavat tartalmazó víz, illetve B: 0,05% hangyasavat tartalmazó acetonitril. Az eluens-gradiens: 95% A-tól 95% B-ig 6 perc alatt. Ahol jelezzük, az ionizáció elektron-spray-vel (ES) történt; ahol m/z adatok vannak megadva, általában csak a szülő tömegére utaló ionoké szerepel, és ha másként nem jelez-

zük, a közölt ion pozitív töltésű $(M+H)^+$; és
(xi) a következő rövidítéseket alkalmazzuk:

DMSO	dimetil-szulfoxid;
DMF	N,N-dimetil-formamid;
DCM	metilén-diklorid;
THF	tetrahidrofurán;
DIPEA	N,N-diizopropil-etil-amin;
NMP	N-metil-pirrolidinon;
HATU	O-(7-aza-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N' - -tetrametil-urónium-hexafluoro-foszfát;
HBTU	O-(7-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N' - -tetrametil-urónium-hexafluoro-foszfát;
Boc	terc-butoxi-karbonil;
MeOH	metanol;
EtOH	etanol; és
EtOAc	etil-acetát.

1. példa

**N-{1-[3-Fenil-3-(4-fenil-fenil)-propil]-piperidin-4-il}-N-
-etil-(4-metánszulfonil-fenil)-acetamid (1. táblázat 25. számú
vegyület) előállítása.**

500 mg (1,54 mmol; „A” módszer) N-(4-piperidinil)-N-etil-(4-metánszulfonil-fenil)-acetamid és 449 mg (1,54 mmol; „B” módszer) 3-fenil-3-(4-fenil-fenil)-propionaldehid 10 ml metilén-dikloriddal és 2 ml etanollal készült elegyéhez egy csepp ecet-savat adunk, és a kapott keveréket szobahőmérsékleten 10 percig kevertetjük. 327 mg (1,54 mmol) nátrium-[triacetoxi-hidrido-

-borát](1-)-ot adunk hozzá, és a kapott keveréket szobahőmérsékleten 2 órán át kevertetjük. A reakcióelegyet 2x10 ml 2M vizes nátrium-hidroxid-oldattal mossuk, majd 10 g SCX tölteten eluáljuk 2x10 ml metilén-dikloriddal, 2x10 ml metanollal, végül 3x10 ml 0,5 M metanolos ammóniaoldattal, az így kapott nyersterméket szilikagél-kromatográfiával tisztítjuk (eluens: metilén-diklorid, majd etil-acetát, majd 10 % metanolt tartalmazó etil-acetát), így 406 mg cím szerinti vegyülethez jutunk;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0,95-1,3 (m, 3H) 1,3-1,95 (m, 8H) 2,2 (m, 3H) 2,8 (m, 2H) 3,15 (s, 3H) 3,8 (m, 2H) 4,05 (m, 3H) 7,05-7,6 (m, 16H) 7,8 (d, 2H).

MS: 595.

Az 1. példában leírt eljárás megismételhető különféle aldehideket alkalmazva [például 3-fenil-3-(2-piridil)-propionaldehid („G” módszer), 3-(4-klór-fenil)-3-(3-fluor-fenil)-propionaldehid („I” módszer), (S)-3-fenil-3-(4-metánszulfonil-fenil)-propionaldehid („N” módszer), (R)-3-(3-fluor-fenil)-3-(4-metánszulfonil-fenil)-propionaldehid („O” módszer), (S)-3-(4-fluor-fenil)-3-(4-metánszulfonil-fenil)-propionaldehid („P” módszer), (R)-3-(3-klór-fenil)-3-(4-metánszulfonil-fenil)-propionaldehid („Q” módszer), (R)-3-(3,4-difluor-fenil)-3-(4-metánszulfonil-fenil)-propionaldehid („R” módszer), (S)-3-(4-metoxi-fenil)-3-(4-metánszulfonil-fenil)-propionaldehid („S” módszer), vagy (R)-3-(3,5-difluor-fenil)-3-(4-metánszulfonil-fenil)-propionaldehid („T” módszer), alkalmazásával a 3-fenil-3-(4-fenil-fenil)-propionaldehid helyett.

2. példa

***N*-[1-{3-Fenil-3-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-propil}-piperidin-4-il]-*N*-etil-(4-metánszulfonil-fenil)-acetamid (1. táblázat 4. számú vegyület) előállítása.**

Ezt a vegyületet 3-fenil-3-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-propionaldehidből („F” módszer) és *N*-(4-piperidinil)-*N*-etil-(4-metánszulfonil-fenil)-acetamidból állítjuk elő hasonló eljárással, mint az *N*-{1-[3-fenil-3-(4-fenil-fenil)-propil]-piperidin-4-il}-*N*-etil-(4-metánszulfonil-fenil)-acetamidot (1. példa)

¹HNMR (CDCl₃): 1,1 és 1,2 (t, 3H), 1,5 (m, 1H), 1,8 (m, 2H), 2,0 (br t, 2H), 2,2 (m, 4H), 2,9 (m, 2H), 3,0 (s, 3H), 3,3 (m, 2H), 3,8 (m, 2H), 3,9 (s, 3H), 4,1 (m, 2H), 4,4 (m, 1H), 7,2 (m, 7H), 7,5 (m, 2H) és 7,9 (m, 4H).

MS: 577.

3. példa

***N*-[1-{3-Fenil-3-[4-(4-morfolinil-karbonil)-fenil]-propil}-piperidin-4-il]-*N*-etil-(4-metánszulfonil-fenil)-acetamid (5. számú vegyület) előállítása.**

100 mg (0,16 mmol; „H” módszer) *N*-{1-[3-fenil-3-(4-karboxi-fenil)-propil]-piperidin-4-il}-*N*-etil-(4-metánszulfonil-fenil)-acetamid-hidroklorid 4 ml metilén-dikloriddal készült oldatához 0,05 ml oxalil-kloridot adunk, és az elegyet szobahőmérsékleten 3 órán át kevertetjük. Ezután 0°C-ra hűtjük, és addig csepegtetünk hozzá metilén-dikloridos morfolin-oldatot, amíg pH-ja eléri a 9-et. A reakcióelegyet vízzel és vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. A maradékot

szilikagélen kromatográfiával tisztítjuk (eluens: 2% ammónia és 10% metanol metilén-dikloridban), ez 34 mg cím szerinti vegyületet eredményez.

¹HNMR (CDCl₃): 1,1 és 1,2 (t, 3H), 1,4 (m, 1H), 1,6 (m, 2H), 1,8 (m, 2H), 2,0 (m, 2H), 2,2 (m, 4H), 2,9 (m, 2H), 3,0 (s, 3H), 3,3 (q, 2H), 3,6 (br m, 7H), 3,8 (m, 2H), 4,0 (m, 1H), 4,4 (m, 1H), 7,2 (m, 9H), 7,5 (m, 2H) és 7,9 (d, 2H).

MS: 632.

4. példa

***N*-{1-[3-Fenil-3-(4-karboxamido-fenil)-propil]-piperidin-4-il}-*N*-etil-(4-metánszulfonil-fenil)-acetamid (6. számú vegyület) előállítás.**

150 mg (0,25 mmol) *N*-{1-[3-fenil-3-(4-karboxi-fenil)-propil]-piperidin-4-i}-*N*-etil-(4-metánszulfonil-fenil)-acetamid-hidroklorid 4 ml metilén-dikloriddal készült oldatához 0,022 ml (0,25 mmol) oxalil-kloridot adunk, és az elegyet szobahőmérsékleten 18 órán át kevertetjük. Ezután 10 ml metanolos ammóniaoldatot adunk hozzá, és szobahőmérsékleten 2 órán át kevertetjük. A reakcióelegyet vízzel mossuk és bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatográfiával tisztítjuk (eluens: 1% ammónia és 10% metanol metilén-dikloridban), ez 23 mg cím szerinti vegyületet eredményez.

¹HNMR (CDCl₃): 1,1 és 1,2 (t, 3H), 1,5 (m, 2H), 1,6 (m, 1H), 1,8 (m, 2H), 2,0 (m, 2H), 2,2 (m, 4H), 2,9 (m, 2H), 3,0 (s, 3H), 3,3 (q, 2H), 3,8 (m, 2H), 4,0 (m, 2H), 4,4 (m, 1H), 7,2 (m, 7H), 7,4 (m, 2H), 7,7 (m, 2H) és 7,9 (d, 2H).

MS: 562.

5. példa

***N*-[1-{3-Fenil-3-[4-(izopropoxi-karbonil)-fenil]-propil}-
-piperidin-4-il]-*N*-etil-(4-metánszulfonil-fenil)-acetamid
hidroklorid (7. számú vegyület) előállítás.**

40 mg (0,07 mmol) *N*-{1-[3-fenil-3-(4-karboxi-fenil)-propil]-
-piperidin-4-il}-*N*-etil-(4-metánszulfonil-fenil)-acetamid-hidro-
klorid 4 ml izopropil-alkohollal készült szuszpenziójához 3
csepp tionil-kloridot adunk. Az elegyet visszafolyató hűtő alatt
18 órán át forraljuk, majd hagyjuk lehűlni és bepároljuk. A ma-
radékot dietil-éterrel eldörzsölve 31 mg cím szerinti vegyület-
hez jutunk.

¹HNMR: 1,0 és 1,1 (t, 3H), 1,3 (t, 3H), 1,7 (m, 2H), 2,2 (m, 2H),
2,8 (m, 2H), 3,0 (m, 2H), 3,2 (s, 3H), 3,3 (m, 4H) 3,5 (m, 2H),
3,8 (m, 2H), 4,0 és 4,2 (m, 1H), 4,1 (m, 1H), 7,2 (m, 5H), 7,5
(br d, 4H) és 7,8 (br t, 4H).

MS: 605.

6. példa

***N*-{1-[3-Fenil-3-(4-ciano-fenil)-propil]-piperidin-4-il}-*N*-
-etil-(4-metánszulfonil-fenil)-acetamid (3. számú vegyület) elő-
állítás.**

0,33 mmol *N*-{1-[3-fenil-3-(4-karboxamido-fenil)-propil]-4-
-piperidinil}-*N*-etil-(4-metánszulfonil-fenil)-acetamid (4. pél-
da) 5 ml dioxánnal és 0,05 ml (0,6 mmol) piridinnel készült ol-
datához 0°C-on 0,1 ml (0,66 mmol) trifluor-ecetsavanhidridet
adunk, és az elegyet szobahőmérsékleten 1 órán át kevertetjük. A
reakcióelegyet vízzel és vizes sóoldattal mossuk, magnézium-
-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. A maradékot SCX tölteten

kromatográfiával tisztítjuk, metanollal, majd 2M metanolos ammónia-oldattal eluálva 27 mg cím szerinti vegyülethez jutunk.

^1H NMR (CDCl_3): 1,1 és 1,3 (t, 3H), 1,5 (m, 1H), 1,7 (m, 2H), 1,8 (m, 2H), 2,0 (m, 1H), 2,2 (m, 4H), 2,9 (m, 2H), 3,0 (s, 3H), 3,3 (q, 2H), 3,8 (m, 2H), 4,0 (m, 1H), 4,4 (m, 1H), 7,2 (m, 7H), 7,4 (m, 2H), 7,6 (m, 2H) és 7,9 (d, 2H).

MS: 544.

