

Aktaszám: 99479-3689-RI/KmO

**Lipidszintcsökkentő új bifenilkarboxamidok, eljárás előállításuk-  
ra és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények**

**KIVONAT KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY**

- 5 A találmány tárgyát képezik (I) általános képletű új bife-  
nilkarboxamid vegyületek ezek *N*-oxidjai, gyógyászatilag elfogadható  
savaddíciós sói és sztereokémiai izomerjei, amelyek apolipoprotein-B  
gátló és lipidcsökkentő aktivitásúak, így pl. hiperlipidémia, elhízott-  
ság és II. típusú cukorbetegség kezelésére alkalmasak.
- 10 Az (I) általános képletben  
 $p^1$ ,  $p^2$  és  $p^3$  jelentése egymástól függetlenül 1-től 3-ig terjedő egész  
szám;  $p^4$  egész szám jelentése 0 vagy 1;  
minden egyes  $R^1$  jelentése egymástól függetlenül az alábbiak bárme-  
lyike: hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos  
15 alkoxi-csoport, halogénatom, hidroxil-, merkaptó-, ciano-, nitro-,  
1-4 szénatomos alkiltio- vagy polihalogén-1-6 szénatomos alkil-,  
amino-, 1-4 szénatomos alkilamino- és di(1-4 szénatomos  
alkil)amino-csoport;  
minden egyes  $R^2$  jelentése egymástól függetlenül az alábbiak bárme-  
20 lyike: hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos  
alkoxi-csoport, halogénatom vagy trifluormetil-csoport;  
 $R^3$  jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;  
minden egyes  $R^4$  jelentése egymástól függetlenül az alábbiak bárme-  
lyike: 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-csoport, ha-  
25 logénatom vagy trifluormetil-csoport;  
Z jelentése egy kétvegyértékű csoport;  
A jelentése egy kötés vagy 1-6 szénatomos alkándiil-csoport, amely  
adott esetben egy vagy két arilcsoporttal, heteroarilcsoporttal  
vagy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoporttal szubsztituált.
- 30 *3 jelentése a felvételben megadott csoportokkal azonos.*  
A találmány további tárgyai eljárások ilyen vegyületek előállítá-  
sára és ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények.

P 0 3 0 3 7 3 5

Aktaszám: 99479-3689-RI/KmO

A2

**Lipidszintcsökkentő új bifenilkarboxamidok, eljárás előállításuk-  
ra és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények**

**KÖZZÉTÉTELI PÉLDANY**

A találmány tárgyát képezik új bifenilkarboxamid vegyületek,  
5 amelyek apolipoprotein-B gátló és lipidcsökkentő aktivitásúak. A ta-  
lálmány tárgyát képezik továbbá eljárások ilyen vegyületek előállítá-  
sára, ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények, vala-  
mint ilyen vegyületek gyógyszerként történő alkalmazása hiperlipi-  
démia, elhízottság és II. típusú cukorbetegség kezelésére.

10 Az elhízottság számtalan súlyos egészségügyi probléma okozója,  
így például a cukorbetegség felnőtt kori kialakulásáé és a szívbeteg-  
ségé. A súlycsökkentés emellett az emberi populációk egyre növekvő  
részében válik megszálottsággá.

A hiperkoleszterinémia – különösen a kissűrűségű lipopro-  
15 teinek (a továbbiakban LDL) és a nagyon kis sűrűségű lipoproteinek  
(a továbbiakban VLDL) megnövekedett plazmaszintjével összefüggő  
hiperkoleszterinémia – és a korai atheroszklerózis és/vagy szív és ér-  
rendszeri betegségek közötti ok-okozati kapcsolat ma már széles kör-  
ben elfogadott. A hiperlipidémia kezelésére azonban csak igen kevés  
20 szer áll rendelkezésre.

A hiperlipidémia kezelésére elsősorban alkalmazott szerek kö-  
zé tartoznak az epesavlekötő gyanták, így például a kolesztiramin és  
a kolesztipol, a fibrinsav-származékok, így például a bezafibrát, a  
klofibrát, a fenofibrát, a ciprofibrát és a gemfibrozil, a nikotinsav- és  
25 koleszterin-szintézis inhibitorok, így például a HMG-koenzim-A-  
-reduktáz inhibitorok. Az epesavlekötő gyanták esetében nagy hát-  
rányt jelent, hogy kényelmetlen az adagolás (vízben vagy narancslé-  
ben kell eloszlatni egy granulátumot) és jelentős mellékhatások tár-  
sulnak hozzá (gyomor-bélrendszeri zavarok és székrekedés). A fib-  
30 rinsav-származékok közepes mértékben (5-25%-kal) csökkentik az  
LDL koleszterin szintjét (kivéve hipertrigliceridemiás betegekben,  
ahol a kezdeti alacsony koncentráció később általában megnő) és, bár

legtöbbszőr jól tolerálhatók, vannak mellékhatásaik is, így például a warfarin potencírozása, viszketés, fáradtság, fejfájás, álmatlanság, fájdalmas reverzibilis miopátia és a nagyobb izomcsoportok merevsége, impotencia és csökkent vesefunkció. A nikotinsav erőteljes  
 5 lipidcsökkentő szer, amely 15-40%-kal csökkenti az LDL-koleszterin szintjét (vagy akár 45-60%-kal is, ha egy epesavlekötő gyantával együtt alkalmazzák), de gyakoriak a szer értágító hatásával összefüggő kellemetlen mellékhatások, így például a fejfájás, a pír, a szívdo-  
 10 bogság, a tachikardia és az esetenkénti ájulás, továbbá más mellékhatások is, így például gyomor-bélrendszeri zavarok, hiperuricémia és a glükóztolerancia csökkenése. A HMG-koenzim-A-reduktáz inhibitorok közül a lovasztatin és a szimvasztatin laktongyűrűt tartalmazó inaktív prodrugok, amelyek a májban hidrolizálódnak a megfelelő aktív hidroxisav-származékokká. 35-45%-kal csökkentik az LDL-  
 15 -koleszterint, általában jól tolerálhatók, és alacsony a kisebb mellékhatások előfordulási gyakorisága. Még mindig szükség van azonban olyan új lipidcsökkentő szerekre, amelyeknek hatásosabbak és/vagy más a hatásmechanizmusuk, mint a fenti szereké.

A plazma lipoproteinek nagy molekulatömegű, vízdoldható  
 20 komplexek, amelyek lipidekből (koleszterin, triglicerid, foszfolipidek) és apolipoproteinekből épülnek fel. Az (ultracentrifugálással mért) sűrűség alapján öt nagy lipoproteincsaládot különböztetünk meg, amelyek a lipidek arányában és az apolipoprotein típusában különböznek egymástól, amelyek mindegyike a májból és/vagy a bélből  
 25 származik. Ezek az LDL, a VLDL, a közepes sűrűségű lipoproteinek (a továbbiakban IDL), a nagy sűrűségű lipoproteinek (a továbbiakban HDL) és a kilomikronok. Tíz fontosabb emberi plazma apolipoproteint ismerünk. A máj által termelt és apolipoprotein-B-t (a továbbiakban apo-B) tartalmazó VLDL LDL-lé bomlik le, ami az összes szérum koleszterin mintegy 60-70%-át szállítja. Az apo-B az LDL-nek is  
 30 fő fehérjekomponense. A megnövekedett szintézis vagy a lebontás csökkenése miatt a szérumban kialakuló magas LDL-koleszterin szint

ok-okozati összefüggésben áll az atheroszklerózissal. A nagy sűrűségű lipoproteinek (a továbbiakban HDL), amelyek apolipoprotein-A1-et tartalmaznak, védőhatást fejtenek ki és fordított összefüggésben állnak a koszorúér-betegség kockázatával.

5 A HDL/LDL-arány segítségével tehát kényelmesen meghatározhatjuk egy beteg plazmalipid profiljának atherogén potenciálját.

Az apolipoprotein-B (apo-B) két izoformája az apo-B-48 és az apo-B-100 fontos fehérjék az emberi lipoprotein anyagcserében. Az apo-B-48 – amely nevét onnan kapta, hogy nátrium-dodecil-szulfátos  
10 poliakrilamidgélén mérete az apo-B-100 körülbelül 48%-a – emberben a bélben szintetizálódik. Az apo-B-48-ra a kilomikronok összerelésekor is szükség van, így a bélben kötelező szerepe van az étkezési zsírok felszívódásában. Az apo-B-100-at a máj termeli és a VLDL szintéziséhez és szekréciójához van rá szükség. Az emberi  
15 plazma körülbelül 2/3-t tartalmazó LDL a VLDL anyagcsereterméke. Az apo-B-100 látszólag az LDL egyetlen fehérjekomponense. Elfogadott, hogy az apo-B-100 és az LDL-koleszterin magas szintje a plazmában kockázati tényezőt jelent az atheroszklerózisos koszorúér-betegségben.

20 Sokféle genetikai és szerzett betegség eredményeként kialakulhat hiperlipidémia. Ezek lehetnek elsődleges és másodlagos hiperlipidémiás állapotok. A másodlagos hiperlipidémiákat leggyakoribb okai a cukorbetegség, az alkoholizmus, a drogok, a hipotiroidizmus, a krónikus veseelégtelenség, a nefrózisos szindróma, az epepangás és  
25 a bulimia. Az elsődleges hiperlipidémiákat az alábbi csoportokra oszthatjuk: közönséges hiperkoleszterinémia, örökletes kombinált hiperlipidémia, örökletes hiperkoleszterinémia, visszamaradó hiperlipidémia, kilomikronémiás szindróma és örökletes hipertrigliceridémia.

30 Ismeretes, hogy a mikroszómális triglicerid transzfer fehérje (a továbbiakban MTP) katalizálja triglicerid és a koleszteril-észter transzportját a foszfolipidek, így például a foszfatidilkolin preferen-

ciája útján. D. Sharp és mtsai. [Nature 365, 65 (1993)] igazolták, hogy az abetalipoproteinémiát okozó hiba az MTP-génben található. Ez mutatja, hogy szükség van az MTP-re az apo-B-t tartalmazó lipoproteinek, így például az LDL prekursoraként működő VLDL szintéziséhez. Ebből következik, hogy az MTP-inhibitorok gátolnák a VLDL és az LDL szintézisét, és ezáltal csökkentenék emberben a VLDL-, LDL-, koleszterin- és triglicerid-szintet. MTP-inhibitorokat ismertet a 2,091,102 számú kanadai szabadalmi bejelentés és a WO 96/26205 számú irat. A poliarilkarboxamidok családjába tartozó MTP-inhibitorokat ismertet az 5,760,246 számú egyesült államokbeli szabadalom, a WO-96/40640 és a WO-98/27979 számú irat.

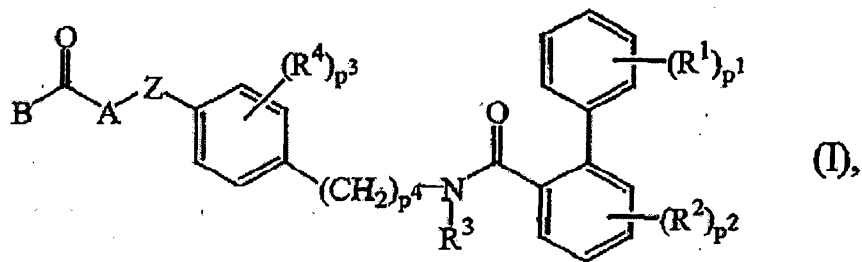
A találmány egyik célja javított kezelést biztosítani elhízott vagy atheroszklerózisban, különösen koszorúér-atheroszklerózisban illetve általánosságban atheroszklerózissal összefüggő betegségekben, így például ischaemiás szívbetegségben, perifériás érbetegségben és agyi érbetegségben szenvedő betegek számára.

A találmány egy további célja az atheroszklerózis visszafordítása és klinikai következményei, különösen a morbiditás és a mortalitás meggátlása.

A találmány azon a váratlan felismerésen alapul, hogy a bifenilkarboxamid vegyületek egy új családja szelektív MTP-inhibitorokként hat, azaz képes szelektíven blokkolni az MTP-t emlősök gyomorfalában, így ígéretes gyógyszerjelölt a hiperlipidémia kezelésében. A találmány tárgyát képezi továbbá egy sor eljárás az ilyen bifenilkarboxamid vegyületek előállítására, valamint ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények. A találmány tárgyát képezi ezen kívül néhány új vegyület, amelyek intermediereként alkalmazhatók a terápiásan aktív bifenilkarboxamid vegyület előállításához, továbbá eljárások az ilyen intermedierek előállítására. A találmány tárgyát képezi végül egy eljárás az alábbi állapotok bármelyikének kezelésére: atheroszklerózis, hasnyálmirigy-gyulladás, elhízottság, hiperkoleszterinémia, hipertrigliceridémia, hiperlipidémia, cukorbe-

tegség és II. típusú cukorbetegség, amelynek során egy emlősnek egy terápiásan aktív bifenilkarboxamid vegyületet adunk.

A találmány tárgyát képezik (I) általános képletű új vegyületek, ezek *N*-oxidjai, gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sói és sztereokémiai izomerjei, ahol a képletben



$p^1$ ,  $p^2$  és  $p^3$  jelentése egymástól függetlenül 1-től 3-ig terjedő egész szám;

10  $p^4$  egész szám jelentése 0 vagy 1;

minden egyes  $R^1$  jelentése egymástól függetlenül az alábbiak bármelyike: hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-csoport, halogénatom, hidrox-, merkapt-, ciano-, nitro-, 1-4 szénatomos alkiltio- vagy polihalogén-1-6 szénatomos alkil-,  
 15 amino-, 1-4 szénatomos alkilamino- és di(1-4 szénatomos alkil)amino-csoport;

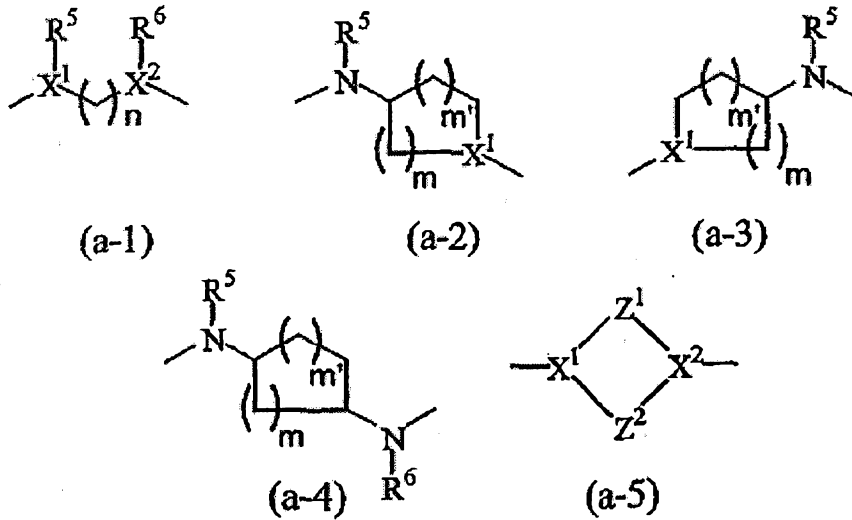
minden egyes  $R^2$  jelentése egymástól függetlenül az alábbiak bármelyike: hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-csoport, halogénatom vagy trifluormetil-csoport;

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

minden egyes  $R^4$  jelentése egymástól függetlenül az alábbiak bármelyike: 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-csoport, halogénatom vagy trifluormetil-csoport;

Z jelentése az alábbi általános képletű kétvegyértékű csoportok bármelyike:

25



ahol a képletben n jelentése 2-től 4-ig terjedő egész szám,

m és m' jelentése 1-től 3-ig terjedő egész szám,

R<sup>5</sup> és R<sup>6</sup> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy arilcsoport;

5 X<sup>1</sup> és X<sup>2</sup> jelentése egymástól függetlenül CH, nitrogénatom vagy egy sp<sup>2</sup>-hibridizált szénatom és az (a-1) csoportban az X<sup>1</sup> vagy az X<sup>2</sup> közül legalább az egyik jelentése nitrogénatom;

Z<sup>1</sup> jelentése CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O vagy OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-csoport;

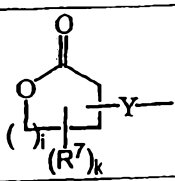
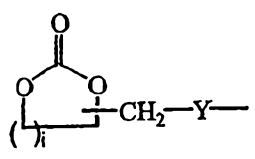
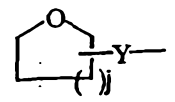
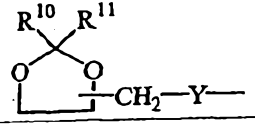
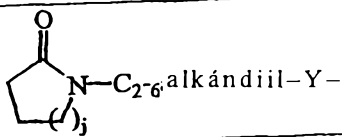
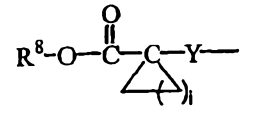
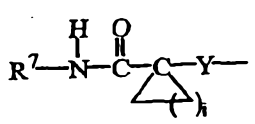
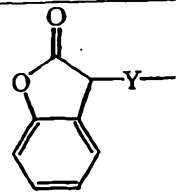
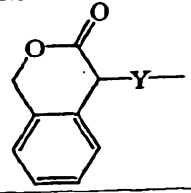
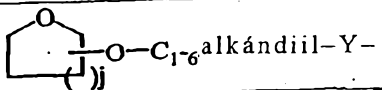
10 Z<sup>2</sup> jelentése CH<sub>2</sub> vagy CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-csoport;

A jelentése egy kötés vagy 1-6 szénatomos alkáandiil-csoport, amely adott esetben egy vagy két arilcsoporttal, heteroarilcsoporttal vagy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoporttal szubsztituált;

15 azzal a megkötéssel, hogy ha a kétvegyértékű Z csoport jelentése (a-5) csoport, akkor A jelentése 1-6 szénatomos alkáandiil-csoport, amely egy vagy két arilcsoporttal, heteroarilcsoporttal vagy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoporttal szubsztituált;

B jelentése az alábbi táblázatban következő csoportok bármelyike:

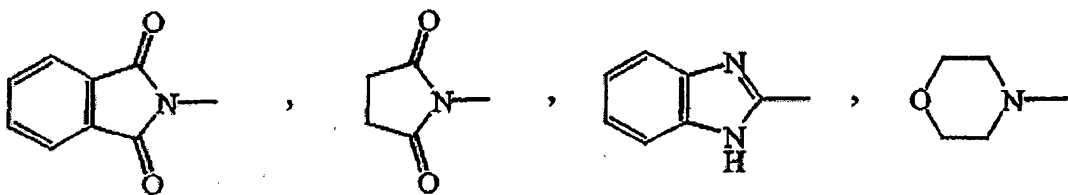
$R^8-O-C(=O)-C_{1-6}$ alkándiil-Y-	(b-1)	$R^8-O-C(=O)-O-C_{2-6}$ alkándiil-Y-	(b-2)
$R^7-C(=O)-O-C_{2-6}$ alkándiil-Y-	(b-3)	$R^7-NH-C(=O)-NH-C_{2-6}$ alkándiil-Y-	(b-4)
$R^7-N(R^{10})-C(=O)-C_{1-6}$ alkándiil-Y-	(b-5)	$R^7-C(=O)-N(R^{10})-C_{2-6}$ alkándiil-Y-	(b-6)
$R^7-C(=O)-C_{1-6}$ alkándiil-Y-	(b-7)	$R^{10}N(R^{11})S(=O)_k-C_{1-6}$ alkándiil-Y-	(b-8)
$R^7-N(R^{10})S(=O)_k-N(R^{11})-C_{2-6}$ alkándiil-Y-	(b-9)	$R^7-S(=O)_k-C_{1-6}$ alkándiil-Y-	(b-10)
$R^7-S(=O)_k-NH-C_{2-6}$ alkándiil-Y-	(b-11)	$R^7-O-C_{1-6}$ alkándiil-Y-	(b-12)
$R^7-S-C_{1-6}$ alkándiil-Y-	(b-13)	$NC-C_{1-6}$ alkándiil-Y-	(b-14)
$R^{10}N(R^{11})-C_{2-6}$ alkándiil-Y-	(b-15)	$R^{10}O-P(=O)(OR^{11})-C_{1-6}$ alkándiil-Y-	(b-16)
$R^{10}O-CH(R^{11})-C_{1-6}$ alkándiil-Y-	(b-17)	$R^8-O-C(=O)-C_{1-6}$ alkándiil-S-	(b-18)
$R^7-C(=O)-O-C_{1-6}$ alkándiil-S-	(b-19)	$R^8-O-C(=O)-O-CH(R^{10})-O-$	(b-20)
$R^7-O-C(=O)-O-CH(R^{10})-S-$	(b-21)	$R^7-C(=O)-O-CH(R^{10})-O-$	(b-22)
$R^7-C(=O)-O-CH(R^{10})-S-$	(b-23)	$R^8-O-C(=O)-C_6H_4-CH_2-Y$	(b-24)

	(b-25)		(b-26)
	(b-27)		(b-28)
	(b-29)		(b-30)
	(b-31)		(b-32)
	(b-33)	R <sup>12</sup> -C <sub>1-6</sub> alkáncil-Y-	(b-34)
	(b-35)	R <sup>7</sup> -"aminoacid"-	(b-36)
R <sup>8</sup> -O-C <sub>1-6</sub> alkáncil-O-C <sub>1-6</sub> alkáncil-Y-			(b-36)

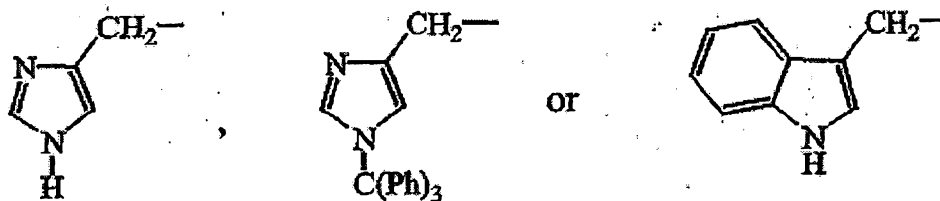
ahol a képletekben

- i jelentése 1-től 4-ig terjedő egész szám,
- 5 j jelentése 1-től 4-ig terjedő egész szám,
- k jelentése 1 vagy 2;
- Y jelentése O vagy NR<sup>9</sup>, ahol R<sup>9</sup> jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy 1-4 szénatomos alkilaminokarbonylcsoport;
- 10 R<sup>7</sup> jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, fenilcsoport vagy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, halogénatommal, hidroxilcsoporttal vagy trifluormetilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport,
- 15 R<sup>8</sup> jelentése 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, fenilcsoport, vagy 1-4 szénatomos

- alkilcsoporttal, halogénatommal, hidroxilcsoporttal vagy tri-  
fluormetilcsoporttal helyettesített fenilcsoport,  
R<sup>10</sup> és R<sup>11</sup> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6  
szénatomos alkilcsoport,  
5 adott esetben R<sup>7</sup> és R<sup>9</sup> jelentése együtt - (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, - (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, - (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-  
vagy - (CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>- képletű kétvegyértékű csoport,  
R<sup>12</sup> jelentése az alábbi képletű csoportok:



- és adott esetben a (b-1) csoportban az 1-6 szénatomos  
10 alkáncsoport lehet továbbá szubsztituálva az alábbiakkal:  
fenil-, fenil-(1-4 szénatomos alkil)-, hidroxifenil-(1-4 szénato-



- 15 mos alkil)-, 1-4 szénatomos alkoxikarbonil-, 1-4 szénatomos  
alkoxi-(1-4 szénatomos alkil)-, (1-4 szénatomos alkiltio)-(1-4  
szénatomos alkil)-, fenil-(1-4 szénatomos alkiltio)-(1-4 szén-  
atomos alkil)-, hidroxil-(1-4 szénatomos alkil)-, tio-(1-4 szén-  
atomos alkil)-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, 3-6 szénatomos  
cikloalkil-(1-4 szénatomos alkil)csoport vagy az alábbi képletű  
csoport:

- 20 Egyébirányú megjelölés hiányában a leírásban:  
- a halogénatom jelentése fluoratom, klóratom, brómatom vagy  
jódatom;

- az 1-4 szénatomos alkilcsoport jelentése egyenes és elágazó láncú, telített, 1-4 szénatomos szénhidrogéncsoport, így például metil-, etil-, propil-, n-butil-, 1-metiletil-, 2-metilpropil-, 1,1-dimetiletil-csoport vagy hasonló csoport;
- 5 - az 1-6 szénatomos alkilcsoport jelentésébe beletartozik az 1-4 szénatomos alkilcsoport (ld. fent) és annak nagyobb, 5 vagy 6 szénatomos homológjai, így például 2-metilbutil-, n-pentil-, dimetilpropil-, n-hexil-, 2-metilpentil-, 3-metilpentil-csoport vagy hasonló;
- 10 - a 2-6 szénatomos alkenilcsoport jelentése egyenes és elágazó láncú, telítetlen, 2-6 szénatomos szénhidrogéncsoport, így például etenil-, propenil-, butenil-, pentenil- vagy hexenilcsoport;
- a 2-6 szénatomos alkinilcsoport jelentése egyenes és elágazó láncú, telítetlen, 2-6 szénatomos szénhidrogéncsoport, így például etinil-, propinil-, butinil-, pentinil- vagy hexinilcsoport;
- 15 - a 3-6 szénatomos cikloalkil-csoport jelentése ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil- vagy ciklohexil-csoport;
- a polihalogén-1-6 szénatomos alkilcsoport jelentése több halogénatommal szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoport, különösen olyan 1-6 szénatomos alkilcsoport (ld. fent), amely 2-13 halogénatommal van szubsztituálva, így például difluormetil-, trifluormetil-, trifluoretill-, oktafluorpentil-csoport vagy hasonló;
- 20 - az arilcsoport jelentése mono- vagy poliaromás csoport, így például fenilcsoport, amely adott esetben az alábbiak bármelyikével 1-3-szorosan szubsztituált: nitro-, azido-, cianocsoport, halogénatom, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, polihalogén-(1-6 szénatomos alkil)-, amino-, mono- és di(1-6 szénatomos alkil)-amino-
- 25 - csoport;
- 30 - a heteroarilcsoport jelentése mono- vagy poliheteroaromás csoport, így például a nitrogén-, oxigén-, kén- és foszforatom

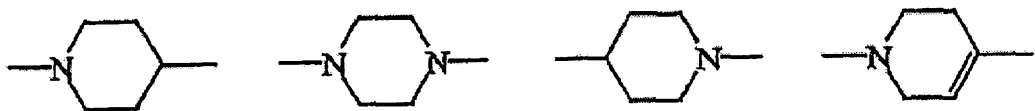
- heteroatomokból egyet vagy többet tartalmazó csoportok: különösen piridinil-, pirazinil-, pirimidinil-, piridazinil-, triazinil-, triazolil-, imidazolil-, pirazolil-, tiazolil-, izotiazolil-, oxazolil-, pirrolil-, furanil-, tienil-csoport és hasonló, ideértve
- 5 ezek összes lehetséges izomer formáit is, amik adott esetben az alábbiak bármelyikével szubsztituáltak egymástól függetlenül: nitro, azido-, cianocsoport, halogénatom, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, polihalo-(1-6 szénatomos alkil)-, amino-, mono- vagy
- 10 di-(1-6 szénatomos alkil)-amino-csoport;
- az 1-4 szénatomos alkilaminocsoport 1-6 szénatomos primer aminocsoportokat jelent, így például metilamino-, etilamino-, propilamino-, izopropilamino-, butilamino-, izobutilaminocsoport és ehhez hasonlók;
  - 15 - a di-(1-6 szénatomos alkil)-aminocsoport 1-6 szénatomos szekunder aminocsoportokat jelent, így például dimetilamino-, dietilamino-, dipropilamino-, diizopropilamino-, N-metil-N'-etilamino-, N-etil-N'-propilamino-csoport és ehhez hasonlók;
  - az 1-4 szénatomos alkiltiocsoport jelentése egy kénatomhoz
  - 20 kapcsolódó 1-4 szénatomos alkilcsoport, így például metiltio-, etiltio-, propiltio-, izopropiltio-, butiltio-csoport és ehhez hasonlók;
  - a leírás értelmében az „aminosav” kifejezést a legtágabb értelemben használjuk, így az magában foglalja a természetben előforduló  $RCH(COOH)-NH_2$  általános képletű aminosavakat (azaz
  - 25 például glicin, alanin, valin, leucin, izoleucin, metionin, prolin, fenilalanin, triptofán, szerin, treonin, cisztein, tirozin, aszparagin, glutamin, aszparaginsav, aszparaginsav-észterek, glutaminsav, glutaminsav-észterek, lizin, arginin és hisztidin),
  - 30 valamint a természetben nem előforduló aminosavakat, beleértve az aminosav analógokat. Így az aminosavakra való hivatkozásba beletartoznak például a természetben előforduló

proteogén L-aminosavak, valamint a D-aminosavak, a kémiai-  
lag módosított aminosavak, mint például aminosav analógok, a  
természetben előforduló nem proteogén aminosavak, mint pél-  
dával norleucin, lantionin és ehhez hasonlók, valamint a kémiai-  
lag szintetizált olyan vegyületek, amelyek az általános szakis-  
meretek szerint az aminosavakhoz hasonló tulajdonságokkal  
rendelkezők, és metabolizmus útján a sejtben egy fehérjébe  
beépülhetnek. Ezek az "aminosavak" egy karboniloxicsoporton  
keresztül kötődnek az  $R^7$  csoporthoz, és a nitrogénatomon ke-  
resztül kötődnek a molekula fennmaradó részéhez (azaz  
 $R^7OOC\text{CRHNH}$ ).

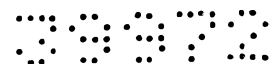
A Z kétvegyértékű csoportra olyan példák, amelyekbe az  $X^1$   
vagy az  $X^2$  jelentése egy  $sp^2$ -hibridizált szénatom, a következők:



15 A Z kétvegyértékű (a-5) képletű csoportra példák a következők:



Az említett gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sók az (I) ál-  
talános képletű vegyületekből képezhető terápiásan aktív, nem toxi-  
kus savaddíciós sók. A gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sókat  
kényelmesen előállíthatjuk úgy, hogy a bázis formát a megfelelő sav-  
val kezeljük. Megfelelő savak például a szervetlen savak, így például  
a hidrogén-halogenidek, pl. a sósav vagy a HBr, a kénsav, a salét-  
romsav, a foszforsav és hasonló; vagy a szerves savak, így például  
ecetsav, propionsav, hidroxiecetsav, tejsav, piroszőlősav, oxálsav  
(azaz etándisav), malonsav, borostyánkősav (azaz butándisav),



maleinsav, fumársav, almasav, borkősav, citromsav, metánszulfonsav, etánszulfonsav, benzoszulfonsav, p-toluolszulfonsav, ciklamin-sav, szalicilsav, p-aminoszalicilsav, pamoasav és hasonlók.

5 És megfordítva, az ilyen sóformákból a megfelelő bázissal való kezeléssel előállítható a bázis forma is.

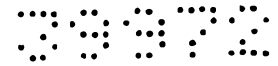
A leírás szerinti értelemben az addíciós só az (I) általános képletű vegyületekből és azok sóiból képezhető szolvátokat is magában foglalja. Ilyen szolvátok például a hidrátok, az alkoholátok és hasonlók.

10 Az (I) általános képletű vegyületek N-oxid formái, amelyek a technikában jól ismert eljárásokkal állíthatók elő, az (I) általános képletű vegyületek olyan formái, amelyekben egy nitrogénatom N-oxiddá van oxidálva.

A leírás szerinti értelemben a "sztereokémiai izomer formák" az (I) általános képletű vegyületek összes lehetséges izomer formáját jelentik. Egyébirányú megjelölés hiányában a vegyületek kémiai megnevezése az összes lehetséges sztereokémiai izomer forma keverékét jelenti, ahol a keverék tartalmazza az alap molekulaszervezet összes diasztereomerét és enantiomerét. Még konkrétabban a sztereogén központok konfigurációja lehet R vagy S; a kétvegyértékű ciklusos (részlegesen) telített csoportokon lévő szubsztituensek konfigurációja lehet *cisz* vagy *transz*. Egyébirányú megjelölés hiányában a vegyületek kémiai megnevezése az összes lehetséges sztereoizomer forma keverékét jelenti, ahol a keverék tartalmazza az alap molekula-  
25 szerkezet összes diasztereomerét és enantiomerét. Ugyanez vonatkozik a leírásban ismertetett intermedierekre, amelyeket az (I) általános képletű végtermékek előállítására alkalmazunk.

A leírásban a *cisz* és a *transz* kifejezéseket a Chemical Abstracts nevezéktanának megfelelően alkalmazzuk, és a gyűrűcsoportok szubsztituenseinek elhelyezkedését jelölik.  
30

Az (I) általános képletű vegyületek és az előállításukhoz alkalmazott intermedierek abszolút sztereokémiai konfigurációját techni-



kában jártas szakember jól ismert eljárások, például röntgen-diffrakció segítségével könnyen meg tudja határozni.

Bizonyos (I) általános képletű vegyületek és az előállításukhoz alkalmazott egyes intermedierek emellett polimorfizmust mutathatnak. A találmány tárgyát képezik tehát azok a polimorf formák is, amelyek rendelkeznek a fent említett állapotok kezelése terén hasznos tulajdonságokkal.

Érdekes vegyületcsoportot alkotnak azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben érvényesül egy vagy több az alábbi korlátozások közül:

- a)  $R^1$  jelentése hidrogénatom, terc-butil vagy trifluormetil-csoport;
- b)  $R^2$  jelentése hidrogénatom;
- c)  $R^3$  jelentése hidrogénatom;
- 15 d)  $R^4$  jelentése hidrogénatom;
- e)  $p^1$  jelentése 1;
- f)  $p^2$  jelentése 1;
- g)  $p^3$  jelentése 1;
- h) Z jelentése (a-1) általános képletű kétvegyértékű csoport, ahol a képletben  $X^1$  és  $X^2$  jelentése is nitrogénatom;
- 20 i) Z jelentése (a-2) általános képletű kétvegyértékű csoport, ahol a képletben  $X^1$  jelentése nitrogénatom, m és m' jelentése pedig 1;
- j) Z jelentése (a-2) általános képletű kétvegyértékű csoport, ahol a képletben  $X^1$  jelentése nitrogénatom, m jelentése 2, m' jelentése pedig 1;
- 25 k) Z jelentése (a-3) általános képletű kétvegyértékű csoport, ahol a képletben  $X^1$  jelentése nitrogénatom, m és m' jelentése pedig 1;
- 30 l) Z jelentése (a-3) általános képletű kétvegyértékű csoport, ahol a képletben  $X^1$  jelentése nitrogénatom, m jelentése 2, m' jelentése pedig 1;

m) Z jelentése (a-4) általános képletű kétvegyértékű csoport, ahol a képletben m jelentése 2, m' jelentése pedig 1;

n) Z jelentése (a-5) képletű kétvegyértékű csoport, ahol Z<sup>1</sup> és Z<sup>2</sup> jelentése CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>;

5 o) R<sup>5</sup> és R<sup>6</sup> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy metilcsoport;

p) az A kétvegyértékű csoport jelentése 1-6 szénatomos alkáncsoport, amely egy arilcsoporttal szubsztituált, előnyösen A jelentése fenillel szubsztituált metilencsoport;

10 q) B jelentése (b-1) képletű csoport.

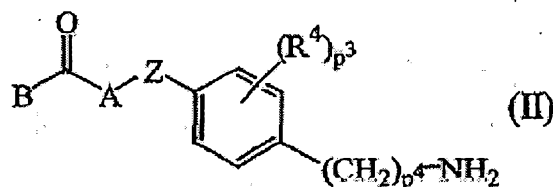
Még érdekesebb vegyületek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben A jelentése fenillel szubsztituált metilencsoport.