7. példa

***N*-{1-[3-Fenil-3-(4-amino-fenil)-propil]-piperidin-4-il}-*N*-etil-(4-metánszulfonil-fenil)-acetamid (9. számú vegyület) előállítása.**

6 g (9,5 mmol) *N*-[1-{3-fenil-3-[4-(Boc-amino)-fenil]-propil}-piperidin-4-il]-*N*-etil-(4-metánszulfonil-fenil)-acetamidot (8. példa) 25 ml trifluor-ecetsavban oldunk, és az elegyet szobahőmérsékleten 2 órán át kevertetjük. A reakcióelegyet bepároljuk, a maradékot 50 ml 2M vizes nátrium-hidroxid és 50 ml metilén-diklorid elegyében felvesszük. A vizes fázist 3x25 ml metilén-dikloriddal extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítve magnézium-szulfáton szárítjuk, majd 50 g SCX tölteten 3x25 ml metilén-dikloriddal, 3x25 ml metanollal, majd 5x25 ml 1M ammónia metanolos oldatával eluálva 4,5 g cím szerinti vegyülethez jutunk.

MS: 534.

8. példa

***N*-[1-{3-Fenil-3-[4-(Boc-amino)-fenil]-propil}-piperidin-4-il]-*N*-etil-(4-metánszulfonil-fenil)-acetamid (10. számú vegyület) előállítása.**

Ezt a vegyületet 3-fenil-3-[4-(Boc-amino)-fenil]-propionaldehidből („C” módszer) és *N*-(4-piperidinil)-*N*-etil(4-metánszulfonil-fenil)-acetamidból állítjuk elő hasonló eljárással, mint az *N*-{1-[3-fenil-3-(4-fenil-fenil)-propil]-piperidin-4-il}-*N*-etil-(4-metánszulfonil-fenil)-acetamidot (1. példa)

9. példa

***N*-[1-{3-Fenil-3-[4-[(2-piridil)-acetyl]-amino]-fenil]-propil]-piperidin-4-il]-*N*-etil-(4-metánszulfonil-fenil)-acetamid (11. számú vegyület) előállítása.**

81 mg (4,7 mmol) (2-piridil)-ecetsav hidroklorid 10 ml metilén-dikloriddal készült oldatához 47 mg (4,7 mmol) trietil-amint és 75 mg (4,7 mmol) karbonil-diimidazolt adunk. Az elegyet szobahőmérsékleten 4 órán át kevertetjük. Ezután 250 mg (4,7 mmol) *N*-{1-[3-fenil-3-(4-amino-fenil)-propil]-piperidin-4-il}-*N*-etil-(4-metánszulfonil-fenil)-acetamidot adunk hozzá, és az elegyet szobahőmérsékleten 18 órán át kevertetjük. 0,3 g izocianát-scavenger gyantát adunk hozzá, és szobahőmérsékleten 2 órán át kevertetjük, majd szűrjük és 10 ml 2M vizes nátrium-hidroxid-oldattal mossuk. A szűrletet metilén-dikloriddal extraháljuk, az extraktumot szárítjuk és bepároljuk, így 184 mg cím szerinti vegyülethez jutunk. MS: 653.

A 9. példában ismertetett eljárás megismételhető különféle karbonsavakat (például (3-piridil)-ecetsav-hidrokloridot vagy (4-piridil)-ecetsav-hidrokloridot alkalmazva (2-piridil)-ecetsav-hidroklorid helyett.

10. példa

***N*-{1-[3-Fenil-3-{4-[(fenil-acetil)-amino]-fenil}-propil]-piperidin-4-il}-*N*-etil-(4-metánszulfonil-fenil)-acetamid (14. számú vegyület) előállítása.**

250 mg (4,7 mmol) *N*-{1-[3-fenil-3-(4-amino-fenil)-propil]-piperidin-4-il}-*N*-etil-(4-metánszulfonil-fenil)-acetamid és 47 mg (4,7 mmol) trietil-amin 10 ml metilén-dikloriddal készült oldatához 72 mg (4,7 mmol) fenil-acetil-kloridot adunk, és az elegyet szobahőmérsékleten 18 órán át kevertetjük. Ezután 100 mg triszamin-scavenger gyantát adunk hozzá, és szobahőmérsékleten 2 órán át kevertetjük, majd szűrjük. A szűrletet 10 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk, szárítjuk, majd 10 g SCX tölteten 4x10 ml metilén-dikloriddal, 4x10 ml metanolal és 4x10 ml 1M ammónia metanolos oldatával eluálva 202 mg cím szerinti vegyülethez jutunk. MS: 652.

A 10. példában ismertetett eljárás megismételhető különféle karbonsav-kloridokat (például benzoil-kloridot, 4-klór-benzoil-kloridot vagy pivaloil-kloridot), szulfonil-kloridokat (például benzolszulfonil-kloridot vagy metánszulfonil-kloridot) vagy izocianátokat (például fenil-izocianátot vagy ciklohexil-izocianátot) alkalmazva a fenil-ecetsav helyett; valamint különféle anilineket (például *N*-{1-[3-(3-fluor-fenil)-3-(4-amino-fenil)-propil]-piperidin-4-il}-*N*-etil-(4-metánszulfonil-fenil)-acetamidot) (12. példa) az *N*-{1-[3-fenil-3-(4-amino-fenil)-propil]-piperidin-4-il}-*N*-etil-(4-metánszulfonil-fenil)-acetamid helyett. Ha izocianátokat alkalmazunk, a trietil-amint el kell hagyni a reagensek közül.

11. példa

(2R)-N-{1-[4-(4-Klór-fenil)-4-(3-fluor-fenil)-but-2-il]-piperidin-4-il}-N-etil-(4-metánszulfonil-fenil)-acetamid (27. számú vegyület) előállítása.

0,22 g (0,56 mmol) (2R)-1-[4-(4-klór-fenil)-4-(3-fluor-fenil)-but-2-il]-4-(etil-amino)-piperidin („K” módszer) és 0,33 g (0,62 mmol) (4-metánszulfonil-fenil)-ecsesav 10 ml metilén-dikloriddal készült oldatához 0,1 ml (0,62 mmol) diizopropil-karbodiimidet adunk, és az elegyet szobahőmérsékleten 18 órán át kevertetjük, majd bepároljuk. A nyersterméket Bond Eluton metilén-dikloriddal, majd 1% ammóniát és 10% metanolt tartalmazó metilén-dikloriddal eluálással tisztítva 0,36 g szilárd cím szerinti vegyülethez jutunk.

¹HNMR (CDCl₃): 0,9 (d, 3H), 1,2 (t, 3H), 1,5 (m, 1H), 1,6 (m, 2H), 1,8 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 2,2 (m, 2H), 2,4 (m, 1H), 2,5 (m, 1H), 2,7 (m, 1H), 3,0 (s, 3H), 3,3 (m, 2H), 3,8 (m, 2H), 3,9 és 4,3 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 4,4 (m, 1H), 6,9 (m, 3H), 7,2 (m, 5H), 7,5 (m, 2H) és 7,9 (d, 2H).

MS: 585.

12. példa

N-{1-[3-(3-Fluor-fenil)-3-(4-amino-fenil)-propil]-piperidin-4-il}-N-etil-(4-metánszulfonil-fenil)-acetamid hidroklorid (44. számú vegyület) előállítása.

Ezt a vegyületet N-[1-{3-(3-fluor-fenil)-3-[4-(Boc-amino)-fenil]-propil}-piperidin-4-il]-N-etil-(4-metánszulfonil-fenil)-acetamidból (13. példa) állítjuk elő hasonló eljárással, mint

az *N*-{1-[3-fenil-3-(4-amino-fenil)-propil]-piperidin-4-il}-*N*-etil-(4-metánszulfonil-fenil)-acetamidot (7. példa);

¹HNMR: 1,0 és 1,15 (t, 3H), 1,7 (m, 2H), 2,3 (m, 2H), 2,8 (m, 2H), 2,5 (m, 2H), 3,0 (m, 2H), 3,2 (s, 3H), 3,2 és 3,3 (m, 2H), 3,5 (m, 2H), 3,7 és 4,1 (m, 1H), 3,8 és 3,9 (s, 2H), 4,35 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 7,2 (m, 2H), 7,35 (m, 3H), 7,45 (m, 4H), 7,8 (d, 2H).

MS: 552 (MH+).

13. példa

***N*-[1-(3-[3-Fluor-fenil]-3-[4-Boc-amino-fenil]-propil)-piperidin-4-il]-*N*-etil-(4-metánszulfonil-fenil)-acetamid (43. számú vegyület) előállítása.**

Ezt a vegyületet 3-(3-fluor-fenil)-3-[4-(Boc-amino)-fenil]-propionaldehidből („L” módszer) és *N*-(4-piperidinil)-*N*-etil-(4-metánszulfonil-fenil)-acetamidból állítjuk elő hasonló eljárással, mint az *N*-{1-[3-fenil-3-(4-fenil-fenil)-propil]-piperidin-4-il}-*N*-etil-(4-metánszulfonil-fenil)-acetamidot (1. példa);

¹HNMR (CDCl₃): 1,15 és 1,25 (t, 3H), 1,5 (s, 9H), 1,5 és 1,65 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 2,0-2,3 (m, 6H), 2,9 és 3,0 (m, 2H), 3,0 (s, 3H), 3,35 (Abq, 2H), 3,5 és 3,9 (m, 1H), 3,8 és 3,9 (s, 2H), 4,4 (m, 1H), 6,55 (br s, 1H), 6,8-7,0 (m, 4H), 7,1-7,3 (m, 4H), 7,5 (m, 2H), 7,9 (d, 2H).

MS: 652 (MH+).

14. példa

***N*-[1-{3-Fenil-3-[4-(metil-tio)-fenil]-propil}-piperidin-4-il]-*N*-etil-(4-metánszulfonil-fenil)-acetamid (41. számú vegyület) előállítása.**

Ezt a vegyületet 3-fenil-3-[4-(metil-tio)-fenil]-propionaldehidből („M” módszer) és *N*-(4-piperidinil)-*N*-etil-(4-metánszulfonil-fenil)-acetamidból állítjuk elő hasonló eljárással, mint az *N*-{1-[3-fenil-3-(4-fenil-fenil)-propil]-piperidin-4-il}-*N*-etil-(4-metánszulfonil-fenil)-acetamidot (1. példa);

¹HNMR (CDCl₃): 1,15 és 1,25 (t, 3H), 1,5 és 1,65 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 2,1-2,4 (m, 6H), 2,4 (s, 3H), 2,95 és 3,1 (m, 2H), 3,0 (s, 3H), 3,35 (Abq, 2H), 3,5 és 3,9 (m, 1H), 3,8 és 3,9 (s, 2H), 4,4 (m, 1H), 7,2 (m, 9H), 7,4 (m, 2H), 7,85 (d, 2H).

MS: 565 (MH⁺).

15. példa

***N*-{1-[3-Fenil-3-(4-metánszulfonil-fenil)-propil]-piperidin-4-il}-*N*-etil-(4-metánszulfonil-fenil)-acetamid (40. számú vegyület) előállítása.**

0,33 g (0,58 mmol) *N*-[1-{3-fenil-3-[4-(metil-tio)-fenil]-propil}-piperidin-4-il]-*N*-etil-(4-metánszulfonil-fenil)-acetamid (14. példa) 50 ml metilén-dikloriddal készült oldatához keverés közben 0,5 g (2,92 mmol) 3-klór-perbenzoesavat adunk, és az elegyet szobahőmérsékleten 2 órán át kevertetjük. A reakcióelegyet vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, Bond Elut-on adszorbeáltatjuk és metilén-dikloridtól 1% ammóniát és 10% metanolt tartalmazó metilén-dikloridig változó gradiens mellett eluáljuk, így 0,205 g fehér habhoz jutunk; MS: 613. Ezt 5 ml metilén-dikloridban oldjuk, és az oldatot 0°C-ra hűtjük. Ehhez a következőképpen készítendő elegyet adjuk: 0,03 ml (0,75 mmol) hangyasavat 0,06 ml (0,625 mmol) ecetsavanhidridhez csepegte-

tünk, az elegyet 2 órán át 55°C-on melegítjük, majd lehűtjük. Az így kapott elegyet szobahőmérsékleten 48 órán át kevertetjük. Vizet adunk hozzá, és az elegyet kálium-karbonáttal körülbelül 10-es pH-ra lúgosítjuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, Bond Elut-on adszorbeáltatjuk és metilén-dikloridtól 1% ammóniát és 10% metanolt tartalmazó metilén-dikloridig változó gradiens mellett eluáljuk, így 0,12 g cím szerinti vegyülethez jutunk

¹HNMR (CDCl₃): 1,15 és 1,25 (t, 3H), 1,5 és 1,65 (m, 2H), 1,6-2,0 (m, 4H), 2,25 (m, 4H), 2,9 és 3,0 (m, 2H), 3,0 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,35 (Abq, 2H), 3,5 és 3,8 (m, 1H), 3,8 és 4,1 (s, 2H), 4,4 (m, 1H), 7,2 (m, 5H), 7,45 (m, 4H), 7,8 (d, 2H), 7,9 (d, 2H).

MS: 597 (MH+).

Az alábbiakban megadjuk néhány találmány szerinti vegyület ¹HNMR-adatait.

(S)-N-{1-[3-Fenil-3-(4-metánszulfonil-fenil)-propil]-4-piperidinil}-N-etil-(4-metánszulfonil-fenil)-acetamid (50. számú vegyület).

¹HNMR (CDCl₃): 1,15 és 1,25 (t, 3H), 1,5 és 1,65 (m, 2H), 1,6-2,0 (m, 4H), 2,25 (m, 4H), 2,9 és 3,0 (m, 2H), 3,0 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,35 (Abq, 2H), 3,5 és 3,8 (m, 1H), 3,8 és 4,1 (s, 2H), 4,4 (m, 1H), 7,2 (m, 5H), 7,45 (m, 4H), 7,8 (d, 2H), 7,9 (d, 2H).

(S)-N-{1-[3-(4-Fluor-fenil)-3-(4-metánszulfonil-fenil)-propil]-4-piperidinil}-N-etil-(4-metánszulfonil-fenil)-acetamid-hidroklorid (52. számú vegyület).

¹HNMR (d6-DMSO, 120°C): 1,13 (t, 3H), 1,65 (m, 1H), 1,75 (m, 2H),

2,40 (m, 1H), 2,61 (m, 2H), 2,9-3,1 (m, 4H), 3,14 (s, 6H), 3,3-3,4 (m, 4H), 3,83 (s, 2H), 4,15 (m, 1H), 4,25 (dd, 1H), 7,10 (dd, 2H), 7,32 (dd, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,85 (m, 4H), 11,1 (br s, 1H).

(R)-N-{1-[3-(3-Klór-fenil)-3-(4-metánszulfonil-fenil)-propil]-4-piperidinil}-N-etil-(4-metánszulfonil-fenil)-acetamid-hidroklorid (53. számú vegyület).

¹HNMR (d6-DMSO, 120°C): 1,13 (t, 3H), 1,65 (m, 1H), 1,75 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,61 (m, 2H), 2,9-3,1 (m, 4H), 3,14 (s, 3H), 3,3-3,4 (m, 7H), 3,83 (s, 2H), 4,20 (m, 1H), 4,30 (dd, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,85 (m, 4H), 11,3 (br s, 1H).

(R)-N-{1-[3-(3,4-Difluor-fenil)-3-(4-metánszulfonil-fenil)-propil]-4-piperidinil}-N-etil-(4-metánszulfonil-fenil)-acetamid-hidroklorid (54. számú vegyület).

¹HNMR (d6-DMSO, 120°C): 1,13 (t, 3H), 1,65 (m, 1H), 1,75 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,61 (m, 2H), 2,9-3,1 (m, 4H), 3,14 (s, 6H), 3,3-3,4 (m, 4H), 3,90 (s, 2H), 4,25 (m, 1H), 4,35 (dd, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,85 (m, 4H), 11,3 (br s, 1H).

(R)-N-{1-[3-(3,5-Difluor-fenil)-3-(4-metánszulfonil-fenil)-propil]-4-piperidinil}-N-etil-(4-metánszulfonil-fenil)-acetamid-hidroklorid (56. számú vegyület).

¹HNMR (d6-DMSO, 120°C): 1,13 (t, 3H), 1,35 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,61 (m, 2H), 2,9-3,1 (m, 4H), 3,14 (s, 6H), 3,35 (q, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,87 (s, 2H), 4,15 (m, 1H), 4,35 (dd, 1H), 6,95 (t, 1H), 7,10 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,85 (m,

4H), 11,2 (br s, 1H).

„A” módszer

***N*-(4-Piperidinil)-*N*-etil-(4-metánszulfonil-fenil)-acetamid**

1. lépés: 1-(Fenil-metil)-4-(etil-amino)-piperidin-dihidroklorid előállítása

25,0 g (132 mmol) 1-(fenil-metil)-4-piperidon 250 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához 12,0 g (147 mmol) etil-amin hidrokloridot és 50 ml metanolt adunk, és a kapott elegyet szobahőmérsékleten 10 percig kevertetjük. Kis részletekben 40 g (189 mmol) nátrium-[triacetoxi-hidrido-borát](1-)-ot adunk hozzá, és a kapott elegyet szobahőmérsékleten 1 órán át kevertetjük. 250 ml 2M nátrium-hidroxid-oldat hozzáadása után dietil-éterrel extraháljuk. A szerves extraktumot kálium-karbonáton szárítjuk, majd bepárolva 1-(fenil-metil)-4-(etil-amino)-piperidint kapunk olaj formájában. Ezt 500 ml etanolban oldjuk és 20 ml tömény sósavoldatot adunk hozzá. A kapott kristályokat összegyűjtve dietil-éterrel mossuk, megszárítva 38 g szilárd alcím szerinti vegyülethez jutunk;

^1H NMR: (CDCl_3): 1,10 (t, 3H), 1,40 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 2,65 (q, 2H), 2,85 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,75 (m, 1H), 7,2-7,4 (m, 5H); MS: 219 (MH+).

2. lépés: *N*-[1-(Fenil-metil)-4-piperidinil]-*N*-etil-(4-metánszulfonil-fenil)-acetamid előállítása

32,0 g (110 mmol) 1-(fenil-metil)-4-(etil-amino)-piperidin-dihidroklorid 500 ml metilén-dikloriddal készült oldatához 60 ml *N,N*-diizopropil-etil-amint adunk, és addig kevertetjük, míg

teljesen feloldódik. Ezután 25,0 g (117 mmol) (4-metánszulfonil-fenil)-ecetsavat, 2,0 g 4-(dimetil-amino)-piridint és 25,0 g (121 mmol) diciklohexil-karbodiimidet adunk hozzá, és a kapott elegyet szobahőmérsékleten 20 órán át kevertetjük. A csapadékot szűréssel eltávolítjuk, az oldatot 2 M vizes sósavoldattal, vízzel és 1 M vizes nátrium-hidroxid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk (eluens: 10% metanol/etil-acetát), így 35 g (76%) alcím szerinti vegyülethez jutunk.

¹HNMR: 1,00 és 1,14 (t, 3H), 1,45 és 1,70 (m, 2H), 1,95 (br m, 2H), 2,80 (br m, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,20 és 3,33 (q, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,80 és 3,87 (s, 2H), 3,70 és 4,10 (m, 1H), 7,2-7,3 (m, 5H), 7,48 (m, 2H), 7,82 (m, 2H).

MS: 415 (MH+).

3. lépés: A főcím szerinti vegyület előállítása

34 g (82 mmol) *N*-[1-(fenil-metil)-4-piperidinil]-*N*-etil-(4-metánszulfonil-fenil)-acetamid 600 ml etanollal készült oldatához 40 g ammónium-formiátot adunk. Az elegyet argongáz átbuborékolatásával oxigénmentesítjük, majd 4,2 g 30% palládiumot tartalmazó szénhordozós palládium-katalizátort adunk hozzá. Az elegyet visszafolyató hűtő alatt 4 órán át forraljuk, majd lehűlés után diatómaföldön keresztül leszűrjük. A szűrletet bepárolva sűrű olajt kapunk, amely állás után megszilárdulva 24,9 g (94%) cím szerinti vegyületet eredményez;

¹HNMR: 1,02 és 1,15 (t, 3H), 1,4-1,6 (br m, 4H), 2,45 (m, 2H), 2,93 (br m, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,20 és 3,32 (q, 2H), 3,72 és 4,18 (m, 1H), 3,80 és 3,87 (s, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,85 (m, 2H).

MS: 325 (MH+).

„B” módszer**3-Fenil-3-(4-fenil-fenil)-propionaldehid****1. lépés: *Etil-[3-fenil-3-(4-fenil-fenil)-akrilát]* előállítása**

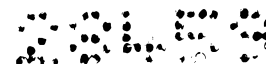
6,7 g (26 mmol) trietil-foszfono-acetát 100 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához 0°C-on 26 ml (1M, 26 mmol) lítium-bisz(trimetil-szilil)-amidot adunk. Az elegyet 0°C-on 20 percig kevertetjük. 6,5 g (26 mmol) 4-benzoil-bifenilt hozzáadva az elegyet szobahőmérsékleten 48 órán át kevertetjük. Ezután bepároljuk, és a maradékot 200 ml etil-acetátban oldjuk. Az oldatot 2x100 ml 2M vizes sósavoldattal mossuk, szárítjuk, és bepárolva 11 g alcímben szereplő vegyületet nyerünk.

2. lépés: *Etil-[3-fenil-3-(4-fenil-fenil)-propionát]* előállítása

11 g etil-[3-fenil-3-(4-fenil-fenil)-akrilát]-ot 200 ml etanolban oldunk, és az elegyet argongáz átbuborékoltatásával oxigénmentesítjük. 2 g 20% palládium-hidroxidot adunk hozzá, és a kapott elegyet szobahőmérsékleten hidrogéngáz-atmoszférában 72 órán át kevertetjük. Ezután az elegyet argongáz buborékoltatásával átöblítjük, szűrjük és a szűrletet bepároljuk. A nyersterméket szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk (eluens: izohexán, majd 25% etil-acetátot tartalmazó izohexán), így 2,8 g alcímben szereplő vegyületet nyerünk.

3. lépés: *3-fenil-3-(4-fenil-fenil)-propanol* előállítása

2,8 g (8,48 mmol) etil-[3-fenil-3-(4-fenil-fenil)-propionát] 30 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához 30 perc alatt hozzácsepegtetünk 8,48 ml (1M, 8,48 mmol) lítium-[tetrahirido-aluminát (III)]-ot. Az elegyet 0°C-on 1 órán át kevertetjük. Hozzácsepegtetünk 8 ml 2M vizes nátrium-hidroxid-oldatot. Az elegyet



Celiten® átszűrve 3x25 ml etil-acetáttal mossuk. A szűrletet és a mosófolyadékot egyesítve bepároljuk. A maradékot 50 ml etil-acetátban feloldjuk, a kapott oldatot 50 ml vízzel, majd 2x50 ml 2M sósavoldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatográfiával tisztítjuk (eluens: izohexán, majd 40% etil-acetátot tartalmazó izohexán), így 1,3 g alcímben szereplő vegyületet nyerünk.