Még érdekesebb vegyületek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben Z jelentése (a-5) képletű kétvegyértékű csoport, ahol Z<sup>1</sup> és Z<sup>2</sup> jelentése CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> és X<sup>1</sup> jelentése nitrogénatom és X<sup>2</sup> jelentése CH-csoport.

Még érdekesebb vegyületek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben Z jelentése (a-5) képletű kétvegyértékű csoport, ahol Z<sup>1</sup> és Z<sup>2</sup> jelentése CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> és X<sup>1</sup> jelentése CH-csoport és X<sup>2</sup> jelentése nitrogénatom.

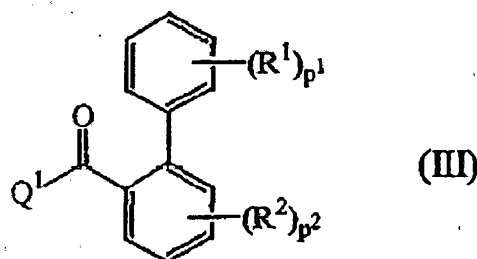
Még további érdekes vegyületek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben Z jelentése (a-5) képletű kétvegyértékű csoport, ahol Z<sup>1</sup> és Z<sup>2</sup> jelentése CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> és X<sup>1</sup> és X<sup>2</sup> jelentése nitrogénatom.

25 A találmány szerinti bifenilkarboxamid vegyületek előállítására alkalmazható első eljárás során egy (II) általános képletű fenilén-amin intermediert,



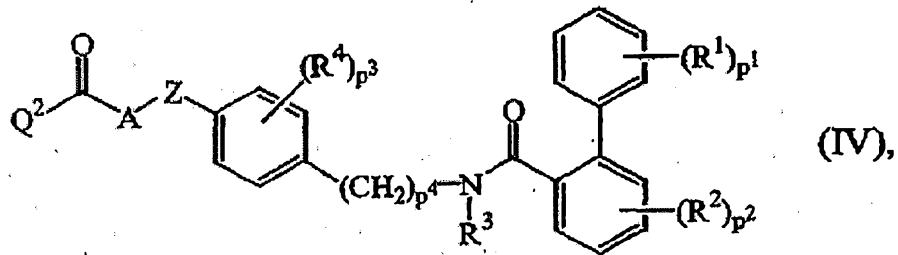


ahol a képletben B, A, Z és  $R^4$  jelentése megegyezik az (I) általános képletű vegyületnél megadottakkal, egy (III) általános képletű bifenilkarbonsavval vagy halogeniddel reagáltatjuk:



5        ahol a képletben  $R^1$  és  $R^2$  jelentése megegyezik az (I) általános képletű vegyületnél megadottakkal,  $Q^1$  jelentése pedig hidroxilcsoport és halogénatom bármelyike, legalább egy inert reakció-  
oldószerben és adott esetben egy megfelelő bázis jelenlétében, és az eljárás során adott esetben egy (I) általános képletű vegyületet annak  
10        addíciós sójává alakítunk át és/vagy előállítjuk sztereokémiai izomer formáit. Amennyiben  $Q^1$  jelentése hidroxilcsoport, célszerű lehet a (III) általános képletű bifenilkarbonsavat megfelelő mennyiségű reakciópromóter hozzáadásával aktiválni. Ilyen reakciópromóterek például többek között a karbonildiimidazol, a diimidek, így például  
15        az N,N'-diciklohexilkarbodiimid vagy az 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimid, valamint ezek funkcionális származékai. Az ilyen típusú acilezési reakciók esetében előnyös poláris aprotikus oldósze-  
rek, így például metilén-klorid alkalmazása. Az eljárásban alkalmazható megfelelő bázisok közé tartoznak a terciér aminok, így például a  
20        trietil-amin, a triizopropil-amin és hasonlók. E találmány szerinti eljárás során a megfelelő hőmérséklet az alkalmazott oldószertől függően általában körülbelül 20°C és körülbelül 140°C között mozog, és leggyakrabban megegyezik az oldószer forráspontjával.

A találmány szerinti bifenilkarboxamid vegyületek előállítására alkalmazható második eljárás során egy (IV) általános képletű intermediert



5 ahol a képletben  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , A és Z jelentése megegyezik az (I) általános képletű vegyületnél megadottakkal,  $Q^2$  jelentése pedig halogénatom és hidroxilcsoport bármelyike, egy (B-H) általános képletű (V) intermedierrel reagáltatjuk, ahol a képletben B jelentése  $NR^7R^8$ - vagy  $OR^9$ -csoport,  $R^7$ ,  $R^8$  és  $R^9$  jelentése pedig megegyezik

10 az (I) általános képletű vegyületnél megadottakkal, legalább egy inert reakció-oldószerben és adott esetben legalább egy megfelelő kapcsolóreagens és/vagy egy megfelelő bázis jelenlétében, és az eljárás során adott esetben egy (I) általános képletű vegyületet annak addíciós sójává alakítunk át és/vagy előállítjuk sztereokémiai izomer

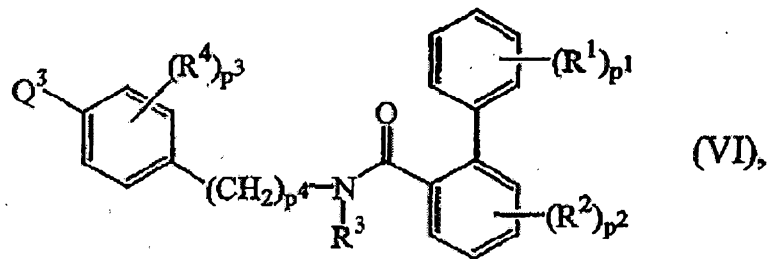
15 formáit. Amennyiben  $Q^2$  jelentése hidroxilcsoport, célszerű lehet a (IV) általános képletű karbonsavat megfelelő mennyiségű reakciópromóter hozzáadásával aktiválni. Ilyen reakciópromóterek például többek között a karbonildiimidazol, a diimidek, így például az N,N'-diciklohexilkarbodiimid vagy az 1-(3-dimetilaminopropil)-3-

20 -etilkarbodiimid, valamint ezek funkcionális származékai. Amennyiben királisan tiszta (V) intermediert alkalmazunk, a (IV) általános képletű intermediert és az (V) intermediert úgy reagáltathatjuk gyorsan és enantiomerizációmentesen, ha a reakcióelegyhez hatásos mennyiségben az alábbi vegyületek bármelyikét adjuk:

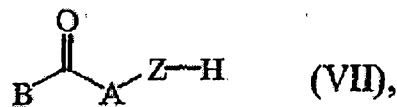
25 hidroxibenzotriazol, benzotriazoliloxitrisz(dimetilamino)-

foszfónium-hexafluorfoszfát, tetrapirrolidínofoszfónium-hexafluorfoszfát, brómtripirrolidínofoszfónium-hexafluorfoszfát, vagy ezek egy funkcionális származéka, így például olyan, amelyet D. Hudson [J. Org. Chem. 53, 617 (1988)] ismertet.

5 A találmány szerinti bifenilkarboxamid vegyületek előállítására alkalmazható harmadik eljárás során egy (VI) általános képletű intermediert,



10 ahol a képletben R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> és R<sup>4</sup> jelentése megegyezik az (I) általános képletű vegyületnél megadottakkal, Q<sup>3</sup> jelentése pedig halogénatom, B(OH)<sub>2</sub>, alkilboronátok és ezek ciklusos analógjainak bármelyike, egy (VII) általános képletű reakciós partnerrel reagáltatjuk,



15 ahol a képletben B, A és Z jelentése megegyezik az (I) általános képletű vegyületnél megadottakkal, legalább egy inert reakcióoldószerben és adott esetben legalább egy átmeneti fém kötő reagens és/vagy legalább egy megfelelő ligandum jelenlétében, és az eljárás során adott esetben egy (I) általános képletű vegyületet annak addíciós sójává alakítunk át és/vagy előállítjuk sztereokémiai izomer formáit. Ezt a típusú reakciót a technika állása szerint Buchwaldt-reakcióként ismerjük és az alkalmazandó fémkötő reagens és/vagy

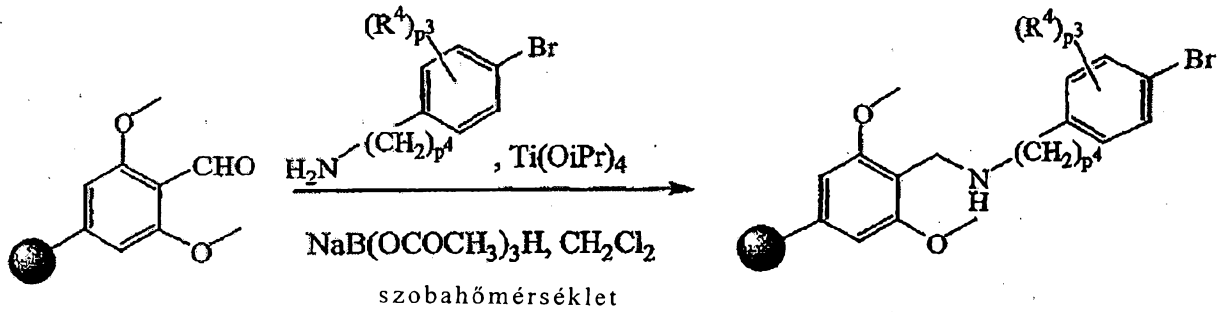
20



megfelelő ligandumok, pl. palládiumvegyületek, így például palládium-tetra(trifenilfoszfin), trisz(dibenzilidén-acetone-dipalládium), 2,2'-bisz(difenilfoszfino)-1,1'-binaftil (BINAP) és hasonlókat megtalálhatók például az alábbi publikációkban: Tetrahedron Letters 5 37(40), 7181-7184 (1996) és J. Am. Chem. Soc. 118, 7216 (1996). Amennyiben  $Q^3$  jelentése  $B(OH)_2$ , egy alkilboronát vagy annak egy ciklusos analógja, akkor kapcsolóreagensként réz-acetátot kell alkalmazni, ahogy az az alábbi publikációban szerepel: Tetrahedron Letters 39, 2933-6 (1998).

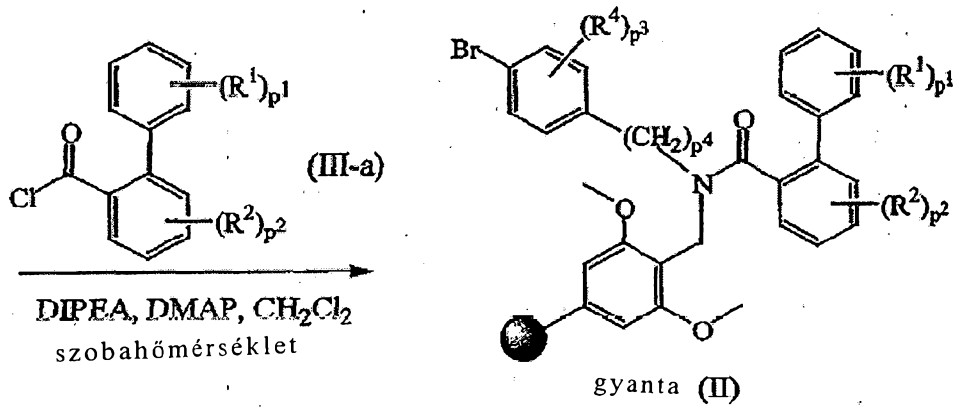
10 Az (I) általános képletű vegyületek kényelmesen előállíthatók szilárdfázisú szintézis eljárások alkalmazásával, ahogy az az I. reakcióvázlaton látható. A szilárdfázisú szintézis során általában a szintézis egy intermedierét egy polimerhordozóval reagáltatjuk. Az így képződő, polimerhordozón lévő intermedieren ezután számos szintetikus lépést elvégezhetünk. Az egyes lépések között a szennyezéseket 15 úgy távolítjuk el, hogy a gyantát leszűrjük és különböző oldószerekkel többször mossuk. A gyantát minden egyes lépésnél több részre oszthatjuk, hogy így a következő lépésben különböző intermedierekkel reagáltathassuk, aminek eredményekén nagyszámú különböző vegyületet állíthatunk elő. Az eljárás utolsó lépése után a gyantát egy 20 olyan reagenssel vagy eljárással kezeljük, ami lehasítja a gyantát a mintáról. A szilárdfázisú kémiában használatos eljárásokat részletesen például az alábbi publikációk ismertetik: "The Combinatorial Index" (B. Bunin, Academic Press) és a 1999-es Novabiochem Katalógus és Peptidszintézis Kézikönyv (Novabiochem AG, Svájc), amelyek 25 mindegyik a kitanítás részét képezi.

1. reakcióvázlat

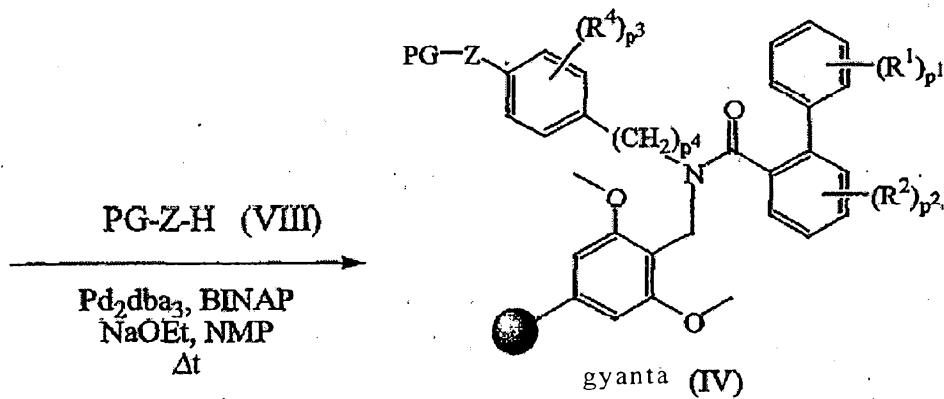


NOVABIOCHEM  
01-64-0261

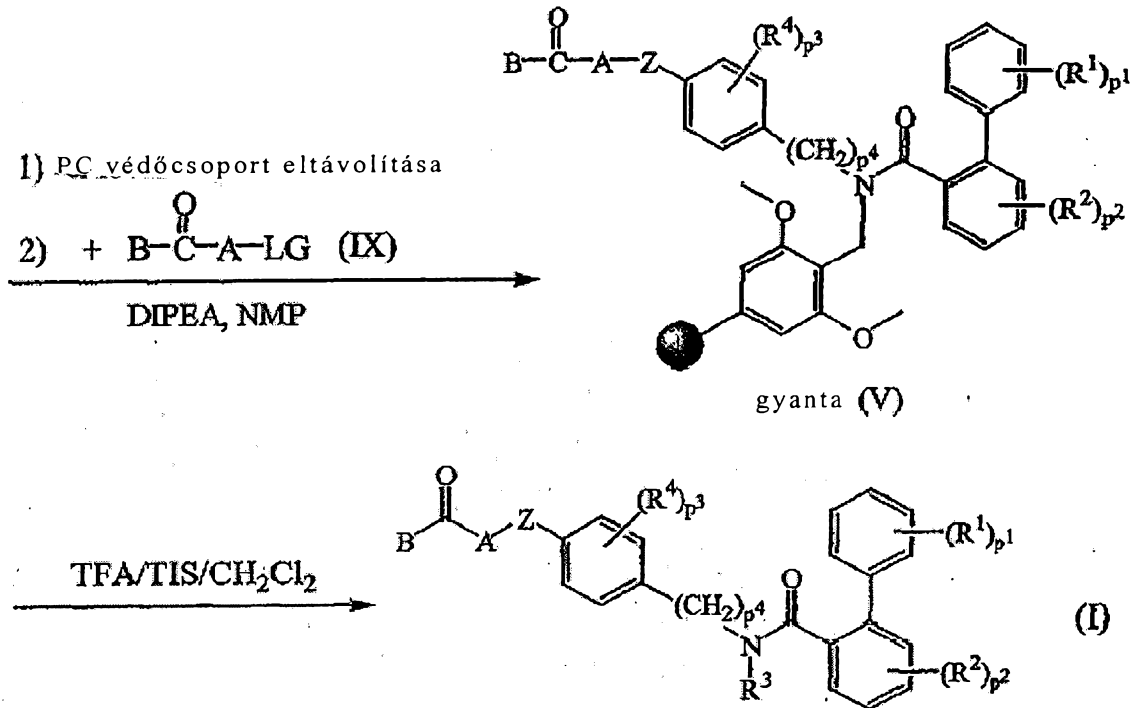
gyanta (I)



gyanta (II)



gyanta (IV)



Az 1. reakcióvázlaton alkalmazott rövidítések magyarázata a kísérleti részben található. Az R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, A, B, és Z szubsztituensek jelentése megegyezik az (I) általános képletű vegyületnél megadottakkal. A PG jelentése védőcsoport, így például t-butoxikarbonil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonil-, fenilmetiloxikarbonil-csoport, Fmoc vagy hasonló.

A fenti eljárások szerint előállított (I) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk enantiomerek racém elegyei formájában, amelyeket a technika állása szerint ismert felbontási eljárásokkal választhatunk el egymástól. A racém (I) általános képletű vegyületeket megfelelő királis sav alkalmazásával átalakíthatjuk a megfelelő diasztereomer sóformákká. A diasztereomer sóformákat ezután például szelektív vagy frakcionált kristályosítással választhatjuk el egymástól és lúggal szabadíthatjuk fel belőlük az enantiomereket. Az (I) általános képletű vegyületek enantiomer formáit alternatív módon

úgy is elválaszthatjuk egymástól, hogy királis stationer fázis alkalmazásával folyadékromatográfiát végzünk. A tiszta sztereokémiai izomer formák előállíthatók továbbá a megfelelő kiindulási anyagok tiszta sztereokémiai izomer formáiból is, feltéve hogy a reakció
   
 5 sztereospecifikusan zajlik. Ha egy konkrét sztereoizomert kívánunk előállítani, akkor előnyösen sztereospecifikus eljárásokkal állítjuk elő a vegyületet. Az ilyen eljárások során előnyösen enantio-
   
 mérikusan tiszta kiindulási anyagokat alkalmazunk.

Az (I) általános képletű bifenilkarboxamid vegyületek, azok *N*-
   
 10 -oxid formái, gyógyászatilag elfogadható sói és sztereoizomer formái kedvező apolipoprotein-B gátló és lipidcsökkentő aktivitással rendelkeznek. A találmány szerinti vegyületek tehát gyógyszerként alkalmazhatók, különösen hiperlipidémiában, elhízottságban, atheroszklerózisban vagy II. típusú cukorbetegségben szenvedő betegek
   
 15 kezelésére alkalmazható eljárásokban. A találmány szerinti vegyületek előnyösen felhasználhatók a nagyon kis sűrűségű lipoproteinek (VLDL) vagy a kissűrűségű lipoproteinek (LDL), és különösen a VLDL-hez és az LDL-hez kapcsolódó koleszterin túl magas koncentrációja által okozott betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerek
   
 20 gyártására.

A hiperkoleszterinémia – különösen a kissűrűségű lipoproteinek (LDL) és a nagyon kis sűrűségű lipoproteinek (VLDL) megnövekedett plazmaszintjével összefüggő hiperkoleszterinémia – és a korai atheroszklerózis és szív és érrendszeri betegségek közötti ok-
   
 25 -okozati kapcsolat ma már széles körben elfogadott. A VLDL-t a máj termeli és apolipoprotein-B-t (apo-B) tartalmaz; ezek a részecskék a keringésben LDL-lé bomlanak, amely a szérumban lévő összes koleszterin mintegy 60-70%-át szállítja. Az apo-B az LDL-nek is fő fehérjekomponense. A megnövekedett szintézis vagy a lebontás csökkenése miatt a szérumban kialakuló magas LDL-koleszterin szint ok-
   
 30 -okozati összefüggésben áll az atheroszklerózissal. A nagy sűrűségű lipoproteinek (HDL), amelyek apolipoprotein-A1-et tartalmaznak,

ezzel szemben védőhatást fejtenek ki és fordított összefüggésben állnak a koszorúér-betegség kockázatával. A HDL/LDL-arány segítségével tehát kényelmesen meghatározhatjuk egy beteg plazmalipid profiljának atherogén potenciálját.

5 Az (I) általános képletű vegyületek fő hatás mechanizmusa a májsejtekben és bélhámsejtekben lévő MTP (mikroszómális triglicerid transzfer fehérje) aktivitásának gátlásán keresztül valósul meg, aminek eredményeként csökken a VLDL, illetve a kilomikron termelése. Ez a hiperlipidémia egy új és innovatív megközelítését je-  
10 lenti, és mivel a májban kevesebb VLDL, a bélben pedig kevesebb kilomikron termelődik, várhatóan csökkenti az LDL-koleszterin és a trigliceridek szintjét.

Sokféle genetikai és szerzett betegség eredményeként kialakulhat hiperlipidémia. Ezek lehetnek elsődleges és másodlagos  
15 hiperlipidémiás állapotok. A másodlagos hiperlipidémiákat leggyakrabban okai a cukorbetegség, az alkoholizmus, a drogok, a hipotiroidizmus, a krónikus veseelégtelenség, a nefrózisos szindróma, az epepangás és a bulimia.

Az elsődleges hiperlipidémiákat az alábbi csoportokra oszthatjuk: közönséges hiperkoleszterinémia, örökletes kombinált hiperlipidémia, örökletes hiperkoleszterinémia, visszamaradó hiperlipidémia, kilomikronémiás szindróma és örökletes hipertrigliceridémia. A találmány szerinti vegyületek alkalmazhatók továbbá elhízottság vagy  
20 atheroszklerózis, különösen koszorúér-atheroszklerózis, általános-  
ságban pedig az atheroszklerózissal összefüggő betegségek, így például ischaemiás szívbetegség, perifériás érbetegség és agyi érbetegség megelőzésére vagy az ezekben szenvedő betegek kezelésére. A találmány szerinti vegyületekkel vissza is fordítható az atheroszklerózis és meggátolható az atheroszklerózis klinikai következményei, különösen a morbiditás és a mortalitás.  
25 30

Tekintettel az (I) általános képletű vegyületek hasznosságára, a találmány tárgyát képezi eljárás olyan betegségekben szenvedő me-

legvérű állatok, ezen belül ember (általánosságban beteg) kezelésére, amelyeket a nagyon ki sűrűségű lipoproteinek (VLDL) vagy a kis sűrűségű lipoproteinek (LDL), és különösen a VLDL-hez és az LDL-hez kapcsolódó koleszterin túl magas koncentrációja okoz. A találmány tárgyát képezi tehát kezelési eljárás például az alábbi állapotok enyhítésére: hiperlipidémia, elhízottság, atheroszklerózis vagy II. típusú cukorbetegség.

A bélben szintetizált apo-B-48-ra a kilomikronok összeszerelésekor is szükség van, így a bélben kötelező szerepe van az étkezési zsírok felszívódásában. A találmány tárgyát képezik olyan bifenilkarboxamid vegyületek, amelyek a gyomorfalban szelektív MTP-inhibitorokként működnek.

A találmány tárgyát képezik továbbá gyógyászati készítmények, amelyek legalább egy gyógyászatilag elfogadható hordozót és terápiásan hatásos mennyiségben egy (I) általános képletű bifenilkarboxamid vegyületet tartalmaznak.

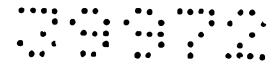
A találmány szerinti gyógyászati készítmények előállításához az adott, bázis- vagy addíciós savformájú vegyület hatásos mennyiségét, mint aktív hatóanyagot összekeverjük legalább egy gyógyászatilag elfogadható hordozóval, amely hordozó az adagoláshoz szükséges készítmény formájától függően igen sokféle formájú lehet. Célszerű a gyógyászati készítményeket olyan egységdózisok formájában kiszerezni, amelyek például előnyösen orális adagoláshoz, rektális adagoláshoz, perkután adagoláshoz vagy parenterális injekciókhoz alkalmazhatók.

Ha a készítményt orális dózisformában állítjuk elő, akkor például folyékony orális készítmények, így például szuszpenziók, szirupok, elixírek és oldatok esetében a szokásos folyékony gyógyászati hordozók bármelyike alkalmazható, így például víz, glikolok, olajok, alkoholok és hasonlóak; vagy porok, pirulák, kapszulák és tabletták esetében szilárd gyógyászati hordozók, így például keményítők, cukrok, kaolin, kenőanyagok, kötőanyagok, dezintegráló szerek és ha-

sonlók. Az egyszerű adagolás miatt a tabletták és kapszulák jelentik a legelőnyösebb orális dózisegység formát, amely esetben nyilvánvalóan szilárd gyógyászati hordozókat alkalmazunk. A parenterális injekciós készítményekhez a gyógyászati hordozó főleg steril vizet tartalmaz, bár az aktív hatóanyag oldhatóságának javítása érdekében egyéb összetevők is lehetnek benne.

Az injekciós oldatokat például egy sóoldatot, glükózoldatot vagy a kettő elegyét tartalmazó gyógyászati hordozó alkalmazásával állíthatjuk elő. Az injekciós szuszpenziókat is megfelelő folyékony hordozók, szuszpendáló szerek és hasonlókat alkalmazásával állíthatjuk elő. A perkután adagoláshoz alkalmazható készítményekben a gyógyászati hordozó adott esetben tartalmazhat egy penetrációfokozó szert és/vagy egy megfelelő nedvesítőszeret is, adott esetben kis mennyiségű, olyan adalékanyaggal kombinálva, ami nem fejt ki szignifikáns károsító hatást a bőrre. Az ilyen adalékanyagokra azért lehet szükség, hogy elősegítsék az aktív hatóanyag bőrön való alkalmazását és/vagy megkönnyíthetik a kívánt készítmény előállítását. Az ilyen helyi alkalmazású készítményeket különféle módokon alkalmazhatjuk, pl. transzdermális tapasztként, helyi (ún. on-the-spot) tapasztként vagy kenőcsként. Mivel az (I) általános képletű vegyületek addíciós sói sokkal jobban oldódnak vízben, mint a megfelelő bázisformák, nyilvánvalóan sokkal jobban megfelelnek a vizes készítmények előállításához.

Az adagolás megkönnyítése és a dózisok egyformasága érdekében különösen előnyös dózisegység formában formulálni a találmány szerinti gyógyászati készítményeket. A leírás szerinti értelemben a "dózisegység forma" olyan fizikailag diszkrét egységeket jelent, amelyek alkalmasak egység dózisokként, és minden egység előre meghatározott mennyiségű aktív hatóanyagot tartalmaz, amelyet úgy számoltak ki, hogy a szükséges gyógyászati hordozóval együtt adva előidézze a kívánt terápiás hatást. Ilyen dózisegység formák a tabletták (ezen belül a osztott és a bevonatos tabletták), kapszulák, pirulák,



portartalmú tasakok, ostyák, injekciós oldatok vagy szuszpenziók, teáskanálnyi adagok, evőkanálnyi adagok és hasonlóak, és ezek többszörösei.

Orális adagoláshoz a találmány szerinti gyógyászati készítmények lehetnek szilárd dózisformák, így például tabletták (lenyelhető és rágható formák), kapszulák vagy zselékapszulák, amelyeket hagyományos eljárásokkal állítunk elő gyógyászatilag elfogadható excipiensek és hordozók, így például kötőanyagok (pl. előgélesztett kukoricakeményítő, polivinilpirrolidon, hidroxipropilmetilcellulóz és hasonlóak), töltőanyagok (pl. laktóz, mikrokristályos cellulóz, kalcium-foszfát és hasonlóak), kenőanyagok (pl. magnézium-sztearát, talkum, szilika és hasonlóak), dezintegráló szerek (pl. burgonyakeményítő, nátrium-keményítő-glikolát és hasonlóak), nedvesítőszer (pl. nátrium-laurilszulfát) és hasonlóak alkalmazásával. Az ilyen tablettákat a technika állása szerint ismert eljárások alkalmazásával bevonattal is elláthatjuk.

Orális adagoláshoz a folyékony készítmények lehetnek pl. oldatok, szirupok vagy szuszpenziók, vagy formulázhatók száraz terméként is, amelyet azután használat előtt vízzel és/vagy más megfelelő folyékony hordozóval kell összekeverni. Az ilyen folyékony készítményeket hagyományos eljárásokkal állíthatjuk elő, adott esetben más gyógyászatilag elfogadható adalékanyagok, így például szuszpendáló szerek (pl. szorbitol szirup, metilcellulóz, hidroxipropilmetilcellulóz vagy hidrogénezett étkezési zsírok), emulgeáló szerek (pl. lecitin vagy gumiarábikum), nemvizes hordozók (pl. mandulaolaj, olajos észterek vagy etil-alkohol), édesítők, ízesítők, maszkírozó szerek és tartósítószer (pl. metil- vagy propil-*p*-hidroxibenzoátok vagy szorbinsav) felhasználásával.

A találmány szerinti gyógyászati készítményekben alkalmazható gyógyászatilag elfogadható édesítők előnyösen tartalmaznak legalább egy intenzív édesítő anyagot, így például aszpartámot, aceszulfám-káliumot, nátrium-ciklamátot, alitámot, egy dihidrokalkon édesítő

tőt, monellint, szteviozid szukralózt (4,1',6'-triklór-4,1',6'-tridezoxi-galaktoszacharóz) vagy előnyösen szacharint, nátrium- vagy kalcium-szacharint, és adott esetben legalább egy édesítő anyagot, így például szorbitolt, mannitolt, fruktózt, szacharózt, maltózt, izomalátát, 5 glükózt, hidrogénezett glükózszirupot, xilitolt, karamellt vagy mézet. Az intenzív édesítő anyagokat célszerűen alacsony koncentrációban alkalmazzuk. A nátrium-szacharin esetében például az alkalmazott koncentráció körülbelül 0,04 és 0,1 vegyes% között mozog a végtermékben. Az édesítő anyag hatásosan alkalmazható nagyobb, körülbe- 10 lül 10-35 vegyes%-os, előnyösen körülbelül 10-15 vegyes%-os koncentrációban is.

A gyógyászatilag elfogadható ízesítők, amelyek el tudják fedni a keserű összetevők ízét az alacsony dózisú készítményekben, előnyösen gyümölcsaromák, így például meggy-, málna-, feketeribiszke- 15 vagy eperaroma. Két aroma kombinálásával nagyon jó eredményeket lehet elérni. A magas dózisú készítményekben, erősebb gyógyászatilag elfogadható ízesítőkre lehet szükség, így például "Caramel Chocolate", "Mint Cool", vagy "Fantasy" aromára, vagy hasonlókra.

Az egyes aromák körülbelül 0,05-1 vegyes% arányban lehetnek 20 jelen a végtermékben. Az erős ízesítők kombinációit is előnyösen alkalmazhatjuk. Előnyösen olyan ízesítőt alkalmazunk, amelyiknek a készítményre jellemző körülmények között nem változik meg vagy tűnik el az íze és/vagy a színe.

A találmány szerinti bifenilkarboxamid vegyületek formulázha- 25 tók injekciók, célszerűen intravénás, intramuszkuláris vagy szubkután injekció, például bólusz injekció vagy folyamatos intravénás infúzió útján történő parenterális adagoláshoz is. Az injekciós készítmények is kisserelhetők egységdózis formában, pl. ampullákban vagy többdózisos üvegekben, és hozzáadott tartósítószer tartalmaznak. Megfelelő formák például az olajos vagy vizes hordozóban 30 elkészített szuszpenziók, az oldatok vagy az emulziók, amelyek olyan formulázó szereket tartalmazhatnak, mint például izotonizáló szerek,

szuszpendáló szerek, stabilizátorok és/vagy diszpergáló szerek. Az aktív hatóanyag emellett por alakban is formulázható, amelyet azután használat előtt egy megfelelő hordozóval, pl. steril pirogénmentes vízzel kell összekeverni.

5 A találmány szerinti bifenilkarboxamid vegyületek rektális készítmények, így például kúpok vagy retenciós irrigátorok formájában is formulázhatók, amelyek pl. hagyományos kúpalapanyagokat, így például kakaóvaját és/vagy más glicerideket tartalmazhatnak.

A találmány szerinti bifenilkarboxamid vegyületek alkalmazha-  
10 tók más gyógyászati szerekkel együtt is, és a találmány szerinti gyógyászati készítmények különösen tartalmazhatnak még legalább egy kiegészítő lipidcsökkentő szert, így úgynevezett kombinált lipidcsökkentő terápiát alkalmazhatunk. A kiegészítő lipidcsökkentő szer lehet például a hiperlipidémia kezelésében hagyományosan al-  
15 kalmazott ismert hatóanyag, így pl. egy epesavlekötő gyanta, egy fibrinsav-származék vagy nikotinsav, ahogy azt a leírás bevezető részében már említettük.

Megfelelő kiegészítő lipidcsökkentő szerek még az egyéb koleszterinbioszintézis-inhibitorok és a koleszterinfelszívódás-inhi-  
20 bitorok, különösen a HMG-CoA-reduktáz inhibitorok és a HMG-CoA-szintáz inhibitorok, a HMG-CoA-reduktáz génexpressziójának inhibitorai, a CETP-inhibitorok, az ACAT-inhibitorok, a szkvalén-szintetáz inhibitorai és hasonlóak.

Bármely HMG-CoA-reduktáz inhibitor alkalmazható második  
25 vegyületként a találmány kombinált terápiás szempontjában. A leírás szerinti értelemben a "HMG-CoA-reduktáz inhibitor" egyébirányú megjelölés hiányában olyan vegyületet jelent, ami gátolja a hidroximetilglutaril-koenzim-A mevalonsavvá történő biológiai átalakulását, amit a HMG-CoA-reduktáz enzim katalizál. Technikában jártas szak-  
30 ember standard vizsgálati eljárási eljárások segítségével könnyen meg tudja határozni az ilyen gátlást [ld. például *Methods of Enzymology* 71, 455-509 (1981)]. A megfelelő vegyületekre példákat

pl. a 4,231,938 számú egyesült államokbeli szabadalom (többek között lovasztatin), a 4,444,784 számú egyesült államokbeli szabadalom (többek között szimvasztatin), a 4,739,073 számú egyesült államokbeli szabadalom (többek között fluvasztatin), a 4,346,227 számú  
 5 egyesült államokbeli szabadalom (többek között pravasztatin), az EP-A-491,226 számú irat (többek között rivasztatin) és a 4,647,576 számú egyesült államokbeli szabadalom (többek között atorvasztatin) ismertet.

Bármely HMG-CoA-szintáz inhibitor alkalmazható inhibitor  
 10 alkalmazható második vegyületként a találmány kombinált terápiás szempontjában. A leírás szerinti értelemben a "HMG-CoA-szintáz inhibitor" egyébirányú megjelölés hiányában olyan vegyületet jelent, ami gátolja a hidroximetilglutaril-koenzim-A acetil-koenzim-A-ból és acetoacetyl-koenzim-A-ból történő bioszintézisét, amit a HMG-  
 15 -CoA-szintáz enzim katalizál. Technikában jártas szakember standard vizsgálati eljárási eljárások segítségével könnyen meg tudja határozni az ilyen gátlást [ld. például *Methods of Enzymology* 110, 19-26 (1985)]. A megfelelő vegyületekre példákat pl. a béta-laktám származékokkal kapcsolatos 5,120,729 számú egyesült államokbeli szabada-  
 20 lom, a spiro-lakton származékokkal kapcsolatos 5,064,856 számú egyesült államokbeli szabadalom és az oxetán vegyületekkel kapcsolatos 4,847,271 számú egyesült államokbeli szabadalom ismertet.