$^1\text{HNMR}$: 2,2 (q, 2H), 3,3 (q, 2H), 4,1 (t, 1H), 4,25 (t, 1H), 7,1-7,6 (m, 14H).

4. lépés: A főcím szerinti vegyület előállítása

1,3 g (3,3 mmol) 3-fenil-3-(4-fenil-fenil)-propanol 50 ml metilén-dikloriddal készült oldatához 1,8 g (4,4 mmol) Dess-Martin perjodinánt adunk, és az elegyet szobahőmérsékleten 1,5 órán át kevertetjük. Az elegyet 2x20 ml 2M vizes nátrium-hidroxid-oldattal mossuk, szárítjuk, és bepárolva 1,3 g cím szerinti vegyülethez jutunk.

$^1\text{HNMR}$: 3,2 (d, 2H), 4,6 (t, 1H), 4,25 (t, 1H), 7,1-7,7 (m, 14H), 9,7 (s, 1H).

„C” módszer

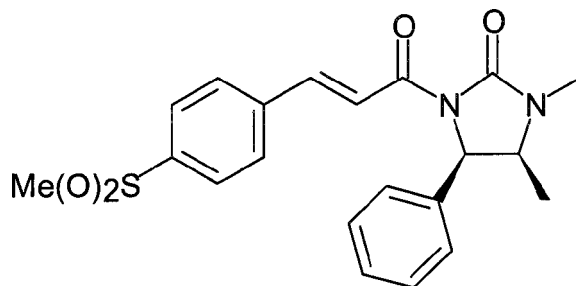
3-Fenil-3-[4-(Boc-amino)-fenil]-propionaldehid

Ezt a vegyületet 4-nitro-benzofenonból készítjük ugyanolyan reakciólépéseket alkalmazva, mint a 4-benzoil-bifenilből kiinduló 3-fenil-3-(4-fenil-fenil)-propionaldehid előállításánál („B” módszer), azzal a különbséggel, hogy a 2. és 3. lépés közé beiktatunk egy további lépést, amelyben az etil-[3-fenil-3-(4-amino-fenil)-propionát]-ot reagáltatjuk di(terc-butil)-dikarbonáttal

etil-{3-fenil-3-[4-(Boc-amino)-fenil]-propionát}-tá.

„D” módszer

***E*-(4*R*,5*S*)-1-[3-(4-Metánszulfonil-fenil)-akriloil]-3,4-dimetil-
-5-fenil-imidazolidin-2-on**



7,14 g (31,5 mmol) 3-(4-metánszulfonil-fenil)-akrilsav 10 ml metilén-dikloriddal készült oldatához 3 ml (34,7 mmol) tionil-kloridot csepegtetünk, és az elegyet szobahőmérsékleten 18 órán át kevertetjük. Az oldathoz szobahőmérsékleten 5,04 ml (28,9 mmol) *N,N*-diizopropil-etil-amint csepegtetünk. A kapott oldatot keverés közben 5,0 g (26,3 mmol) (4*R*,5*S*)-3,4-dimetil-5-fenil-imidazolidin-2-on 20 ml metilén-dikloriddal készült oldatának és 4,58 ml (26,9 mmol) *N,N*-diizopropil-etil-aminnek elegyéhez adjuk, és az így kapott elegyet szobahőmérsékleten 4 órán át kevertetjük. Az elegyet vízzel és vizes sóoldattal mossuk, „Bond Elut”-ra adszorbeáltatjuk és izohexántól etil-acetátig változó gradienssel eluáljuk, így 7,61 g (73%) szilárd cím szerinti vegyülethez jutunk.

¹HNMR (CDCl₃): 0,84 (d, 3H), 2,89 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 3,98 (s, 1H), 5,42 (d, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,32 (m, 3H), 7,69 (d, 1H) 7,74 (d, 2H) 7,93 (d, 2H) 8,31 (d, 1H); MS: 399 (MH⁺).

„E” módszer

4-(Metil-tio)-benzofenon

1. lépés: {1-[4-(Metil-tio)-fenil]-fenil}-metanol előállítása.

21 g (138 mmol) (metil-tio)-benzaldehyd 200 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához 0°C-on 84 ml (152 mmol) fenil-lítiumot csepegtetünk. Az elegyet szobahőmérsékletre melegedve 18 órán át kevertetjük. Az elegyet telített vizes ammónium-klorid oldattal és vizes sóoldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és bepárolva 30,16 g (95%) szilárd alcím szerinti vegyülethez jutunk;

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3): 2,28 (dt, 2H), 2,43 (s, 3H), 3,58 (t, 2H), 4,10 (t, 1H), 7,23 (m, 5H).

2. lépés: A főcím szerinti vegyület előállítása

30 g (130 mmol) {1-[4-(metil-tio)-fenil]-fenil}-metanol 400 ml metilén-dikloriddal készült oldatához részletekben 55 g (143 mmol) Dess-Martin perjodinánt adunk szobahőmérsékleten. Az elegyet szobahőmérsékleten 1 órán át kevertetjük, 2M vizes nátrium-hidroxid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szilícium-dioxid kolonnán adszorbeáltatjuk, és izohexántól metilén-dikloridig változó gradienssel eluáljuk, így 18,57 g (63%) szilárd cím szerinti vegyülethez jutunk.

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3): 2,53 (s, 3H), 7,29 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,58 (m, 1H), 7,76 (m, 4H); MS:229 (MH+).

„F” módszer

3-Fenil-3-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-propionaldehyd

1. lépés: Difenil-metán-4-karbonsav-metil-észte előállítása

10 g (47 mmol) difenil-metán-4-karbonsav 50 ml metanollal készített szuszpenziójához 0,34 ml (4,7 mmol) tionil-kloridot csepegtetünk. Az elegyet 3 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd hagyjuk lehűlni. Bepároljuk, és szilikagél tölteten keresztül eluáljuk, így 9,7 g (91%) alcím szerinti vegyülethez jutunk.

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3): 3,9 (s, 3H), 4,0 (s, 2H), 7,2 (m, 7H) és 8,0 (d, 2H).

2. lépés: 3-Fenil-3-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-1-butén előállítása

9,7 g (43 mmol) difenil-metán-4-karbonsav-metil-észter 100 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához argongázatmoszféra alatt -78°C -on 23,5 ml (2M, 47 mmol) lítium-diizopropil-amidot csepegtetünk, és a kapott elegyet -78°C -on 1 órán át kevertetjük. 1,85 ml (21 mmol) allil-bromidot adunk hozzá, és a kapott elegyet 18 óra alatt hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. A reakcióelegyet vízzel és vizes sóoldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. A maradékot szilikagél kromatográfiával tisztítjuk (eluens: metilén-diklorid), így 4,3 g olaj formájú alcím szerinti vegyülethez jutunk.

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3): 2,87 (dd, 2H), 3,91 (s, 3H), 4,12 (t, 1H), 5,03 (m, 2H), 5,76 (m, 1H), 7,24 (m, 7H) és 8,01 (d, 2H).

3. lépés: A főcím szerinti vegyület előállítása

3,26 g (12,2 mmol) 3-fenil-3-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-1-butén 100 ml metanollal készült oldatán -78°C -on 10 percig oxigéngázt vezetünk át. Ezután ózont buborékoltatunk keresztül rajta 1 órán át, amíg a kék szín meg nem marad. 1,8 ml (25 mmol) dimetil-szulfidot adunk hozzá, a kapott elegyet szobahőmérsékle-

ten 1 órán át kevertetjük, majd bepároljuk. Így a cím szerinti vegyülethez jutunk, melyet további tisztítás nélkül felhasználunk a következő reakcióban.

„G” módszer

3-Fenil-3-(2-piridiil)-propionaldehid

Ezt a vegyületet 2-benzil-piridinből állítjuk elő 3-fenil-3-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-propionaldehid difenil-metán-4-karbonsav-metil-észterből való előállításával megegyező módon („F” módszer).

„H” módszer

N-{1-[3-Fenil-3-(4-karboxi-fenil)-propil]-piperidin-4-il}-N-etil-(4-metánszulfonil-fenil)-acetamid

2,36 g (4,1 mmol) N-[1-{3-fenil-3-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-propil}-piperidin-4-il]-N-etil-(4-metánszulfonil-fenil)-acetamid (2. példa) 40 ml metanollal készült oldatához 1,64 g (41 mmol) nátrium-hidroxidot adunk, és az elegyet szobahőmérsékleten 3 napig kevertetjük. Az elegyet bepároljuk, a maradékot vízzel oldjuk, és pH 1-ig savanyítjuk. A szilárd részt összegyűjtve metanollal eldörzsöljük, így 0,73 g cím szerinti vegyülethez jutunk.

¹HNMR: 1,0 és 1,1 (t, 3H), 1,4 (m, 2H), 1,6 (m, 2H), 1,8 (br t, 2H), 2,2 (m, 4H), 2,8 (br t, 2H), 3,2 (s, 3H), 3,3 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,8 (d, 2H), 4,0 (m, 2H), 7,1 (m, 1H), 7,3 (m, 4H), 7,5 (m, 4H) és 7,8 (d, 4H).

MS: 563.



„I” módszer

3-(4-Klór-fenil)-3-(3-fluor-fenil)-propionaldehid

Ezt a vegyületet 4-klór-3'-fluor-benzofenonból („N” módszer) állítjuk elő 3-fenil-3-(4-fenil-fenil)-propionaldehid 4-benzoil-bifenilből való előállításával megegyező módon („B” módszer), azzal a különbséggel, hogy a 2. lépést kihagyjuk.

„J” módszer

4-Klór-3'-fluor-benzofenon

1. lépés: 4-Klór-fenil-3-fluor-fenil-metanol előállítása

5 g (40 mmol) 3-fluor-benzaldehyd 20 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához 44 ml (1M dietil-éterben, 44 mmol) 4-klór-fenil-magnézium-bromidot csepegtetünk, és az elegyet szobahőmérsékleten 1 órán át kevertetjük. Részletekben 10 ml 2M sósav-oldatot adunk hozzá, a rétegeket elválasztjuk, a szerves fázist bepároljuk. A maradékot Bond Eluton kromatográfiával tisztítjuk (eluens: izohexán, majd metilén-diklorid), így 5,1 g (48%) alcím szerinti vegyületet nyerünk.

¹HNMR (CDCl₃): 2,2 (d, 1H), 5,8 (d, 1H), 7,0 (m, 1H), 7,1 (m, 2H) és 7,3 (m, 5H).