A HMG-CoA-reduktáz génexpressziójának bármely inhibitora alkalmazható második vegyületként a találmány kombinált terápiás  
 25 szempontjában. Ezek a szerek lehetnek HMG-CoA-reduktáz transzkripció inhibitorok, amelyek blokkolják a DNS transzkripcióját vagy lehetnek transzláció inhibitorok, amelyek megakadályozzák az rnrNS HMG-CoA-reduktáz fehérjébe történő átíródását. Az ilyen inhibitorok vagy közvetlenül befolyásolják a transzkripciót vagy a transzlá-  
 30 ciót, vagy a koleszterinbioszintézis-kaszád egy vagy több enzimének hatására biológiai úton olyan vegyületekké alakulhatnak át, amelyek rendelkeznek a fenti tulajdonságokkal, vagy olyan anyagcseretermé-

kek felszaporodását okozhatják, amelyek rendelkeznek a fenti aktivitásokkal. Technikában jártas szakember standard vizsgálati eljárási eljárások segítségével könnyen meg tudja határozni az ilyen szabályozást [ld. például *Methods of Enzymology* 110, 9-19 (1985)]. A megfelelő vegyületekre példákat pl. az 5,041,432 számú egyesült államokbeli szabadalom és E. I. Mercer [*Prog. Lip. Res.* 32, 357-416 (1993)] ismertet.

Bármely CETP-inhibitor alkalmazható második vegyületként a találmány kombinált terápiás szempontjában. A leírás szerinti értelemben a "CETP-inhibitor" egyébirányú megjelölés hiányában olyan vegyületet jelent, ami gátolja a különböző koleszteril-észterek és trigliceridek a koleszteril-észter transzfer fehérje (CETP) általi transzportját a HDL-ből az LDL-be és a VLDL-be. A megfelelő vegyületekre példákat pl. az 5,512,548 számú egyesült államokbeli szabadalom, a *J. Antibiot.* 49(8), 815-816 (1996) és a *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 6, 1951-1954 (1996) ismertet.

Bármely ACAT-inhibitor alkalmazható második vegyületként a találmány kombinált terápiás szempontjában. A leírás szerinti értelemben a "ACAT-inhibitor" egyébirányú megjelölés hiányában olyan vegyületet jelent, ami gátolja az étkezési koleszterinnek az acil-CoA: koleszterin-aciltranszferáz enzim általi intracelluláris észteresítését. Technikában jártas szakember standard vizsgálati eljárási eljárások segítségével könnyen meg tudja határozni az ilyen gátlást [ld. például Heider és mtsai., *Journal of Lipid Research* 24, 1127 (1983)]. A megfelelő vegyületekre példákat pl. az 5,510,379 számú egyesült államokbeli szabadalom, a WO 96/26948 számú irat és WO 96/10559 számú irat ismertet.

Bármely szkvalén-szintetáz inhibitor alkalmazható második vegyületként a találmány kombinált terápiás szempontjában. A leírás szerinti értelemben a "szkvalén-szintetáz inhibitor" egyébirányú megjelölés hiányában olyan vegyületet jelent, ami gátolja két farnezilpirofoszfát molekula szkvalénné kondenzálódását, amit a

szkvalén-szintetáz enzim katalizál. Technikában jártas szakember standard vizsgálati eljárási eljárások segítségével könnyen meg tudja határozni az ilyen gátlást [ld. például *Methods of Enzymology* 110, 359-373 (1985)]. A megfelelő vegyületekre példákat pl. az EP-A-  
 5 -0,567,026, az EP-A0,645,378 és az EP-A-0,645,377 számú irat ismertet.

A hiperlipidémia kezelésében jártas szakember az itt bemutatott vizsgálati eredmények alapján könnyen meg tudja határozni a találmány szerinti bifenilkarboxamid vegyületek terápiásan hatásos mennyiségét. A terápiásan hatásos dózis általánosságban körülbelül 0,001  
 10 mg/testtömeg-kg és körülbelül 5 mg/testtömeg-kg között, még előnyösebben körülbelül 0,01 mg/testtömeg-kg és körülbelül 0,5 mg/testtömeg-kg között mozog. A terápiásan hatásos dózist célszerű lehet a nap során megfelelő időközönként két vagy több részdózis  
 15 formájában beadni. A részdózisok formulázhatók egységdózis formákban, például úgy, hogy mindegyik egységdózis körülbelül 0,1 mg és körülbelül 350 mg közötti, még előnyösebben körülbelül 1 mg és körülbelül 200 mg közötti mennyiséget tartalmazzon az aktív hatóanyagból.

20 Az adagolás pontos dózisa és gyakorisága az alkalmazott (I) általános képletű bifenilkarboxamid vegyülettől, a kezelt betegségtől, a kezelt betegség súlyosságától, a beteg életkorától, testsúlyától és általában fizikai állapotától, továbbá a beteg által szedett egyéb gyógyszerektől (ezen belül az említett kiegészítő lipidcsökkentő szerektől)  
 25 től) függ, ahogy az technikában jártas szakember számára jól ismert. A hatásos napi mennyiség a kezelt beteg reakciójától és/vagy a találmány szerinti bifenilkarboxamid vegyületeket felíró orvos értékelésétől függően csökkenthető vagy növelhető is. A hatásos napi mennyiségre megadott tartományok tehát csak irányadó.

### Kísérleti rész

Az alábbiakban ismertetésre kerülő eljárásokban a következő rövidítéseket alkalmazzuk: ACN = acetonitril; THF = tetrahidrofurán; DCM = diklórmetán; DIPA = diizopropiléter; DMF = N,N-dimetilformamid; PyBOP jelentése (T-4)-hexafluorfoszfát<sup>(1-)</sup>-(1-hidroxi-1H-benzotriazoláto-O)tri-1-pirrolidinil-foszfor<sup>(1+)</sup>komplex; DIPEA jelentése diizopropil-etil-amin.

Néhány (I) általános képletű vegyület abszolút sztereokémiai konfigurációját kísérletileg nem határoztuk meg. Ezekben az esetekben az elsőként elválasztott sztereoizomert A-val, a második esetben elválasztottat B-vel jelöljük, és a sztereokémiai konfigurációra nézve további információkat nem adunk meg.

#### A. Intermedierek szintézise

##### A.1. példa

a) 0,3 mol 4-[4-(fenilmetil)-1-piperidinil]-benzolamin és 0,36 ml trietil-amin 1500 ml DCM-ben előkészített elegyét szobahőmérsékleten 15 percen át keverjük. Ehhez 30 perc alatt cseppenként 0,36 mol 4'-(trifluormetil)-[1,1'-bifenil]-2-karbonil-kloridot adunk. Az elegyet szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük, és kétszer vízzel, majd telített nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves fázist elválasztjuk, szárítjuk, szűrjük, és az oldószert lepároljuk. A maradékot 800 ml DIPE-ben keverjük. A kicsapódott anyagot leszűrjük, kétszer DIPE-val mossuk és vákuumban 50°C-on szárítjuk, így kapjuk az N-[4-(4-fenilmetil)-1-piperidinil]fenil]-4'-(trifluormetil)-[1,1'-bifenil]-2-karboxamidot (1. intermedier; olvadáspont: 180°C).

b) 0,19 mol 1. intermedier 600 ml metanolban és 600 ml THF-ben előállított elegyét egy éjszakán át palládium-szénen (10%; 3 g) hidrogénezzük. 1 ekvivalens hidrogén felvétele után a katalizátort kiszűrjük és a szűrletet bepároljuk. A maradékot DIPE-vel kezeljük. A csapadékot leszűrjük és vízben feloldjuk. Az elegyet nátrium-karbonáttal meglúgosítjuk és DCM-mel extraháljuk. A szerves fázist

elválasztjuk, szárítjuk, szűrjük és az oldószert bepároljuk. A maradékot DIPE-vel kezeljük. A csapadékot leszűrjük és megszáritjuk, így kapjuk az N-[4-(1-piperinil)fenil]-4'-(trifluormetil)-[1,1'-bifenil]-2-karboxamidot (2. intermedier).

5 c) 0,007 mol 2. intermedier és 0,007 mol nátrium-karbonát, valamint 50 ml DMF elegyét keverjük. Ehhez cseppenként 0,007 mol metil-2-bróm-2-fenilacetátot adunk. Az elegyet 4 órán át keverjük. Az oldószert eltávolítjuk. A maradékot DCM-mel feloldjuk. A szerves fázist elválasztjuk, mossuk, szárítjuk, szűrjük és az oldószert lepároljuk. A maradékot 2-propanolban felvesszük. A kicsapódott  
10 anyagot leszűrjük és szárítjuk, így 3,34 g metil- $\alpha$ -fenil-4-[4-[ [4'-(trifluormetil)[1,1'-bifenil]-2-il] karbonil] amino] fenil]-1-piperazinacetátot kapunk (3. intermedier).

d) 0,19 mol 3. intermedier és 100 ml 36%-os sósav oldatát 5  
15 órán át refluxáltatjuk, majd egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A csapadékot leszűrjük és 2-propanolban felvesszük, ezek után szűrjük majd szárítjuk, így 5 g  $\alpha$ -fenil-4-[4-[ [4'-(trifluormetil)[1,1'-bifenil]-2-il] karbonil] amino] fenil]-1-piperazinecetsav-monohidrokloridot kapunk (4. intermedier).

## 20 A.2. példa

a) 0,1 mol metil-2-bróm-2-fenilacetátot adunk 0,1 mol 4-(1-piperazinil)benzonitril és 90,15 ml nátrium-karbonát, valamint 250 ml DMF elegyéhez cseppenként, és a kapott elegyet szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet egy éjszakán át keverjük. Az oldószert  
25 ezután lepároljuk. A maradékot DCM-ben feloldjuk, mossuk, szárítjuk, szűrjük és az oldószert lepároljuk. A maradékot DIPE-ben felvesszük, leszűrjük és megszáritjuk, így 26,5 g 1-piperazinecetsav, 4-(4-cianofenil)- $\alpha$ -fenil-, metil-észtert kapunk (5. intermedier).

b) 0,079 mol 5. intermedier metanolos oldatát 600 ml ammóniával  
30 telítjük és 14°C-on 1 g Raney-nikkel katalizátorral egy éjszakán át hidrogénezzük. 2 ekvivalens hidrogén felvétele után a katalizátort

leszűrjük és a szűrletet bepároljuk. A maradékot 2-propanolban feloldjuk. Az elegyet HCl/2-propanol eleggyel megsavanyítjuk és ezután egy éjszakán át keverjük. A kicsapódott anyagot leszűrjük és megszá-  
 5 -rítjuk, így 26,7 g 1-piperazinecetsav, 4-[4-(aminometil)fenil]- $\alpha$ -  
 -fenil-, metil-észter-hidroklorid (1:3) 2-propanolátot (1:1) (6. inter-  
 medier) kapunk.

c) 0,024 mol 6. intermedier 250 ml THF-ben és 50 ml trietil-  
 -aminban előkészített oldatát keverjük. Ehhez 0,026 mol 4'-(trifluor-  
 metil)-[1,1'-bifenil]-2-karbonil-kloridot adunk cseppenként. Az ele-  
 10 gyet egy éjszakán át keverjük. Az oldószert lepároljuk. A maradékot  
 oszlopkromatográfiával szilikagélen tisztítjuk (eluens: diklór-  
 metán/metanol = 99:1). A tiszta frakciókat összegyűjtjük és az oldó-  
 szert lepároljuk. A maradékot DIPE-ben felvesszük. A kicsapódott  
 anyagot leszűrjük és megszá-  
 15 -rítjuk, így 7,7 g 1-piperazinecetsav,  $\alpha$ -  
 -fenil-4-[4-[ [ [ 4'-(trifluormetil)[1,1'-bifenil]-2-il] karbonil] ami-  
 no] metil] fenil]-, metil-észtert kapunk (7. intermedier).

d) 0,012 ml 7. intermedier 100 ml 36%-os sósavban előkészített  
 oldatát egy éjszakán át refluxáltatjuk, ezután lehűtjük, dekantáljuk és  
 a maradékot metanolban feloldjuk. Az oldószert lepároljuk. A mara-  
 20 dékot DIPE-vel felvesszük, leszűrjük és megszá-  
 rítjuk, így 6,2 g 1-pi-  
 perazinecetsav,  $\alpha$ -fenil-4-[4-[ [ [ 4'-(trifluormetil)[1,1'-bifenil]-2-  
 -il]-karbonil]-amino] metil] fenil]-hidrokloridot (1:1) kapunk (8.  
 intermedier).

### A.3. példa

a) 0,09 mol 4'-(trifluormetil)-[1,1'-bifenil]-2-karbonsav, vala-  
 25 mint 500 ml DCM és 5 ml DMF oldatát keverjük. Ehhez cseppenként  
 0,09 mol etándioil-dikloridot adunk. Az elegyet 1 órán át keverjük,  
 így kapjuk az (A) keveréket. 0,046 mol 4-[1-(fenilmetil)-4-piperi-  
 dinil]-benzamin 500 ml DCM-ben és 20 ml trietil-aminban elkészí-  
 30 tett oldatát jégfürdőben keverjük. Ehhez cseppenként hozzáadjuk az  
 (A) elegyet. Az elegyet egy éjszakán át refluxáltatjuk, ezután lehűt-

jük és vízzel mossuk. A szerves fázist elválasztjuk, szárítjuk, szűrjük és az oldószert lepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiával szilikagélen tisztítjuk (eluens: diklórmetán/metil-alkohol = 98:2). A tiszta frakciókat összegyűjtjük és az oldószert lepároljuk. A maradékot DIPE-ben felvesszük. A kicsapódott anyagot leszűrjük és szárítjuk, így 5,6 g N-[4-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]fenil]-4'-(trifluor-  
5 metil)-[1,1'-bifenil]-2-karboxamidot kapunk (9. intermedier; olvadáspont: 134°C).

b) 0,025 mol 9. intermedier 250 ml metanolban elkészített oldatát 50°C-on 2 g 10%-os palládium szénen egy éjszakán át hidrogénezzük. 1 ekvivalens hidrogén felvétele után a katalizátort leszűrjük és a szűrletet bepároljuk. A maradékot DIPE-vel felvesszük. A kicsapódott anyagot leszűrjük és megszáritjuk, így 7,7 g N-[4-(4-piperidinil)fenil]-4'-(trifluormetil)-[1,1'-bifenil]-2-karboxamidot kapunk  
15 (10. intermedier).

c) 0,007 mol 10. intermedier és 0,007 mol nátrium-karbonát 50 ml DMF-ben előkészített elegyét szobahőmérsékleten keverjük. Ehhez cseppenként 0,007 mol metil-2-bróm-2-fenilacetátot adunk. Az elegyet 3 órán át keverjük. Az oldószert lepároljuk. A maradékot hexánnal kezeljük, leszűrjük és megszáritjuk, így 3,37 g metil- $\alpha$ -  
20 -fenil-4-[4-[ [4'-(trifluormetil)[1,1'-bifenil]-2-il] karbonil] amino]fenil]-1-piperidinacetátot kapunk (11. intermedier; olvadáspont: 138°C).

d) 0,012 mol 11. intermedier és 100 ml 36%-os sósav elegyét 6  
25 órán át keverés közben refluxáltatjuk, majd szobahőmérsékleten egy éjszakán át keverjük. A kicsapódott anyagot leszűrjük és 2-propanolban felvesszük. A csapadékot leszűrjük és megszáritjuk, így 6,2 g  $\alpha$ -fenil-4-[4-[ [4'-(trifluormetil)[1,1'-bifenil]-2-il] karbonil] amino]fenil]-1-piperidin-ecetsav-monohidrokloridot kapunk (12. inter-  
30 medier).

**A.4. példa**

0,12 mol 4-[4-(fenilmetil)-1-piperazinil]-benzamin 300 ml THF-ben és 50 ml trietil-aminban elkészített elegyét keverjük. Ehhez cseppenként 0,12 mol [1,1'-bifenil]-2-karbonil-kloridot adunk. Az elegyet egy éjszakán át keverjük. Az oldószert lepároljuk. A maradé-  
 5 kot DCM-ben feloldjuk. A szerves fázist elválasztjuk, mossuk, szá-  
 rítjuk, szűrjük és az oldószert lepároljuk. A maradékot DIPE/2-pro-  
 panol elegyben felvesszük. A kicsapódott anyagot leszűrjük és meg-  
 szárítjuk, így 46,5 g N-[4-[4-(fenilmetil)-1-piperazinil]fenil]-  
 10 -[1,1'-bifenil]-2-karboxamidot kapunk (13. intermedier; olvadás-  
 pont: 162°C).

b) 0,1 mol 13. intermedier 500 ml metanolban előállított oldatát 10 g 10%-os palládium szé-  
 15 nen 2 órán át hidrogénezzük. 1 ekvivalens hidrogén felvétele után a katalizátort leszűrjük és a szűrletet bepárol-  
 juk. A maradékot 2-propanolban felvesszük. A csapadékot leszűrjük és megszá-  
 rítjuk, így 29 g N-[4-(1-piperazinil)fenil]-[1,1'-bifenil]-  
 -2-karboxamidot kapunk (14. intermedier; olvadáspon: 176°C).

**A.5. példa**

a) 0,05 mol  $\alpha$ -fenil-4-piperidinacetonitril-monohidroklorid, 0,06  
 20 mol 1-fluor-4-nitrobenzol és 0,15 mol kálium-karbonát 200 ml DMF-  
 -ben előkészített elegyét 50°C-on 4 órán át keverjük, lehűtjük, vízbe  
 öntjük és DCM-mel extraháljuk. A szerves fázist elválasztjuk, vízzel  
 mossuk, szárítjuk, szűrjük és az oldószert lepároljuk. A maradékot  
 DIPE-ből kristályosítjuk. A kicsapódott anyagot leszűrjük és megszá-  
 25 rítjuk, így 10,7 g ( $\pm$ )-1-(4-nitrofenil)- $\alpha$ -fenil-4-piperidinacetonitrilt  
 kapunk (15. intermedier; olvadáspon: 118°C).

b) 0,036 mol 15. intermedier 100 ml 48%-os HBr-ben előkészí-  
 tett oldatát 3 órán át keverés közben refluxáltatjuk, ezután lehűtjük,  
 vízbe öntjük és kétszer DCM-mel extraháljuk. A szerves fázist elvá-  
 30 lasztjuk, vízzel mossuk, szárítjuk, szűrjük és az oldószert bepárol-  
 juk. A maradékot 2-propanollal felvesszük. A csapadékot leszűrjük

és megszárítjuk, így 9,5 g ( $\pm$ )-1-(4-nitrofenil)- $\alpha$ -fenil-4-piperidin-ecetsavat kapunk (16. intermedier, olvadáspont: 216°C).

c) 0,01 mol tionil-kloridot adunk 0,0029 mol 16. intermedier és 10 ml DCM oldatához. Az oldatot egy éjszakán át keverjük, és az oldószert ezután lepároljuk. A maradékot 10 ml DCM-ben feloldjuk. 5 Ezután 10 ml metanolt adunk hozzá. Az elegyet 4 órán át állni hagyjuk, majd nátrium-hidrogén-karbonát-oldatba öntjük és DCM-mel extraháljuk. A szerves fázist elválasztjuk, szárítjuk, szűrjük és az oldószert lepároljuk. A maradékot hexán/DIPE elegyben felvesszük. A 10 csapadékot leszűrjük és megszárítjuk, így 0,9 g ( $\pm$ )-metil-1-(4-nitrofenil)- $\alpha$ -fenil-4-piperidinacetátot kapunk (17. intermedier; olvadáspont: 124°C).

d) 0,0022 mol 17. intermedier 100 ml metanolban elkészített elegyét 0,1 g 10%-os palládium szénen 50°C-on hidrogénezzük 0,1 15 ml 4%-os tiofén oldat jelenlétében. 3 ekvivalens hidrogén felvétele után a katalizátort leszűrjük és a szűrletet bepároljuk. A maradékot hexánban felvesszük. A csapadékot leszűrjük és megszárítjuk, így 0,7 g ( $\pm$ )-metil-1-(4-aminofenil)- $\alpha$ -fenil-4-piperidinacetátot kapunk (18. intermedier; olvadáspont: 125°C).

e) 0,02 mol 2-(4-terc-butilfenil)benzoesav és 0,04 mol tionil- 20 -klorid, valamint 5 csepp DMF és 50 ml DCM oldatát keverés közben 1 órán át refluxáltatjuk. Az oldószert lepároljuk, és 2x50 ml DCM-et adunk hozzá, és az oldószert újra lepároljuk. A maradékot 50 ml DCM-mel feloldjuk és 0,02 mol 18. intermedier, 0,04 mol DIPEA és 25 50 ml DCM oldatához adjuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 4 órán át keverjük. A maradékot oszlopkromatográfiával szilikagélen tisztítjuk (eluens: diklórmetán/metanol = 99,5:0,5). A termék frakciókat összegyűjtjük és az oldószert lepároljuk. A maradékot 2-propanolban és DIPE-ben feloldjuk és 1:1 arányú hidrokloridsóvá alakítjuk 30 HCl/2-propanol eleggyel. A maradékot leszűrjük és megszárítjuk, így 8,7 g 4-piperidinecetsav, 1-[4-[[[4'-(1,1-dimetiletil)[1,1'-bifenil]-

-2-il] karbonil] amino] fenil]- $\alpha$ -fenil-, metil-észter-hidroklorid (1:1) 2-propanolátot (1:1) kapunk (19. intermedier).

f) 0,0097 mol 19. intermedier és 30 ml koncentrált sósav és 40 ml dioxán oldatát keverés közben 5 órán át refluxáltatjuk, majd le-  
5 hűtjük. A csapadékot leszűrjük, vízzel és kis mennyiségű 2-propa-  
nollal mossuk, majd megszáritjuk, így 5 g 4-piperidinecetsav, 1-[4-  
-[ [4'-(1,1-dimetiletil) [1,1'-bifenil]-2-il] karbonil] amino] fenil]-  
- $\alpha$ -fenil-hidrokloridot (1:1) kapunk (20. intermedier).

#### A.6. példa

10 a) 0,5 ml DMF-et adunk 0,077 mol 2-bifenilkarbonsav 250 ml  
DCM-ben előkészített oldatához. Ehhez 0,154 mol tionil-kloridot  
adunk. A reakcióelegyet kevertetjük és 1 órán át refluxáltatjuk. Az  
oldószert lepároljuk és 2x100 ml DCM-mel együtt lepároljuk. A ma-  
radékot 100 ml DCM-ben feloldjuk, így kapjuk az (A) oldatot.

15 0,077 mol 18. intermedier és 0,154 ml DIPEA elegyét 400 ml  
DCM-mel együtt keverjük. Ehhez hozzáadjuk az (A) oldatot. Az ele-  
gyet szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük és vízzel mossuk. A  
szerves fázist elválasztjuk, szárítjuk, szűrjük és az oldószert lepá-  
20 roljuk, így 44 g 4-piperidinecetsav, 1-[4-([1,1'-bifenil]-2-ilkarbo-  
nil)amino] fenil]- $\alpha$ -fenil-, metil-észtert (21. intermedier) kapunk.

b) 0,013 mol 21. intermedier 200 ml 36%-os sósavban és 150 ml  
dioxánban előállított elegyét keverjük és egy éjszakán át  
refluxáltatjuk. A reakcióelegyet lehűtjük és 300 ml vizet adunk hoz-  
zá. Az elegyét 1 órán át keverjük és leszűrjük. A maradékot DCM-  
25 -ben és metil-alkoholban feloldjuk és az oldószert lepároljuk. A ma-  
radékot DIPE-ben és 2-propanolban felvesszük, így 3,5 g 4-piperi-  
dinecetsav, 1-[4-([1,1'-bifenil]-2-ilkarbonil)amino] fenil]- $\alpha$ -fenil-  
-hidrokloridot (1:1) kapunk (22. intermedier).

#### A.7. példa

30 a) 3,6 ml tionil-kloridot adunk 0,025 mol 4'-(trifluormetil)-  
-[1,1'-bifenil]-2-karbonsav, 1 ml DMF és 100 ml DCM tiszta oldatá-

hoz. Az elegyet keverjük és 1 órán át refluxáltatjuk. Az oldószert lepároljuk. 50 ml DCM-et adunk hozzá, majd az elegyet bepároljuk. A maradékot 50 ml DCM-ben feloldjuk és az oldatot cseppenként 0,025 mol 18. intermedier, 150 ml DCM és 0,049 mol DIPEA oldatához adjuk. A reakcióelegyet 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Vízet adunk az elegyhez, és kétszer extraháljuk. Az elválasztott szerves fázist szárítjuk, szűrjük és az oldószert lepároljuk. A maradékot DIPE-ben keverjük, leszűrjük, szárítjuk és 2-propanolból kristályosítjuk (150 ml; azután 300 ml). Az elegyet 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A csapadékot leszűrjük, 2-propanollal mossuk és megszáritjuk, így 8,58 g metil- $\alpha$ -fenil-1-[4-[ [4'-(trifluormetil) [1,1'-bifenil]-2-il] karbonil] amino] fenil]-4-piperidinacetátot kapunk (23. intermedier).

b) 0,0014 mol 23. intermedier 25 ml koncentrált sósavban és 20 ml dioxánban előállított elegyét 4 órán át refluxáltatjuk és ezután lehűtjük, majd vízbe öntjük. Az elegyet DCM-mel extraháljuk. A szerves fázist elválasztjuk, szárítjuk, szűrjük és az oldószert lepároljuk. A maradékot DIPE-ben felvesszük. A csapadékot leszűrjük és megszáritjuk, így 0,48 g  $\alpha$ -fenil-1-[4-[ [4'-(trifluormetil) [1,1'-bifenil]-2-il] karbonil] amino] fenil]-4-piperidinecetsav-monohidrokloridot kapunk (24. intermedier; olvadáspont: 196°C).

#### A.8. példa

a) A 23. intermediert királis oszlopkromatográfiával Chiralcel OD (1000 Angström, 20  $\mu$ m, Daicel; eluens: hexán/etanol/metanol = 80:13:7) oszlopon enantiomerjeire választjuk el.

Az első frakciót tovább tisztítjuk nagy hatékonyságú folyadék-kromatográfiával RP BDS oszlopon (Hpyerprep C18 (100 Angström, 8  $\mu$ m, eluens: [(0,5% NH<sub>4</sub>OAc vízben)/CH<sub>3</sub>CN = 90:10])/CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>3</sub>CN (0 perc) 30/70/0; (24 perc) 0/100/0; (24,01 perc) 0/0/100; (32 perc) 30/70/0) és 2-propanolból végzett kristályosítással, így kapjuk az (A)- $\alpha$ -fenil-1-[4-[ [4'-(trifluormetil) [1,1'-

-bifenil]-2-il] karbonil] amino] fenil]-4-piperidinacetátot (25. intermedier).

A második frakciót tovább tisztítottuk nagy hatékonyságú folyadék-kromatográfiával RP BDS oszlopon (Hpyerprep C18 (100 Angström, 8 µm; eluens: [(0,5% NH<sub>4</sub>OAc vízben)/CH<sub>3</sub>CN = 90:10])/CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>3</sub>CN (0 perc) 30/70/0; (24 perc) 0/100/0; (24,01 perc) 0/0/100; (32 perc) 30/70/0) és 2-propanolból végzett kristályosítással, így kapjuk a (B)-α-fenil-1-[4-[ [4'-(trifluormetil) [1,1'-bifenil]-2-il] karbonil] amino] fenil]-4-piperidinacetátot (26. intermedier).

b) Az A.7.b. eljárás alkalmazásával a 25. intermediert alakítjuk (A)-α-fenil-1-[4-[ [4'-(trifluormetil) [1,1'-bifenil]-2-il] karbonil] - amino] -fenil]-4-piperidinecetsav-monohidrokloriddá (27. intermedier; olvadáspont: 140°C,  $[\alpha]_D^{20} = +17,06^\circ$  (c = 9,67 mg/5 ml CH<sub>3</sub>OH-ban)).

c) Az A.7.b. eljárás alkalmazásával a 26. intermediert átalakítjuk (B)-α-fenil-1-[4-[ [4'-(trifluormetil)- [1,1'-bifenil]-2-il] karbonil] amino] -fenil]-4-piperidinecetsav-monohidrokloriddá (28. intermedier, olvadáspont: 135°C;  $[\alpha]_D^{20} = -27,10^\circ$  c = 11,07 mg/5 ml CH<sub>3</sub>OH-ban)).

### A.9. példa

a) 0,019 mol 10. intermedier és 0,019 mol nátrium-karbonát 126 ml DMF-ben előkészített oldatát szobahőmérsékleten keverjük. Ehhez cseppenként 0,1907 mol metil-2-bróm-2-fenilacetátot adunk. Az elegyet 3 órán át keverjük. Az oldószert lepároljuk. A maradékot vízben és DCM-ben felvesszük. Az elválasztott szerves fázist megszáritjuk, szűrjük és az oldószert lepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiával szilikagél oszlopon tisztítjuk (eluens: diklórmétán/metil-alkohol = 100:0); 99,5:0,5), és Chiralpak AD oszlopon (eluens: hexán/etanol = 70:30) nagy hatékonyságú folyadék-kromatográfiával enantiomerekre választjuk szét. A kívánt frakciókat összegyűjtjük és

az oldószert lepároljuk, így kapjuk az 1-piperidinecetsav- $\alpha$ -fenil-4-  
 -[4-[ [ [4'-(trifluormetil) [1,1'-bifenil] -2-il] karbonil] ami-  
 no] fenil]-, metil-észtert ( $\alpha^1A$ ) (29. intermediér; olvadáspont:  
 158°C;  $[\alpha]_D^{20} = -28,86^\circ$  (c = 124,95 mg/5 ml CH<sub>3</sub>OH-ban)), 2-propa-  
 5 noltól és 1-piperidinecetsavból végzett kristályosítás után;

$\alpha$ -fenil-4-[4-[ [ [4'-(trifluormetil) [1,1'-bifenil] -2-il] karbonil] -  
 amino] fenil]-, metil-észter ( $\alpha^1B$ ) (30. intermediér; olvadáspont:  
 160°C;  $[\alpha]_D^{20} = +27,69^\circ$  (c = 24,38 mg/5 ml CH<sub>3</sub>OH-ban)) 2-propanol-  
 ból végzett kristályosítás után.

10 b) Az A.7.b. példával analóg módon a 29. intermediert átalakít-  
 juk 1-piperidinecetsav,  $\alpha$ -fenil-4-[4-[ [ [4'-(trifluormetil) [1,1'-bife-  
 nil] -2-il] karbonil] amino] fenil]-, ( $\alpha^1A$ ) vegyületté (31. intermedi-  
 ér, olvadáspont: 180°C,  $[\alpha]_D^{20} = -35,90^\circ$  (c = 25,21 mg/5 ml CH<sub>3</sub>OH-  
 -ban)).

15 c) Az A.7.b. példával a 30. intermediert átalakítjuk 1-piperi-  
 dinecetsav,  $\alpha$ -fenil-4-[4-[ [ [4'-(trifluormetil) [1,1'-bifenil] -2-il] -  
 karbonil] amino] fenil]-, ( $\alpha^1B$ ) vegyületté (32. intermediér, olva-  
 dáspon: 135°C,  $[\alpha]_D^{20} = +35,30^\circ$  (c = 23,94 mg/5 ml CH<sub>3</sub>OH-ban)).

#### A.10. példa

20 a) 0,019 mol 2. intermediér és 0,019 mol nátrium-karbonát, va-  
 lamint 125 ml DMF-elegyét keverjük. Ehhez cseppenként 0,019 ml  
 metil-2-bróm-2-fenilacetátot adunk. Az elegyet szobahőmérsékleten 3  
 órán át keverjük. Az oldószert bepároljuk. A maradékot DCM-ben  
 keverjük és vízzel mossuk. Az elválasztott szerves fázist megszárit-  
 25 jük, szűrjük, és az oldószert lepároljuk. A maradékot DIPE-ben ke-  
 verjük. A kicsapódott anyagot leszűrjük, megszáritjuk és elválasztjuk  
 nagy hatékonyságú folyadékkromatográfiával Chiralcel OD oszlopon  
 (eluens: hexán/EtOH = 70:30) enantiomereire. A kívánt frakciókat  
 összegyűjtjük és az oldószert lepároljuk, így kapjuk az 1-pipera-  
 30 zincetsav,  $\alpha$ -fenil-4-[4-[ [ [4'-(trifluormetil) [1,1'-bifenil] -2-il] -



karbonil] amino] fenil] -, metil-észtert ( $\alpha^1A$ ) (33. intermediér) 2-propanolból végzett kristályosítás után, és

az 1-piperazinecetsav,  $\alpha$ -fenil-4-[4-[ [4'-(trifluormetil) [1,1'-bifenil] -2-il] karbonil] amino] fenil] -, metil-észtert ( $\alpha^1B$ ) (34. intermediér) 2-propanolból végzett kristályosítás után.

b) Az A.7.b. példával analóg módon a 33. intermediert átalakítjuk 1-piperazinecetsav- $\alpha$ -fenil-4-[4-[ [4'-(trifluormetil) [1,1'-bifenil] -2-il] karbonil] amino] fenil] - ( $\alpha^1A$ ) vegyületté (35. intermediér, olvadáspont:  $230^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{20} = +60,15^\circ$  (c = 24,52 mg/5 ml  $\text{CH}_3\text{OH}$ -ban)).

c) Az A.7.b. példával analóg módon a 34. intermediert átalakítjuk 1-piperazinecetsav- $\alpha$ -fenil-4-[4-[ [4'-(trifluormetil) [1,1'-bifenil] -2-il] karbonil] amino] fenil] - ( $\alpha^1B$ ) vegyületté (36. intermediér, olvadáspont:  $232^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{20} = -66,37^\circ$  (c = 26,52 mg/5 ml  $\text{CH}_3\text{OH}$ -ban)).

#### A.11. példa

a) 0,1 mol metil-2-bróm-2-fenilacetátot adunk cseppenként 0,07 mol 14. intermediér, 13 g nátrium-karbonát és 300 ml DMF oldatához. Az elegyet egy éjszakán át keverjük. Az oldószert lepároljuk. A maradékot metanolból kristályosítjuk. A kicsapódott anyagot leszűrjük és megszáritjuk, így 30,2 g metil-4-[4-([1,1'-bifenil]-2-ilkarbonil)amino] fenil] - $\alpha$ -fenil-1-piperazinacetátot kapunk (37. intermediér; olvadáspont:  $125^\circ\text{C}$ ).

b) 0,053 mol 37. intermediér 300 ml 36%-os sósavban előállított oldatát 2 napon át refluxáltatjuk, lehütjük, szűrjük és szárítjuk. A maradékot 2-propanonban felvesszük. A kicsapódott anyagot leszűrjük és megszáritjuk, így 21,5 g  $\alpha$ -fenil-4-[4-([1,1'-bifenil]-2-ilkarbonil)amino] fenil] -1-piperazinecetsav-hidroklorid (1:2) 2-propanolátot (1:1) kapunk (38. intermediér).