2. lépés: A főcím szerinti vegyület előállítása

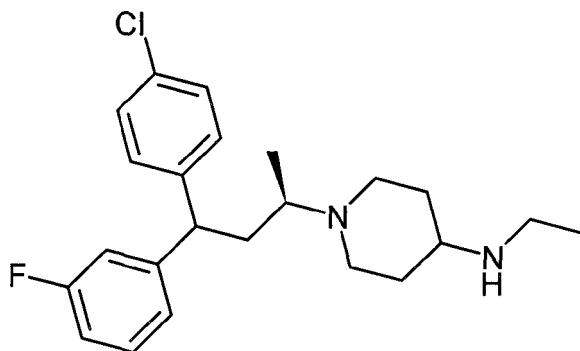
1,55 g (6,55 mmol) 4-klór-fenil-3-fluor-fenil-metanol 40 ml metilén-dikloriddal készült oldatához 3,06 g (7,20 mmol) Dess-Martin perjodinánt adunk, és az elegyet szobahőmérsékleten 30 percig kevertetjük. Az elegyet 2M vizes nátrium-hidroxid-oldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A maradékot Bond Eluton kromatográfiával tisztítjuk (eluens: izohexán, majd metilén-di-

klorid), így 1,00 g (64%) cím szerinti vegyületet nyerünk fehér szilárd anyag formájában.

^1H NMR (CDCl_3): 7,3 (m, 1H), 7,5 (m, 5H) és 7,8 (d, 2H).

„K” módszer

**(2R)-1-[4-(4-Klór-fenil)-4-(3-fluor-fenil)-but-2-il]-4-(etil-
-amino)-piperidin**



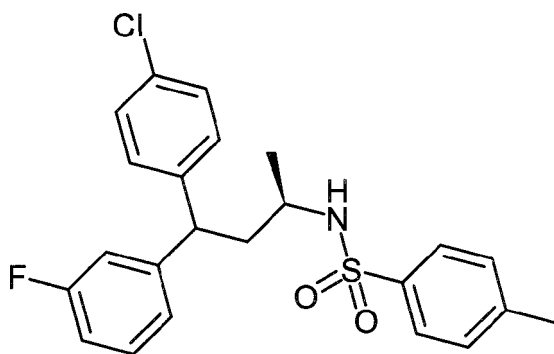
1. lépés: 4-Klór-3'-fluor-difenil-metán előállítása

10 g (38 mmol) 4-klór-fenil-3-fluor-fenil-metanol („J” módszer 1. lépés) 150 ml ecetsavval készült oldatához 10 g (40 mmol) jódot és 30 ml (50%-os vizes oldat, 285 mmol) hipofoszforsavat adunk. Az elegyet 60°C -on 16 órán át kevertetjük, hagyjuk lehűlni és 300 ml vízzel hígítjuk. Az elegyet izohexánnal kétszer extraháljuk, az egyesített extraktumot telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk (eluens: izohexán), így 7,5 g alcímben szereplő vegyületet nyerünk.

^1H NMR (CDCl_3): 3,9 (s, 2H), 6,9 (m, 3H), 7,1 (d, 2H) és 7,2 (m, 3H).

MS: 220 (MH^+).

2. lépés: (1R)-N-Tozil-3-(4-klór-fenil)-3-(3-fluor-fenil)-1-metil-propil-amin előállítása



7 g (32 mmol) 4-klór-3'-fluor-difenil-metán 100 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához -10°C -on 20 ml (40 mmol) lítium-diizopropil-amid 2M hexán/tetrahidrofuránnal készült oldatát adjuk, és az elegyet -10°C -on 10 percig kevertetjük, míg mélyvörös színűvé válik. 6,7 g (32 mmol) D-alaninolból a szakirodalom [Tetrahedron 44, 3919 (1988); Chem. Pharm. Bull., 25, 29 (1977)] szerinti eljárással 2 lépésben készített (R)-2-metil-1-tozil-aziridint adunk hozzá, és a kapott elegyet 1 óra alatt keverés közben szobahőmérsékletre melegítjük. Az elegyet telített vizes ammónium-klorid-oldattal és dietil-éterrel osszerázzuk, az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfáton szárítjuk, és bepárolva 12 g alcím szerinti szilárd vegyülethez jutunk.

^1H NMR (CDCl_3): 1,0 (dd, 3H), 2,0 (m, 1H), 2,1 (m, 1H), 2,4 (s, 3H), 3,1 (m, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,6 (m, 1H), 6,8 (m, 1H), 6,9 (m, 1H) 7,2 (m, 8H) és 7,6 (m, 2H).

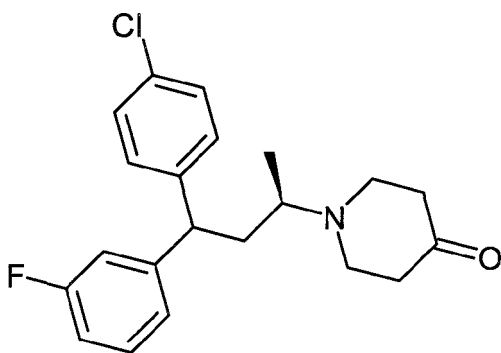
3. lépés: (1R)-3-(4-Klór-fenil)-3-(3-fluor-fenil)-1-metil-propil-amin előállítása

10 g (23 mmol) (1R)-N-tozil-3-(4-klór-fenil)-3-(3-fluor-fenil)-1-metil-propil-amin és 10 ml 30%-os ecetsavas hidrogén-bromid-oldat elegyét 18 órán át 80°C -on melegítjük, hagyjuk lehűlni, majd bepároljuk. A maradékot dietil-éterrel és 2M vizes nátrium-hidroxid-oldattal osszerázzuk. A szerves fázist bepároljuk, és

a maradékot szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk (eluens: etil-acetát/metanol 2:1 arányú elegye), így 2,2 g alcímben szereplő vegyületet nyerünk.

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3): 1,4 (d, 3H), 2,2 (m, 2H), 3,2 (br s, 2H), 4,3 (m, 1H) és 7,0 (br m, 8H); MS: 278 (MH $^+$).

4. lépés: (2R)-1-[4-(4-klór-fenil)-4-(3-fluor-fenil)-but-2-il]-4-piperidon előállítás



2,0 g (7,2 mmol) (1R)-3-(4-klór-fenil)-3-(3-fluor-fenil)-1-metil-propil-amin 50 ml etanollal készült oldatához 1,5 g kálium-karbonát 5 ml vízzel készült oldatát adjuk, és keverés közben visszafolyató hűtő alatt forrásig melegítjük. Hozzácsepegtetjük 2,5 g (9,3 mmol) (1-metil-1-etil-4-oxo-piperidínium)-jodid 15 ml vízzel készült oldatát. A kapott elegyet keverés közben visszafolyató hűtő alatt 10 percig forraljuk, majd hagyjuk lehűlni. Térfogatának felére bepárolva metilén-dikloriddal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat bepároljuk, és a maradékot szilikagélen kromatográfiával tisztítjuk (eluens: etil-acetát), így 700 mg alcímben szereplő vegyületet nyerünk.

$^1\text{HNMR}$: 0,9 (m, 3H), 2,0 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 2,3 (m, 4H), 2,4 (m, 5H), 2,7 (m, 2H), 7,0 (m, 1H), és 7,2 (m, 2H) és 7,3 (m, 5H).

5. lépés: A főcím szerinti vegyület előállítása

400 mg (1,1 mmol) (2R)-1-[4-(4-klór-fenil)-4-(3-fluor-fenil)-but-2-il]-4-piperidon 20 ml etanollal készült oldatához 200 mg (2,5 mmol) etil-amin-hidrokloridot adunk, és az elegyet szobahőmérsékleten 10 percig kevertetjük, míg feloldódik. 400 mg (1,88 mmol) nátrium-[triacetoxi-hidrido-borát](1-)-ot adunk hozzá, és szobahőmérsékleten 18 órán át kevertetjük. A reakcióelegyet dietil-éterrel és 2M vizes nátrium-hidroxiddal kirázzuk. A szerves fázist szárítjuk, bepároljuk, és a maradékot szilikagélen kromatográfiával tisztítjuk (eluens: 1% ammónia/10% metanol metilén-dikloridban), így 220 mg címben szereplő vegyületet nyerünk.

MS: 389 (MH+).

„L” módszer

3-(3-Fluor-fenil)-3-[4-(Boc-amino)-fenil]-propionaldehid

Ezt a vegyületet 4-nitro-3'-fluor-benzofenonból állítjuk elő, hasonló reakciósorozatot alkalmazva, mint a 3-fenil-3-[4-(Boc-amino)-fenil]-propionaldehid 4-nitro-benzofenonból való előállításánál („C” módszer).

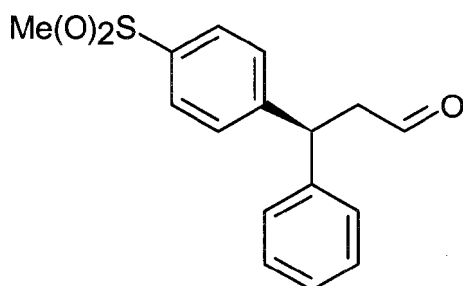
„M” módszer

3-Fenil-3-[4-(metil-tio)-fenil]-propionaldehid

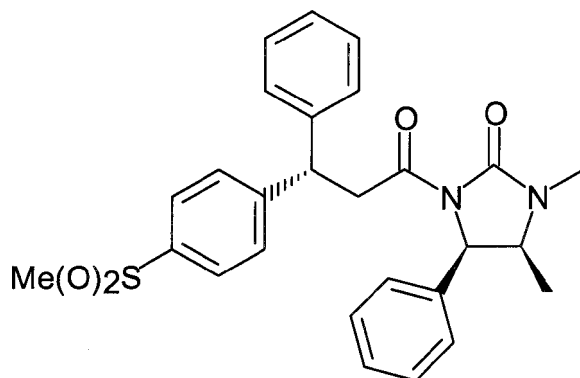
Ezt a vegyületet 4-(metil-tio)-benzofenonból („E” módszer) állítjuk elő, hasonló reakciósorozatot alkalmazva, mint a 3-fenil-3-(4-fenil-fenil)-propionaldehid 4-benzoil-bifenilből való előállításánál („B” módszer).

„N” módszer

(S)-3-Fenil-3-(4-metánszulfonil-fenil)-propionaldehid



1.lépés: (4R,5S)-1-[(S)-3-(4-Metánszulfonil-fenil)-3-fenil-propionil]-3,4-dimetil-5-fenil-imidazolidin-2-on előállítása



960 mg (5,0 mmol) réz(I)-jodid és 20 ml tetrahidrofurán elegyéhez 0,83 ml (5,5 mmol) *N,N,N',N'*-tetrametil-etilén-diamint adunk, az elegyet szobahőmérsékleten 10 percig kevertetjük, aztán -78°C-ra hűtjük. Hozzáadva 5,0 ml fenil-magnézium-bromid tetrahidrofuránnal készült 1M oldatát (5,0 mmol) az elegyet 15 percig -78°C-on kevertetjük. Ezután 3,0 ml dibutil-bór-triflát dietil-éterrel készült 1M oldatát (3,0 mmol) és 1,0 g (2,51 mmol) *E*-(4R,5S)-1-[3-(4-metánszulfonil-fenil)-akriloil]-3,4-dimetil-5-fenil-imidazolidin-2-on („D” módszer) 15 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát adjuk hozzá, és a kapott elegyet szobahőmérsékleten 18 órán át kevertetjük. Az elegyet ammónium-klorid telített vizes oldatával, vízzel és vizes sóoldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. A maradékot 20 g Bond Eluton keresztül eluálva tisztítjuk izohexántól etil-acetátig változó gradienssel, így 1,49 g (100%) alcím szerinti vegyülethez jutunk.

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3): 0,78 (d, 3H), 2,82 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,78 (dd, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,98 (dd, 1H), 4,72 (m, 1H), 5,19 (d, 1H), 6,99 (m, 2H), 7,22 (m, 8H), 7,48 (d, 2H), 7,79 (d, 2H).

MS: 477 (MH $^+$).

2. lépés: (S)-3-Fenil-3-(4-metánszulfonil-fenil)-propan-1-ol előállítás

846 mg (1,78 mmol) (4R,5S)-1-[(S)-3-(4-metánszulfonil-fenil)-3-fenil-propionil]-3,4-dimetil-5-fenil-imidazolidin-2-on 20 ml tetrahydrofuránnal készült oldatához 0°C-on 3,6 ml lítium-[tetrahidrido-aluminát(III)] tetrahydrofuránnal készült 1M oldatát (3,6 mmol) hozzáadva az elegyet 15 percig kevertetjük. A reakciót 2M vizes nátrium-hidroxid-oldat hozzáadásával leállítjuk. A fázisokat elválasztva a szerves fázist Bond Elutra adszorbeáltatjuk, és izohexántól etil-acetátig változó gradienssel eluáljuk, így 285 mg (55%) alcím szerinti fehér, szilárd vegyülethez jutunk.

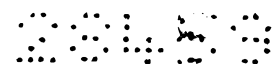
$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3): 1,63 (br s, 1H), 2,33 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,59 (t, 2H), 4,28 (t, 1H), 7,23 (m, 5H), 7,43 (d, 2H), 7,82 (d, 2H).

3. lépés: A főcím szerinti vegyület előállítása

244 mg (0,84 mmol) (S)-3-fenil-3-(4-metánszulfonil-fenil)-propanol 5 ml metilén-dikloriddal készült oldatához 392 mg (0,92 mmol) Dess-Martin perjodinánt adunk, és az elegyet szobahőmérsékleten 1,5 órán át kevertetjük. Az elegyet 2x10 ml 2M vizes nátrium-hidroxid oldattal mossuk, szárítjuk és bepárolva a cím szerinti vegyülethez jutunk.

„O” módszer

(R)-3-(3-Fluor-fenil)-3-(4-metánszulfonil-fenil)-propionaldehid



Ezt a vegyületet (4*R*,5*S*)-1-[3-(4-metánszulfonil-fenil)-akriloil]-3,4-dimetil-5-fenil-imidazolidin-2-onból és 3-fluor-fenil-magnézium-bromidból állítjuk elő, hasonló eljárással, mint az (S)-3-fenil-3-(4-metánszulfonil-fenil)-propionaldehidet fenil-magnézium-bromidból („N” módszer).

¹HNMR (CDCl₃): 3,01 (s, 3H), 3,24 (d, 2H), 4,73 (t, 1H), 6,91 (m, 2H), 6,99 (m, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,87 (d, 2H), 9,76 (s, 1H).

„P” módszer

(S)-3-(4-Fluor-fenil)-3-(4-metánszulfonil-fenil)-propionaldehid

Ezt a vegyületet (4*R*,5*S*)-1-[3-(4-metánszulfonil-fenil)-akriloil]-3,4-dimetil-5-fenil-imidazolidin-2-onból és (4-fluor-fenil)-magnézium-bromidból állítjuk elő, hasonló eljárással, mint az (S)-3-fenil-3-(4-metánszulfonil-fenil)-propionaldehidet fenil-magnézium-bromidból („N” módszer);

„Q” módszer

(R)-3-(3-Klór-fenil)-3-(4-metánszulfonil-fenil)-propionaldehid

Ezt a vegyületet (4*R*,5*S*)-1-[3-(4-metánszulfonil-fenil)-akriloil]-3,4-dimetil-5-fenil-imidazolidin-2-onból és (3-klór-fenil)-magnézium-bromidból állítjuk elő, hasonló eljárással, mint az (S)-3-fenil-3-(4-metánszulfonil-fenil)-propionaldehidet fenil-magnézium-bromidból („N” módszer);

„R” módszer

(R)-3-(3,4-Difluor-fenil)-3-(4-metánszulfonil-fenil)-propionaldehid

Ezt a vegyületet (4*R*,5*S*)-1-[3-(4-metánszulfonil-fenil)-akriloil]-

-3,4-dimetil-5-fenil-imidazolidin-2-onból és (3,4-difluor-fenil)-magnézium-bromidból állítjuk elő, hasonló eljárással, mint az (S)-3-fenil-3-(4-metánszulfonil-fenil)-propionaldehidet fenil-magnézium-bromidból („N” módszer);

„S” módszer

(S)-3-(4-Metoxi-fenil)-3-(4-metánszulfonil-fenil)-propionaldehid

Ezt a vegyületet (4R,5S)-1-[3-(4-metánszulfonil-fenil)-akriloil]-3,4-dimetil-5-fenil-imidazolidin-2-onból és (4-metoxi-fenil)-magnézium-bromidból állítjuk elő, hasonló eljárással, mint az (S)-3-fenil-3-(4-metánszulfonil-fenil)-propionaldehidet fenil-magnézium-bromidból („N” módszer);

„T” módszer

(R)-3-(3,5-Difluor-fenil)-3-(4-metánszulfonil-fenil)-propionaldehid

Ezt a vegyületet (4R,5S)-1-[3-(4-metánszulfonil-fenil)-akriloil]-3,4-dimetil-5-fenil-imidazolidin-2-onból és (3,5-difluor-fenil)-magnézium-bromidból állítjuk elő, hasonló eljárással, mint az (S)-3-fenil-3-(4-metánszulfonil-fenil)-propionaldehidet fenil-magnézium-bromidból („N” módszer);

16. példa

Azt, hogy a vegyületek mennyire képesek gátolni a RANTES (Regulated on Activation, Normal T Expressed and Secreted) kötődését, *in vitro* radioligand kötődési vizsgálattal állapítjuk meg. Kínai hörcsögök rekombináns humán CCR5 receptorokat kifejező petesejtjeiből membránokat preparálunk. Ezeket a membránokat

0,1 nM jódozott RANTES-szel, szcintillációs gyöngyökkel és változó koncentrációjú találmány szerinti vegyületekkel együtt 96 helyes tálcákön inkubáljuk. A receptorhoz kötődött jódozott RANTES mennyiségét szcintillációs számlálóval határozzuk meg. A vegyületekre kompetíciós görbéket veszünk fel, és kiszámítjuk a vegyületnek azt a koncentrációját, amelynél az a jódozott RANTES kötődését 50%-kal csökkenti (IC_{50}). Az (I) általános képlet szerinti előnyös vegyületek IC_{50} értéke 50 μM alatt van.

17. példa

Azt, hogy a vegyületek mennyire képesek gátolni a MIP-1 α (Macrophage Inflammatory Protein 1 α) kötődését, *in vitro* radioligand kötődési vizsgálattal állapítjuk meg. Kínai hörcsögök rekombináns humán CCR5 receptorokat kifejező petesejtjeiből membránokat preparálunk. Ezeket a membránokat 0,1 nM jódozott MIP-1 α -val, szcintillációs gyöngyökkel és változó koncentrációjú találmány szerinti vegyületekkel együtt 96 helyes tálcákön inkubáljuk. A receptorhoz kötődött jódozott MIP-1 α mennyiségét szcintillációs számlálóval határozzuk meg. A vegyületekre kompetíciós görbéket veszünk fel, és kiszámítjuk a vegyületnek azt a koncentrációját, amelynél az a jódozott MIP-1 α kötődését 50%-kal csökkenti (IC_{50}). Az (I) általános képlet szerinti előnyös vegyületek IC_{50} értéke 50 μM alatt van.

Ennek a vizsgálatnak egyes találmány szerinti vegyületekre vonatkozó eredményét a 2. táblázatban közöljük. Ebben a táblázatban az eredmények $Pic50$ értékek formájában vannak megadva. A $Pic50$ érték az IC_{50} eredménynek negatív (tízes alapú) logaritmusát

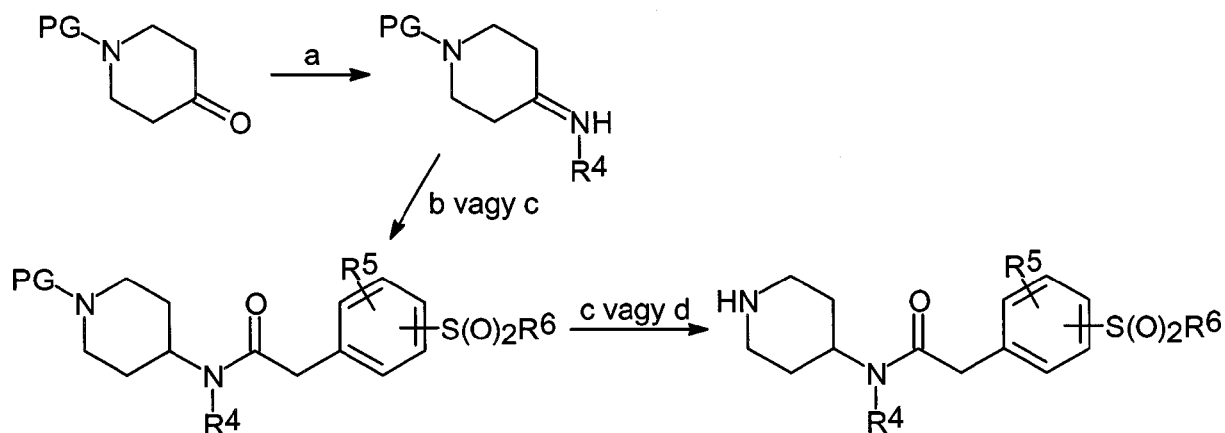
jelenti, tehát ha az IC_{50} értéke $1\ \mu M$ (vagyis $1 \times 10^{-6}\ M$), a $Pic50$ értéke 6 lesz. Amennyiben egy vegyületet egynél többször vizsgálunk, az alábbi adatok a tesztek eredményeinek átlagát mutatják.