**A.12. példa**

a) 0,25 mol 2-bifenilkarbonsavat feloldunk 500 ml DCM-ben és 0,5 ml DMF-ben. Ehhez cseppenként 0,51 mol tionil-kloridot adunk. Az elegyet keverjük és 1 órán át nitrogénáram alatt refluxáltatjuk. Az oldószert lepároljuk. 500 ml DCM-et adunk hozzá két alkalommal. Az oldószert kétszer lepároljuk. A maradékot 200 ml DCM-mel feloldjuk, ezután cseppenként 0°C-on 0,25 mol 4-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]-benzolamin, 0,75 ml N-(1-metiletil)-2-propánamin és 800 ml DCM oldatát adjuk hozzá. Az elegyet szobahőmérsékletre hozzuk, majd szobahőmérsékleten nitrogénáram alatt egy éjszakán át keverjük. Az elegyet három alkalommal 800 ml vízzel mossuk. A szerves fázist elválasztjuk, szárítjuk, szűrjük, és az oldószert lepároljuk, így 125 g [1,1'-bifenil]-2-karboxamid, N-[4-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]fenil]-t kapunk (39. intermedier).

b) 0,145 mol 39. intermedier 500 ml metanolban előállított oldatát 3 g 10%-os palládium szénen 50°C-on egy hétvégén át hidrogénezzük. 1 ekvivalens hidrogén felvétele után a katalizátort leszűrjük és a szűrletet bepároljuk. A maradékot DIPE-vel kezeljük. A kicsapódott anyagot leszűrjük és megszáritjuk, így 49 g [1,1'-bifenil]-2-karboxamid, N-[4-(4-piperidinil)-fenil]-t kapunk (40. intermedier).

c) 0,0084 mol 40. intermedier, 0,01 mol nátrium-karbonát és 150 ml DMF elegyét keverjük. Ehhez cseppenként 0,01 mol metil-2-bróm-2-fenilacetátot adunk. Az elegyet egy éjszakán át keverjük. Az oldószert lepároljuk. A maradékot DCM-ben feloldjuk. A szerves fázist elválasztjuk, mossuk, szárítjuk, szűrjük és az oldószert lepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiával szilikagél oszlopon (eluens: 100% DCM) tisztítjuk. A tiszta frakciókat összegyűjtjük és az oldószert lepároljuk. A maradékot DIPE-ben felvesszük. A maradékot leszűrjük és megszáritjuk, így 2,79 g 1-piperidinecetsav-4-[4-([1,1'-bifenil]-2-ilkarbonil)amino]fenil]- $\alpha$ -fenil-, metil-észtert kapunk (41. intermedier).

d) 0,003 ml 41. intermedier 25 ml 36%-os sósavban és 10 ml dioxánban előállított oldatát egy éjszakán át refluxáltatjuk. Az oldószert lepároljuk. A maradékot DIPE-ben és 2-propanolban felvesszük, majd ACN-ből újra kristályosítjuk. A kicsapódott anyagot leszűrjük, száritjuk és nagy hatékonyságú oszlopkromatográfián RP BDS C18 oszlopon (eluens: (0,5% NH<sub>4</sub>OAc vízben/CH<sub>3</sub>CN 90:10)/ MeOH/CH<sub>3</sub>CN = 75:25:0; 0:50:50; 0:0:100). A tiszta frakciókat összegyűjtjük és az oldószert lepároljuk. A maradékot DIPE-ben felvesszük, így 0,5 g 1-piperidinecetsav, 4-[4-[[[1,1'-bifenil]-2-ilkarbonil)amino] fenil]- $\alpha$ -fenil-t (42. intermedier) kapunk.

Ezzel analóg módon állítjuk elő az ecetsav-[[fenil[1-[4-[[[4'-(trifluormetil)[1,1'-bifenil]-2-il] karbonil] amino] fenil]-4-piperidinil] acetil] amino]-vegyületet (45. intermedier) a (18) vegyület fentiekben leírt hidrolízisével.

Az ecetsav, [[fenil[4-[4-[[[4'-(trifluormetil)[1,1'-bifenil]-2-il] karbonil]-amino]-fenil]-1-piperazinil] acetil]-amino]-vegyületet (46. intermedier) analóg módon állítjuk elő a (12) vegyület fentiekben leírt hidrolízisével.

### A.13. példa

0,2 mol 2-hidroxiacetát 100 ml THF-ben előállított elegyét jégfürdőn keverjük. Ehhez cseppenként 0,132 mol 2-klór-2-fenilacetil-kloridot adunk. Az elegyet egy éjszakán át keverjük, vízbe öntjük és ezután még 20 percig keverjük. Az elegyet DIPE-vel extraháljuk. A szerves fázist elválasztjuk, száritjuk, szűrjük és az oldószert lepároljuk, így 30 g benzolecetsav,  $\alpha$ -klór-, 2-metoxi-2-oxoetil-észtert kapunk (43. intermedier).

### A.14. példa

0,1 mol  $\alpha$ -brómfenilecetsav és 0,1 mol tionil-klorid 100 ml DCM-ben és 5 csepp DMF-ben előállított oldatát 1 órán át refluxáltatjuk. Az oldószert lepároljuk. Három alkalommal 100 ml DCM-et adunk hozzá. Az oldószert lepároljuk. A maradékot 100 ml

DCM-ben feloldjuk. Az elegyet jégen lehűtjük. Ezután 0,1 mol metil-  
 -glicinát-hidrokloridot adunk hozzá. Az elegyet szobahőmérsékleten  
 2 órán át keverjük. Ezután telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot  
 adunk hozzá. Az elegyet szobahőmérsékleten egy hétvégén át kever-  
 5 jük. A szerves fázist elválasztjuk, szárítjuk, szűrjük és az oldószert  
 lepároljuk. A maradékot DIPE-ben felvesszük. A kicsapódott anyagot  
 leszűrjük és szárítjuk, így 17,8 g ecetsav-[(brómfenilacetil)amino]-,  
 metil-észtert kapunk (44. intermedier).

**A.15. példa**

10 a) 0,23 mol 1-benzil-4-(p-brómfenil)-4-piperidinol-hidroklorid,  
 2 g  $\text{Cu}_2\text{O}$  és 500 ml  $\text{NH}_4\text{OH}$  elegyét  $180^\circ\text{C}$ -on 12 órán át keverjük.  
 Az elegyet lehűtjük, DCM-mel extraháljuk és vízzel mossuk. A szer-  
 ves fázist megszáritjuk, és az oldószert lepároljuk, így 60 g 4-  
 -[1,2,3,6-tetrahidro-1-(fenilmetil)-4-piridinil]benzolamint kapunk  
 15 (47. intermedier).

b) 0,12 ml 4'-(trifluormetil)-[1,1'-bifenil]-2-karbonil-kloridot  
 adunk cseppenként 0,095 mol 47. intermedier, 300 ml DCM és 50 ml  
 trietil-amin elegyéhez. Az elegyet egy éjszakán át keverjük, vízbe  
 öntjük és 30 percen át keverjük. A szerves fázist elválasztjuk, mos-  
 20 suk, szárítjuk, szűrjük, és az oldószert lepároljuk. A maradékot  
 DIPE-ben felvesszük. A kicsapódott anyagot leszűrjük és megszárit-  
 juk, így kapjuk az N-[4-[1,2,3,6-tetrahidro-1-(fenilmetil)-4-piridi-  
 nil]fenil]-4'-(trifluormetil)-[1,1'-bifenil]-2-karboxamidot (48. in-  
 termedier).

25 c) 0,078 mol 1-klóretil-klórformiátot adunk cseppenként 0,039  
 mol 48. intermedier és 500 ml 1,2-diklóretán elegyéhez. Az elegyet  
 30 percen át keverjük, majd egy éjszakán át refluxáltatjuk. Az oldó-  
 szert lepároljuk. Ezután 500 ml metanolt adunk hozzá. Az elegyet  
 keverjük és egy éjszakán át refluxáltatjuk. Az oldószert lepároljuk. A  
 30 maradékot DIPE-ben felvesszük. A kicsapódott anyagot leszűrjük és  
 megszáritjuk, így 20,8 g N-[4-(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)fenil]-

-4'-(trifluormetil)-[1,1'-bifenil]-2-karboxamidot kapunk (49. intermedier).

**A.16. példa**

a) 0,13 ml  $\alpha$ -fenil-1-(fenilmetil)-4-piperidinecetsav-hidrobromid (1:1) 300 ml DCM-mel előállított elegyét kevertetjük. Ezután 0,15 ml tionil-kloridot adunk hozzá. A reakcióelegyet keverjük és 1 órán át refluxáltatjuk. Ezután további 0,15 ml tionil-kloridot adunk hozzá, és a reakcióelegyet keverjük és refluxáltatjuk addig, amíg az teljesen feloldódik (mintegy 3 óra). Az oldószert lepároljuk. A maradékot 200 ml DCM-mel felvesszük. Ezután 50 ml metanolt adunk hozzá. Az elegyet 1 órán át keverjük, nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal semlegesítjük. Az elválasztott szerves fázist megszáritjuk, szűrjük és az oldószert lepároljuk. A maradékot metil-alkohol/DIPE elegyben feloldjuk és sósav/2-propanol eleggyel a hidrokloridsóvá (1:1) alakítjuk. A képződött csapadékot leszűrjük, szárítjuk és nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal visszaalakítjuk a szabad bázis formává, majd Chiralcel OJ oszlopon (eluens: metanol) enantiomerjeire választjuk. A kívánt frakciókat összegyűjtjük és az oldószert lepároljuk. Minden egyes frakciót metanol/DIPE elegyben felvesszünk és sósav/2-propanol eleggyel a megfelelő hidrokloridsóvá alakítunk, így 16,9 g (A)- $\alpha$ -fenil-1-(fenilmetil)-4-piperidinecetsav-metil-észter-hidrokloridot (1:1) kapunk (50. intermedier; olvadáspont: 189-190,0°C) és 12,2 g (B)- $\alpha$ -fenil-1-(fenilmetil)-4-piperidinecetsav-metil-észter-hidrokloridot (1:1) (51. intermedier; olvadáspont: 192,3-193°C) kapunk.

b) 0,047 mol 50. intermedier 250 ml metanolban előállított elegyét 2 g 10%-os palládium szénen szobahőmérsékleten hidrogénezük. 1 ekvivalens hidrogén felvétele után a katalizátort leszűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A maradékot 2-propanolban felvesszük, leszűrjük és szárítjuk, így 11,5 g terméket kapunk (kitermelés: 90%). A

szűrletet bepároljuk, így 1,1 g (A)- $\alpha$ -fenil-4-piperidinecetsav-metil-  
-észter-hidrokloridot (1:1) (52. intermedier) kapunk.

c) 0,046 mol 52. intermedier, 0,05 mol 1-fluor-4-nitrobenzol és  
0,15 mol nátrium-hidrogén-karbonát 100 ml dimetil-formamidban  
5 előállított elegyét 4 órán át 50°C-on keverjük, majd lehűtjük és vizet  
adunk hozzá. Ezt az elegyet diklórometánnal extraháljuk. Az egyesí-  
tett szerves fázisokat vízzel mossuk, szárítjuk, szűrjük és az oldó-  
szert lepároljuk. A maradékot DIPE/hexán elegyben felvesszük, le-  
szűrjük és megszáritjuk, így 14 g (86%) (A)-1-(4-nitrofenil)- $\alpha$ -fenil-  
10 -4-piperidinecetsav-metil-észtert kapunk (53. intermedier; olvadás-  
pont: 105,2-105,3°C).

d) 0,025 mol 53. intermedier 100 ml koncentrált sósavban előál-  
lított elegyét 16 órán át refluxáltatjuk, majd lehűtjük, és a kapott  
csapadékot leszűrjük, vízzel háromszor mossuk és megszáritjuk, így  
15 8,77 g (91%) (A)-1-(4-nitrofenil)- $\alpha$ -fenil-4-piperidinecetsav-hidro-  
kloridot (1:1) kapunk (54. intermedier; olvadáspont: 196,4-196,5°C).

e) 0,013 mol 54. intermedier, 0,026 mol glicin-metil-észter-hid-  
roklorid (1:1) (98%), 0,015 mol 1-hidroxibenzotriazol és 0,052 mol  
2,6-dimetilpiridin 100 ml metilén-kloridban előállított oldatát kever-  
20 jük. Ehhez 0,026 mol N,N'-metántetraailbisz-2-propánamint adunk. A  
reakcióelegyet 48 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyet  
vízzel mossuk. Az elválasztott szerves réteget szárítjuk, szűrjük és  
az oldószert lepároljuk. A maradékot 2-propanolban felvesszük. A  
csapadékot leszűrjük és szárítjuk, így 4,37 g (80%) (B)-N-[[1-(4-  
25 -nitrofenil)-4-piperidinil] fenilacetil] glicin-metil-észtert kapunk (55.  
intermedier; olvadáspont: 165,4-165,5°C).

f) 0,01 mol 55. intermedier 250 ml metanolban elkészített olda-  
tát 14°C-on 2 g 10%-os palládium szénen hidrogénezzük 2 ml 4%-os  
tiofén jelenlétében. 3 ekvivalens hidrogén felvétele után a katalizá-  
30 tort leszűrjük és a szűrletet bepároljuk, így 3,81 g (kvantitatív ho-  
zam) (B)-N-[[1-(4-aminofenil)-4-piperidinil] fenilacetil] glicin-

-metil-észtert kapunk (56. intermedier;  $[\alpha]_D^{20} = +31,37^\circ$  (c = 10,20 mg/5 ml DMF-ben).

## B. Vegyületek szintézise

### B.1. példa

5 0,0117 mol 2. intermedier és 0,0141 mol nátrium-karbonát 100 ml DMF-ben előállított oldatát szobahőmérsékleten keverjük. 0,0141 mol 43. intermedier és 80 ml DMF oldatát cseppenként hozzáadjuk. Az elegyet szobahőmérsékleten 20 órán át keverjük. Az oldószert eltávolítjuk. A maradékot 150 ml DCM-ben keverjük. A szerves fázist

10 vízzel mossuk, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk és ismét vízzel mossuk. Az egyesített szerves fázisokat megszáritjuk, szűrjük és az oldószert lepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiával szilikagél oszlopon (eluens: metilén-klorid/metil-alkohol = 99:1) tisztítjuk. A kívánt frakciókat összegyűjtjük és az oldószert

15 lepároljuk. A maradékot 150 ml DIPE-ben keverjük. Az elegyet reflux hőmérsékletre melegítjük és 30 ml 2-propanolt és 5 ml DCM-et adunk hozzá. Az elegyet keverjük és teljes feloldódásig refluxáltatjuk, majd szobahőmérsékletre hozzuk. Az elegyet szobahőmérsékleten 60 órán át keverjük. A csapadékot leszűrjük és vá-

20 kuummal 50°C-on megszáritjuk, így 3,32 g 2-metoxi-2-oxoetil- $\alpha$ -fenil-4-[4-[ [4'-(trifluormetil)[1,1'-bifenil]-2-il] karbonil] amino]fenil]-1-piperazinacetátot kapunk (14. vegyület, olvadáspont: 106°C).

Ezzel analóg módon állítjuk elő a (12) vegyületet (olvadáspont: 25 132°C) a 2. intermedier és 44. intermedier reagáltatásával a fenti módszer szerint.

Ezzel analóg módon állítjuk elő a (13) vegyületet a 14. intermedier és a 44. intermedier reagáltatásával az előző módszer szerint.

Ezzel analóg módon állítjuk elő a (15) vegyületet a 10. intermedier és a 44. intermedier reagáltatásával az előző módszer szerint.

30

Ezzel analóg módon állítjuk elő a (16) vegyületet a 14. intermedier és a 43. intermedier reagáltatásával az előző módszer szerint.

### B.2. példa

0,0041 mol 20. intermedier, 0,008 mol metil-glicinát-hidroklorid és 0,025 mol trietil-amin 50 ml DCM-ben előkészített elegyét keverjük és - 25°C-ra hűtjük. Ehhez 0,005 mol PyBOP-t adunk és a reakcióelegyet 4 órán át - 25°C-on keverjük. Az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. A maradékot oszlopkromatográfiával szilikagél oszlopon (eluens: metilén-klorid/metil-alkohol = 100:0; 99:1) tisztítjuk. A termék frakciókat összegyűjtjük és az oldószert lepároljuk. A maradékot DIPE-ben felvesszük, leszűrjük, 2-propanol/víz (50:50) eleggyel háromszor mossuk és megszárítjuk, így 2,1 g ecetsav,  $[[[1-[4-[[[4'-(1,1-dimetiletil)[1,1'-bifenil]-2-il]karbonil]amino]fenil]-4-piperidinil]fenilacetyl]amino-,$  metil-észter-  
-hidrát (1:1) 2-propanolátot (1:1) kapunk (22. vegyület).

### B.3. példa

0,00072 mol (22) vegyület és 20 ml koncentrált sósav és 30 ml dioxán elegyét keverjük és refluxáltatjuk. Az oldószert lepároljuk és 2-propanolt adunk a maradékhoz, majd az oldószert újra lepároljuk. Az eljárást megismételjük, a reakcióelegyet keverjük és 2 órán át refluxáltatjuk, hűtjük és kétszer DCM-mel extraháljuk. Az elválasztott szerves rétegeket megszárítjuk, az oldószert lepároljuk és a maradékot etil-acetátban felvesszük, leszűrjük és megszárítjuk, így 0,22 g ecetsav,  $[[[1-[4-[[[4'-(1,1-dimetiletil)[1,1'-bifenil]-2-il]karbonil]amino]fenil]-4-piperidinil]fenilacetyl]amino]-hidroklorid$  (1:1) hidrátot (1:1) kapunk (25. vegyület).

A (23) vegyületet analóg módon kapjuk a (15) kiindulási vegyületből a fenti eljárással.

### B.4. példa

0,0034 mol 20. intermedier, 0,07 mol etilamin (2M THF-ben), 0,001 mol N,N-dimetil-4-piridinamin és 0,0034 mol trietil-amin 100

ml DCM-ben előállított oldatát szobahőmérsékleten keverjük. 0,007 mol 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimid-hidrokloridot (EDAP) adunk az elegyhez, és szobahőmérsékleten 6 órán át keverjük, majd vízzel mossuk. Az elválasztott szerves fázist szárítjuk, szűrjük és az oldószert lepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiával szilikagél oszlopon tisztítjuk (eluens: metilén-klorid/metanol; gradiens: 100:0; 99:1 98:2), így 4'-(1,1-dimetiletil)-N-[4-[4-[2-(etilamino)-2-oxo-1-feniletil]-1-piperidinil]fenil]-[1,1'-bifenil]-2-karboxamidot és 4-fluor-N-[4-(1-piperidinil)-fenil]-benzamidot kapunk (24. vegyület).

#### B.5. példa

0,00016 mol 4. intermedier, 0,00032 mol PyBOP és 0,1 ml trietil-amin 5 ml DCM-ben felvett elegyét 30 percen át keverjük. Ehhez 0,00005 mol etanolamint adunk, és a reakcióelegyet 40°C-on egy éjszakán át keverjük. A reakcióelegyet ezután lehűtjük. 2 ml vizet adunk hozzá, és az elegyet 15 percen át keverjük, majd Extrelut™-on átszűrjük és a kívánt vegyületet HPLC-vel izoláljuk, így kapjuk az (1) vegyületet.