2. táblázat

Vegyület száma	Pic50
28	6.07
40	8.77
41	7.93
42	7.88
43	7.05
44	6.98
45	8.44
46	8.04
47	7.46

Vegyület száma	Pic50
48	6.51
49	8.21
50	9.09
51	9.43
52	7.34
53	9
54	7.67
55	6.88
75	7.86

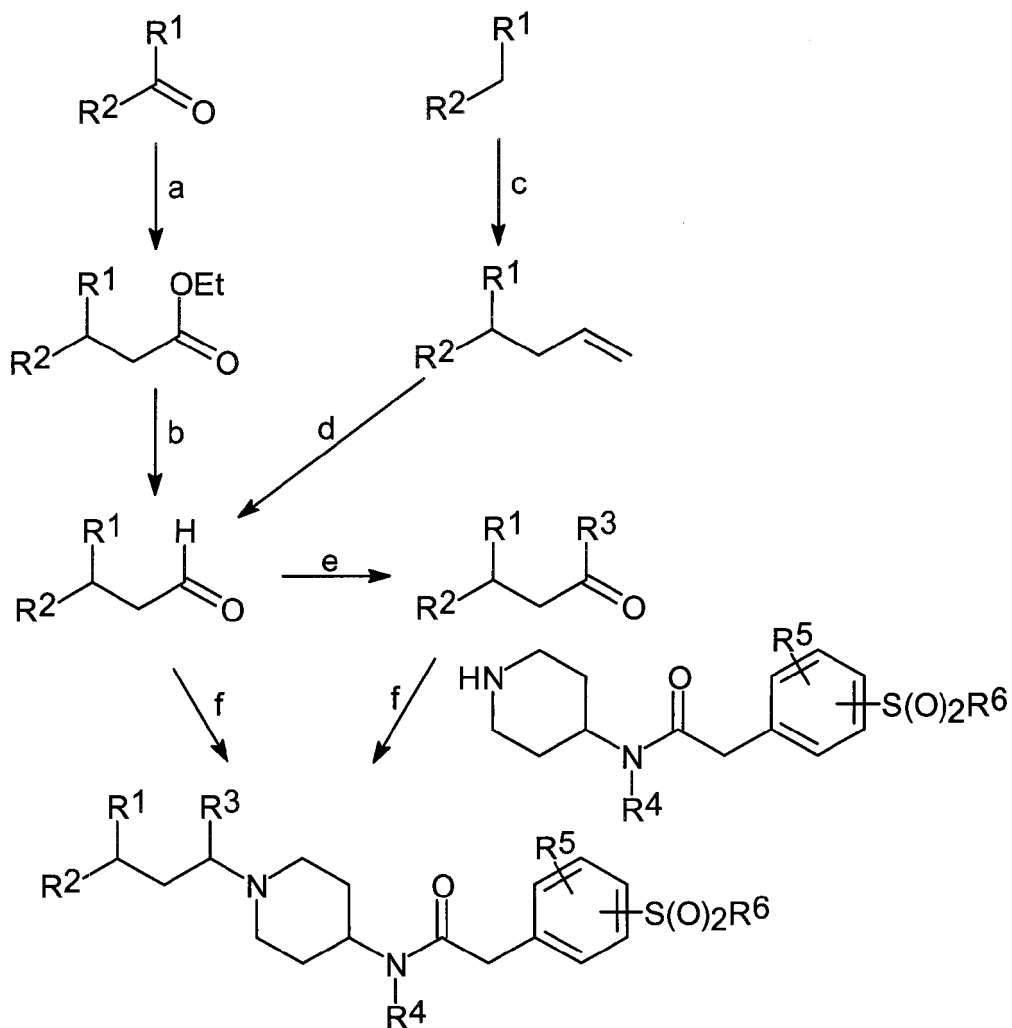
1. reakcióvázlat



Körülmények

- a) Reduktív aminálás (R^4NH_2 , $Na[BH(OAc)_3]$),
- b) Amidálás (sav és kapcsoló ágens; vagy savhalogenid és bázis),
- c) H_2 , Pd (ha PG jelentése benzil- vagy benzoil-csoport),
- d) HCl vagy trifluor-ecetsav (ha PG jelentése Boc).

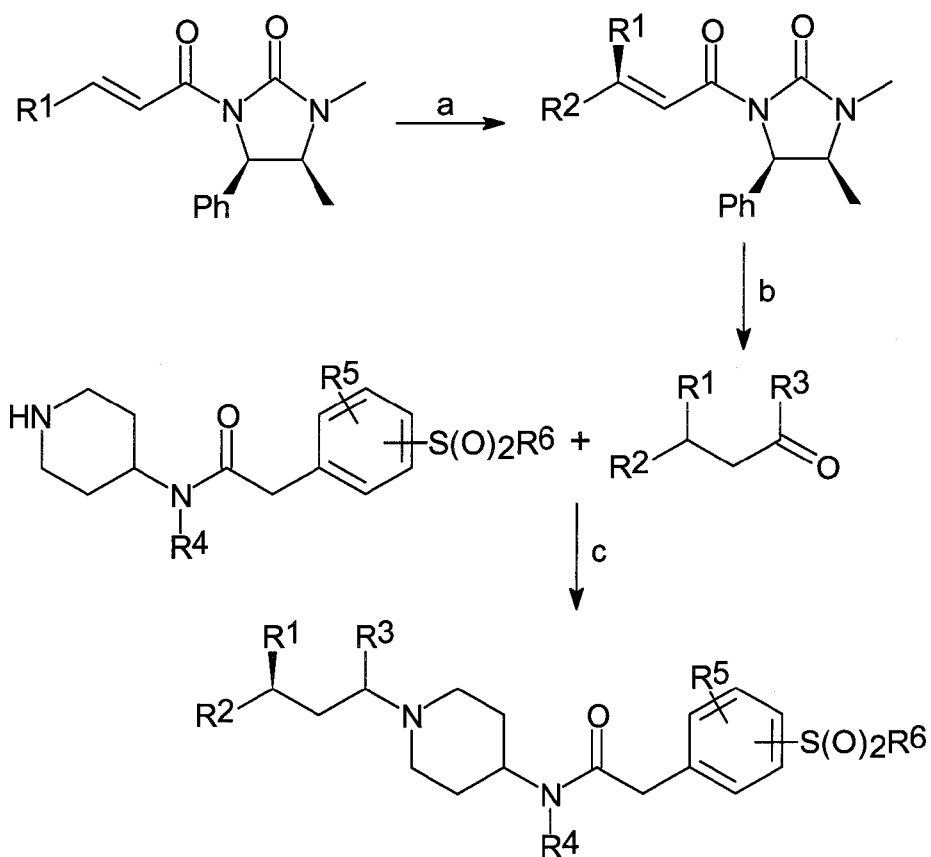
2. reakcióvázlat



Körülmények

- (i) $(\text{EtO})_2\text{P}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, bázis; (ii) Hidrogénezés (például $\text{Pd}(\text{OH})_2$, H_2).
- (i) Redukció (például LiAlH_4); (ii) Oxidáció (például Dess-Martin perjodinán).
- Allil-bromid, bázis (például LDA).
- O_3 , majd Me_2S .
- (i) R^3MgBr (ii) Oxidáció.
- Reduktív aminálás ($\text{Na}[\text{BH}(\text{OAc})_3]$, AcOH).

3. reakcióvázlat



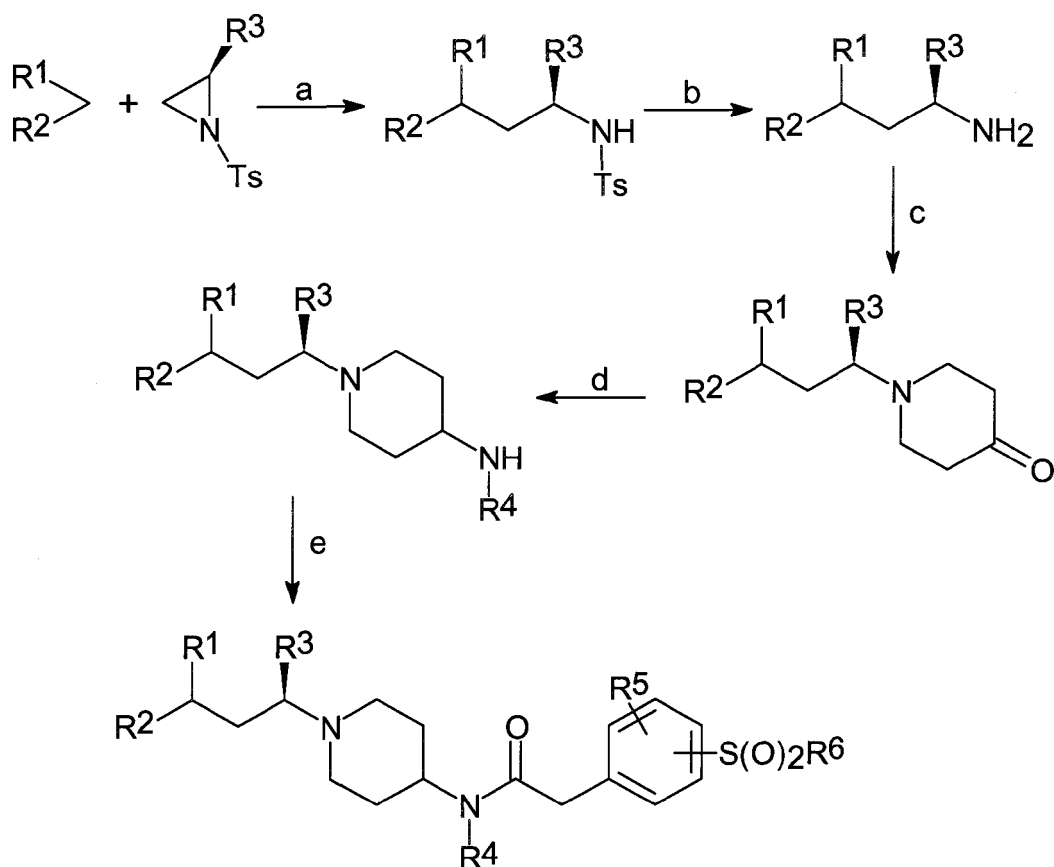
Körülmények:

a) R^2MgBr , CuI , $TMEDA$, $n-Bu_2BOTf$.

b) Redukció-oxidáció (ha R^3 jelentése H), vagy redukció-oxidáció után R^3MgBr (ha R^3 jelentése alkilcsoport), majd oxidáció.

c) Reduktív aminálás ($Na[BH(OAc)_3]$, $AcOH$).

4. reakcióvázlat

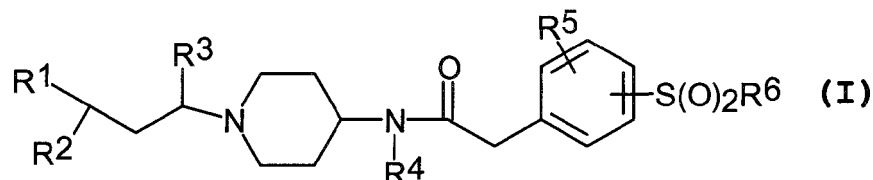


Körülmények:

- Bázis (például LDA).
- Védőcsoport eltávolítása (például HBr/AcOH).
- 1-Metil-1-etil-4-oxo-piperidinium-jodid, K₂CO₃.
- Reduktív aminálás (R⁴NH₂, Na[BH(OAc)₃], AcOH).
- Amidálás (sav és kapcsoló ágens).

Szabadalmi igénypontok

1. Az



általános képletű vegyületek – amely képletben

R^1 jelentése fenilcsoport, amely para-helyzetben a halogénatomok, hidrox-, nitro-, $-S(O)_k(1-6 \text{ szénatomos alkil})$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NH(1-6 \text{ szénatomos alkil})$, $-S(O)_2N(1-6 \text{ szénatomos alkil})_2$, ciano-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, amino-, $-NH(1-6 \text{ szénatomos alkil})$, $-N(1-6 \text{ szénatomos alkil})_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(1-6 \text{ szénatomos alkil})$, $-C(O)N(1-6 \text{ szénatomos alkil})_2$, $-C(O)[N\text{-kapcsolt heterociklikus}]$, $-CO_2H$, $-CO_2(1-6 \text{ szénatomos alkil})$, $-NHC(O)(1-6 \text{ szénatomos alkil})$, $-NHC(O)O(1-6 \text{ szénatomos alkil})$, $-NHS(O)_2(1-6 \text{ szénatomos alkil})$, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, fenil-, heteroaril-, (1-4 szénatomos alkil)-fenil-, (1-4 szénatomos alkil)-heteroaril-, $-NHC(O)$ fenil-, $-NHC(O)$ heteroaril, $-NHC(O)(1-4 \text{ szénatomos alkil})$ -fenil-, $-NHC(O)(1-4 \text{ szénatomos alkil})$ -heteroaril, $-NHS(O)_2$ fenil-, $-NHS(O)_2$ heteroaril, $-NHS(O)_2(1-4 \text{ szénatomos alkil})$ -fenil-, $-NHS(O)_2(1-4 \text{ szénatomos alkil})$ -heteroaril, $-NHC(O)NH(1-6 \text{ szénatomos alkil})$, $-NHC(O)NH(3-7 \text{ szénatomos cikloalkil})$, $-NHC(O)NH$ fenil-, $-NHC(O)NH$ heteroaril, $-NHC(O)NH(1-4 \text{ szénatomos alkil})$ -fenil vagy $-NHC(O)NH(1-4 \text{ szénatomos alkil})$ -heteroaril-csoportok közül; amelyekben az említett fenil- és

heteroaril-csoportok adott esetben szubsz-tituensként halogénatomot, hidrox-, nitro-, $-S(O)_k(1-4 \text{ szénatomos alkil})$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NH(1-4 \text{ szénatomos alkil})$, $-S(O)_2N(1-4 \text{ szénatomos alkil})_2$, ciano-, $1-4 \text{ szénatomos alkil-}$, $1-4 \text{ szénatomos alkoxi-}$, $-C(O)NH(1-4 \text{ szénatomos alkil})$, $-C(O)N(1-4 \text{ szénatomos alkil})_2$, $-CO_2H$, $-CO_2(1-4 \text{ szénatomos alkil})$, $-NHC(O)(1-4 \text{ szénatomos alkil})$, $-NHS(O)_2(1-4 \text{ szénatomos alkil})$, $-C(O)(1-4 \text{ szénatomos alkil})$, trifluor-metil- vagy trifluor-metoxi-csoport közül választható szubsztitutenst hordozhat;

R^2 jelentése fenil- vagy heteroaril-csoport, amelyek bármelyike adott esetben halogénatomot, $1-4 \text{ szénatomos alkil-}$, $1-4 \text{ szénatomos alkoxi-}$, $-S(O)_n(1-4 \text{ szénatomos alkil})$, nitro-, ciano- vagy trifluor-metil-csoportot hordozhat;

R^3 jelentése hidrogénatom vagy $1-4 \text{ szénatomos alkilcsoport}$;

R^4 jelentése etil-, allil- vagy ciklopropil-csoport;

R^5 jelentése hidrogénatom, halogénatom, hidrox-, nitro-, $-S(O)_m(1-4 \text{ szénatomos alkil})$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NH(1-4 \text{ szénatomos alkil})$, $-S(O)_2N(1-4 \text{ szénatomos alkil})_2$, ciano-, $1-4 \text{ szénatomos alkil-}$, $1-4 \text{ szénatomos alkoxi-}$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(1-4 \text{ szénatomos alkil})$, $-C(O)N(1-4 \text{ szénatomos alkil})_2$, CO_2H- , $-CO_2(1-4 \text{ szénatomos alkil})$, $-NHC(O)(1-4 \text{ szénatomos alkil})$, $-NHS(O)_2(1-4 \text{ szénatomos alkil})$, $-C(O)(1-4 \text{ szénatomos alkil})$, trifluor-metil- vagy trifluor-metoxi-csoport;

R^6 jelentése $1-4 \text{ szénatomos alkilcsoport}$;

k , m és n értéke egymástól függetlenül 0, 1 vagy 2;

azzal a fenntartással, hogy:

- ha mind R^3 , mind R^5 jelentése hidrogénatom, R^4 jelentése

etilcsoport, R^6 jelentése $p\text{-(S(O)}_2\text{CH}_3)$ és R^2 jelentése helyettesítetlen fenilcsoport, akkor R^1 jelentése $p\text{-metoxi-fenil-}$, $p\text{-metil-fenil-}$, $p\text{-trifluor-metil-fenil-}$ vagy $3,4\text{-diklór-fenil-csoporttól}$ eltérő;

- ha mind R^3 , mind R^5 jelentése hidrogénatom, R^4 jelentése etilcsoport, R^6 jelentése $p\text{-(S(O)}_2\text{CH}_3)$ és R^2 jelentése helyettesítetlen fenil-, 2-piridil- vagy 4-piridil-csoport , akkor R^1 jelentése $p\text{-klór-fenil-csoporttól}$ eltérő; és
- ha mind R^3 , mind R^5 jelentése hidrogénatom, R^6 jelentése $p\text{-(S(O)}_2\text{CH}_3)$ és R^2 jelentése $m\text{-klór-fenil-}$, helyettesítetlen fenil- vagy tiofen-3-il-csoport, akkor R^1 jelentése $p\text{-fluór-fenil-csoporttól}$ eltérő —

és gyógyszerészetileg elfogadható sóik vagy szolvátjaik.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^1 jelentése fenilcsoport, amely para-helyzetű szubsztituenst hordoz a halogénatook, $\text{-S(O)}_x(1\text{-6 szénatomos alkil})$, $\text{-S(O)}_2\text{NH}_2$, $\text{-S(O)}_2\text{NH}(1\text{-6 szénatomos alkil})$, $\text{-S(O)}_2\text{N}(1\text{-6 szénatomos alkil})_2$, ciano-, amino-, $\text{-NH}(1\text{-6 szénatomos alkil})$, $\text{-N}(1\text{-6 szénatomos alkil})_2$, $\text{-CO}_2(1\text{-6 szénatomos alkil})$, $\text{-NHC(O)}(1\text{-6 szénatomos alkil})$, $\text{-NHC(O)O}(1\text{-6 szénatomos alkil})$, $\text{-NHS(O)}_2(1\text{-6 szénatomos alkil})$, -NHC(O)fenil , $\text{-NHC(O)hete-roaril}$, $\text{-NHC(O)}(1\text{-4 szénatomos alkil})\text{-fenil}$, $\text{-NHC(O)}(1\text{-4 szénatomos alkil})\text{-heteroaril}$, $\text{-NHS(O)}_2\text{fenil}$, $\text{-NHS(O)}_2\text{hete-roaril}$, $\text{-NHS(O)}_2(1\text{-4 szénatomos alkil})\text{-fenil}$, $\text{-NHS(O)}_2(1\text{-4 szénatomos alkil})\text{-heteroaril}$, $\text{-NHC(O)NH}(1\text{-6 szénatomos alkil})$, $\text{-NHC(O)NH}(3\text{-7 szénatomos cikloalkil})$, -NHC(O)NH-fenil , $\text{-NHC(O)NH-heteroaril}$, $\text{-NHC(O)NH-(1-4 szénatomos alkil)-fenil}$ vagy -NHC(O)NH-(1-4

szénatomos alkil)-heteroaril csoportok közül; amelyekben az említett fenil- és heteroaril-csoportok adott esetben szubsztituensként halogénatomot, hidroxil-, nitro-, $-S(O)_k$ (1-4 szénatomos alkil), $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NH$ (1-4 szénatomos alkil), $-S(O)_2N$ (1-4 szénatomos alkil) $_2$, ciano-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH$ (1-4 szénatomos alkil), $-C(O)N$ (1-4 szénatomos alkil) $_2$, $-CO_2H$, $-CO_2$ (1-4 szénatomos alkil), $-NHC(O)$ (1-4 szénatomos alkil), $-NHS(O)_2$ (1-4 szénatomos alkil), $-C(O)$ (1-4 szénatomos alkil), trifluor-metil- vagy trifluor-metoxi-csoportot hordozhatnak; és k értéke 2.

3. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^2 jelentése fenil-, monofluor-fenil-, difluor-fenil-, monoklór-fenil- vagy mono(1-4 szénatomos alkoxi)-fenil-csoport.

4. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^3 jelentése hidrogénatom.

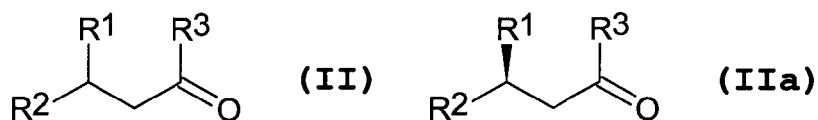
5. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^4 jelentése etilcsoport.

6. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^5 jelentése hidrogén-, halogénatom, hidroxil-, nitro-, ciano-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, trifluor-metil- vagy trifluor-metoxi-csoport.

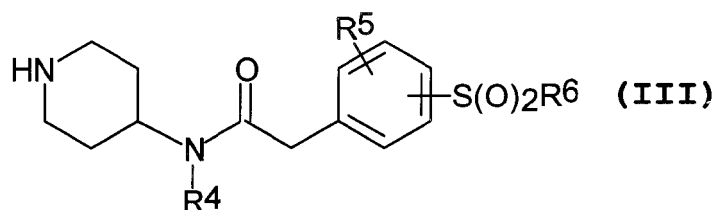
7. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^6 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, és amelyekben az (I) általános képletű vegyületekben szereplő $-S(O)_2R^6$ általános képletű csoport para-helyzetű az (I) általános képletű vegyület többi részéhez viszonyítva.

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

a) egy

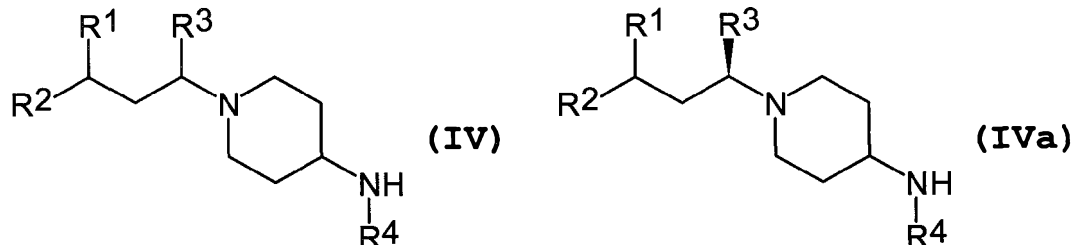


általános képletű vegyületet redukáltve aminálunk egy

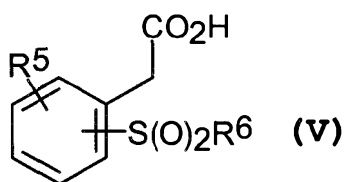


általános képletű vegyülettel nátrium-[triacetoxi-hidrido-borát] (-1) és ecetsav jelenlétében alkalmas oldószerben szobahőmérsékleten; vagy

b) egy



általános képletű vegyületet egy



általános képletű vegyülettel kapcsolunk alkalmas kapcsoló ágens és alkalmas bázis jelenlétében, alkalmas oldószerben szobahőmérsékleten (például 10-30°C-on).

9. Gyógyszerkészítmény, amely egy 1. igénypont szerinti vegyületet vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóját vagy

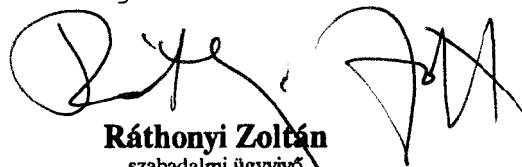
szolvátját és egy gyógyszerészetileg elfogadható adjuvánst, hígítót vagy hordozót tartalmaz.

10. Az 1. igénypont szerinti vegyületek vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóik vagy szolvátjaik gyógyszerként történő alkalmazásra.

11. Az 1. igénypont szerinti vegyületek vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóik vagy szolvátjaik alkalmazása gyógyászatban való használatra szolgáló gyógyszerek gyártásában.

12. Az 1. igénypont szerinti vegyületek alkalmazása CCR5 receptor mediált betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására.

A meghatalmazott:



Ráthonyi Zoltán
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Iroda
tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefón: 461-1000 Fax: 461-1099