#### B.6. példa

0,000079 mol 4. intermedier, 0,00024 mol 1,1'-karbonilbisz-1H-imidazol és 0,00032 mol trietil-amin 5 ml DCM-ben felvett elegyét 30 percen át keverjük. Ezt az oldatot 0,00016 mol (S)-leucin-metil-észter-hidrokloridhoz adjuk. A reakcióelegyet 20 percen át szobahőmérsékleten rázzuk, majd 5 órán át 40°C-on rázzuk. További 0,00008 mol (S)-leucin-metil-észter-hidrokloridot adunk hozzá 1 ml DCM-ben és 5 órán át 40°C-on rázzuk. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni, leszűrjük és a szűrletet összegyűjtjük, majd 2 ml vízzel mossuk. Ezt az elegyet Extrelut™-en átszűrjük, és az Extrelut™ szűrőket 2x3 ml DCM-mel mossuk. A szűrleteket HPLC-vel tisztítjuk (eluens: metilén-klorid/metanol = 90:100). A termék frakciókat összegyűjtjük és az oldószert lepároljuk, így 0,041

g pentánsav-4-metil-2- [ [ fenil [4- [4- [ [ 4'-(trifluormetil) [1,1'-bifenil] -2-il] karbonil] amino] fenil] -1-piperazinil] acetil] amino] -, metil-észtert kapunk (2S) (26. vegyület).

### B.7. példa

5 0,000084 mol 12. intermedier, 0,00034 mol PyBOP és 0,00034 mol trietil-amin 5 ml DCM-ben előállított oldatát 30 percen át szobahőmérsékleten keverjük. Ezt a tiszta oldatot 0,00017 mol (S)-leucin-metil-észter-hidrokloridhoz adjuk. A reakcióelegyet 24 órán át 40°C-on rázzuk. A reakcióelegyet leszűrjük és a szűrlet maradékot egyszer 4 ml DCM-mel mossuk. A szűrlethez 2 ml vizet adunk, és az elegyet 30 percen át keverjük. Az elegyet Extrelut<sup>TM</sup>-en átszűrjük és a szűrőmaradékot 2x3 ml DCM-mel eldörzsöljük. A szűrletet bepároljuk és a maradékot HPLC-vel tisztítjuk (Waters oszlop, Xterra MS C18; eluens: [(0,5% NH<sub>4</sub>OAc H<sub>2</sub>O-ben)/CH<sub>3</sub>CN 10:90:10]/CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>3</sub>CN (0 perc) 75:25:0 (10 perc) 0:50:50 (16 perc), 0:0:100 (18,10-20,00 perc) 75:25:0), így pentánsav-4-metil-2- [ [ fenil [4- [ [ 4'-(trifluormetil) [1,1'-bifenil] -2-il] karbonil] amino] fenil] -1-piperidinil] acetil] amino] -, metil-észtert kapunk (2S) (64. vegyület).

### 20 B8. példa

0,0001 mol etil-2-brómpropionátot adunk 0,000084 mol 12. intermedier és 0,000168 mol tri-n-butil-tiokarbamid (TBTU) 4 ml DIPEA-ban előállított oldatához. A reakcióelegyet 2 órán át 70°C-on rázzuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, leszűrjük és a szűrletet bepároljuk. A maradékot 4 ml DCM-ben feloldjuk, 2 ml vízzel mossuk. Az elegyet Extrelut<sup>TM</sup>-en átszűrjük, és a szűrőmaradékot 2x3 ml DCM-mel mossuk. A szűrletet bepároljuk. A maradékot HPLC-vel tisztítjuk (Waters oszlop, Xterra MS C18; eluens: [(0,5% NH<sub>4</sub>OAc H<sub>2</sub>O-ban)/CH<sub>3</sub>CN 90:10]/CH<sub>3</sub>CN (0 perc) 85:15, (10 perc), 10:90 (16 perc), 0:100 (18,10-20,00 perc) 85:15), így 1-piperidincetsav, α-fenil-4- [4- [ [ 4'-(trifluormetil) [1,1'-bifenil] -2-il] -





egy hétvégén át keverjük. Ezután 2 ml vizet adunk hozzá. Az elegyet 15 percen át keverjük, majd Extrelut™-en átszűrjük és a szerves szűrletet bepároljuk. A maradékot HPLC-vel tisztítjuk. A termék frakciókat összegyűjtjük és az oldószert lepároljuk, így 4-piperidincetsav,  $\alpha$ -fenil-1-[4-[ [4'-(trifluormetil) [1,1'-bifenil]-2-il] karbonil] amino]-fenil]-, 2-metoxi-2-oxoetil-észtert (20. vegyület) kapunk.

### B.12. példa

0,00081 mol (97) vegyület, 15 ml DCM és 5 ml trifluor-ecetsav elegyét szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük. Az oldószert lepároljuk. Ezután DCM-et adunk hozzá és lepároljuk (három alkalommal). A maradékot DIPE-ben keverjük. A csapadékot leszűrjük, szárítjuk és nagy hatékonyságú folyadékkromatográfiával tisztítjuk hyperprep C18 BDS oszlopon (eluens: (0,5% NH<sub>4</sub>OAc H<sub>2</sub>O-ban/CH<sub>3</sub>CN 90:10)/CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>3</sub>CN 45:35:20; 8:47:45; 0:0:100). A kívánt frakciókat összegyűjtjük és az oldószert lepároljuk. A maradékot DIPE-vel keverjük. A csapadékot leszűrjük, DIPE-val mossuk és megszáritjuk, így kapjuk a (143) vegyületet.

### B.13. példa

0,011 mol 4'-(1,1-dimetiletil)-[1,1'-bifenil]-2-karbonsavat 100 ml DCM-ben keverünk. Ehhez 0,022 mol tionil-kloridot adunk. A reakcióelegyhez 3 csepp DMF-et adunk, és 1 órán át refluxáltatjuk. A reakcióelegyet lehűtjük és az oldószert lepároljuk. 100 ml DCM-et adunk hozzá, és az oldószert újra lepároljuk. A maradékot feloldjuk 50 ml DCM-ben, és ehhez az oldathoz 0,0097 mol 56. intermedier és 50 ml DCM oldatát adjuk. Az elegyet keverjük. 50 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk hozzá, és 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A rétegeket elválasztjuk. A szerves fázist megszáritjuk, szűrjük és az oldószert lepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiával szilikagél oszlopon tisztítjuk (eluens: metilén-klorid/metanol = 98:2). A termék frakciókat összegyűjtjük és az ol-

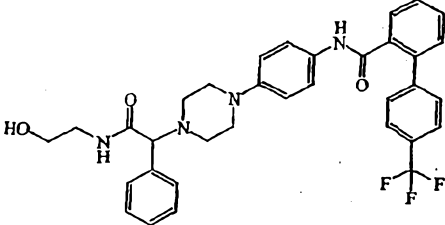
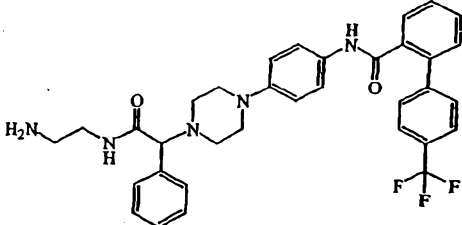
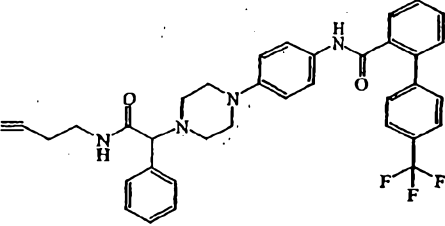
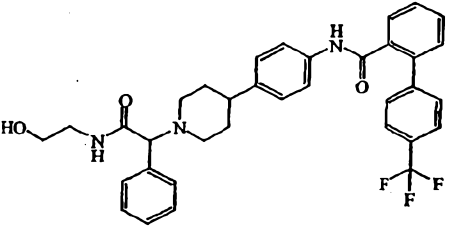
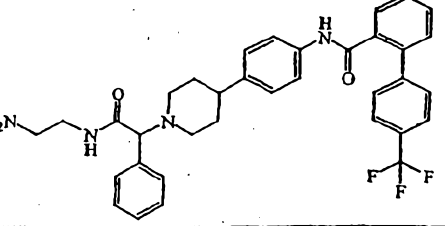
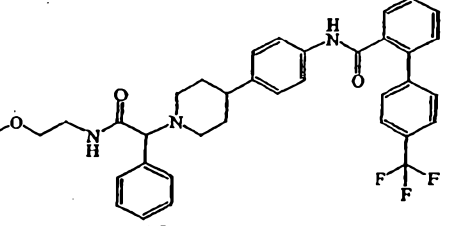
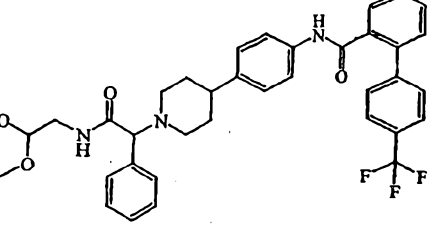
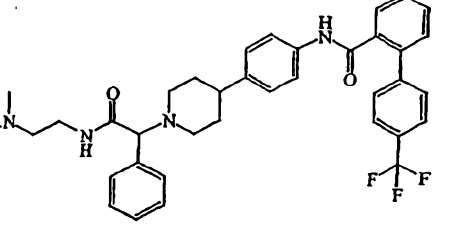
dószert lepároljuk. A maradékot 2-propanol/DIPE elegyből kristályosítjuk, leszűrjük és 50°C-on vákuumban megszárítjuk, így 5,27 g terméket kapunk. Ezt a frakciót megszárítjuk vákuumban 80°C-on egy hétvégén át, így 4,95 g (B)-N-[[1-[4-[[[4'-(1,1-dimetil-  
 5 etil)[1,1'-bifenil]-2-il]karbonil]amino]fenil]-4-piperidinil]fenil-acetil]-glicin-metil-észtert kapunk (145. vegyület; olvadáspont: 119,9-120°C).

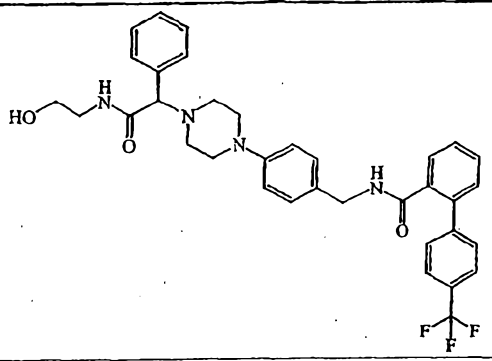
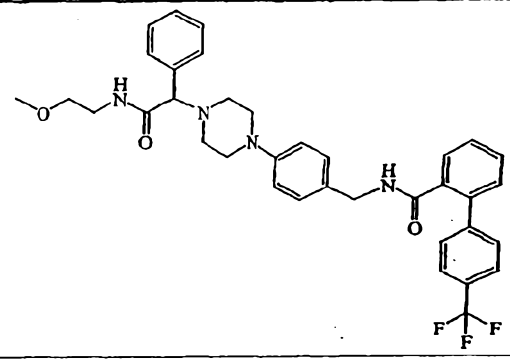
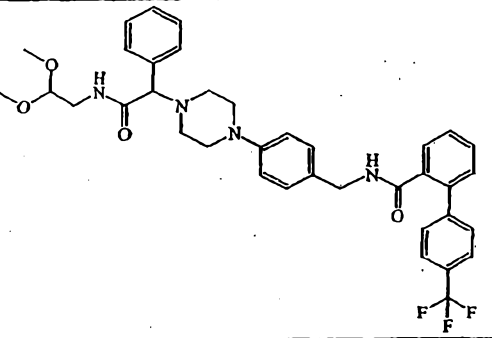
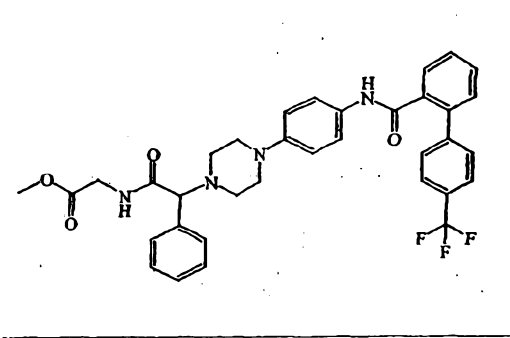
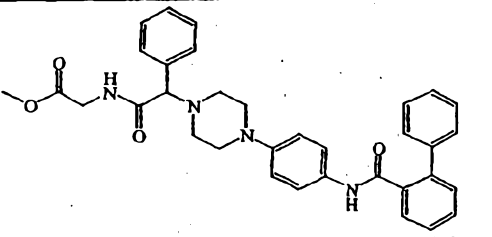
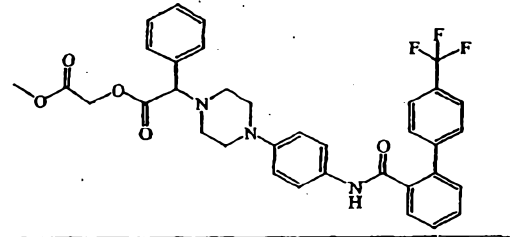
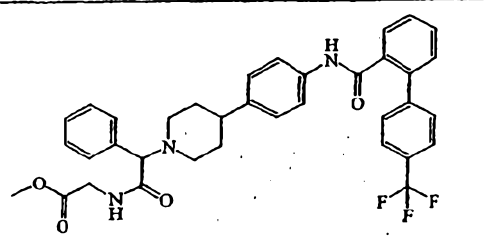
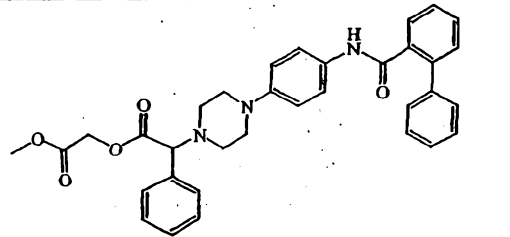
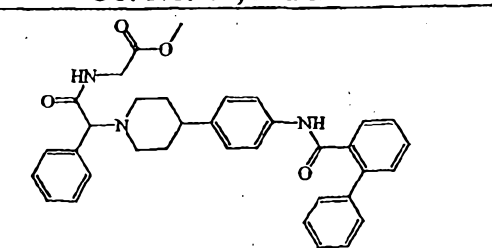
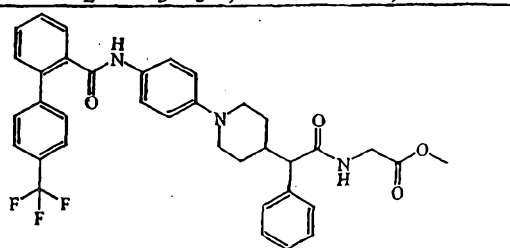
Az alábbi F-1. táblázatban soroljuk fel azokat a vegyületeket, amelyeket a fenti példák szerint állítottunk elő. A táblázatban az  
 10 alábbi rövidítéseket alkalmazzuk:

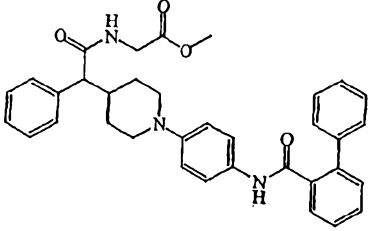
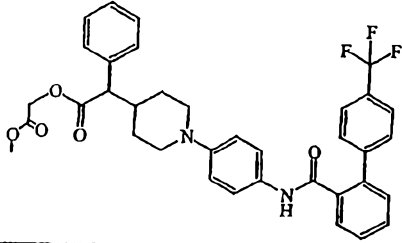
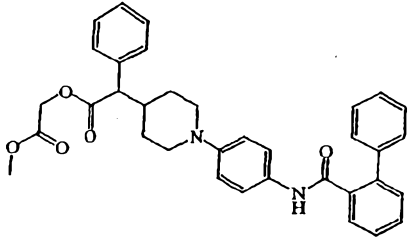
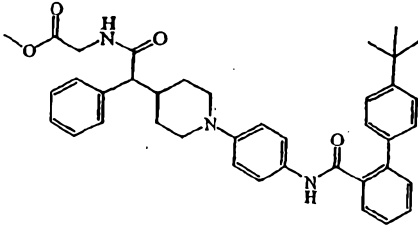
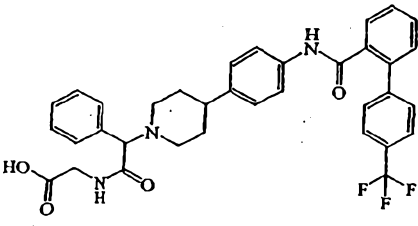
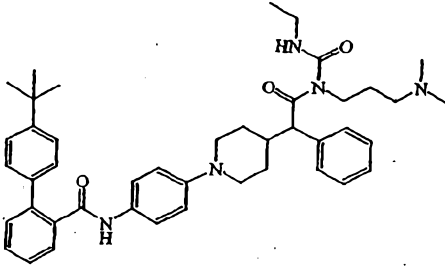
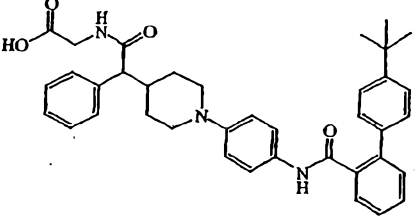
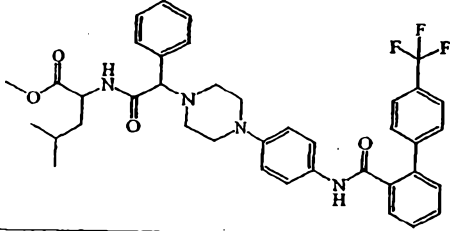
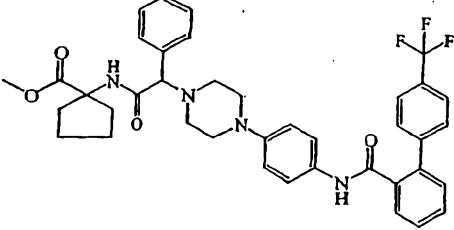
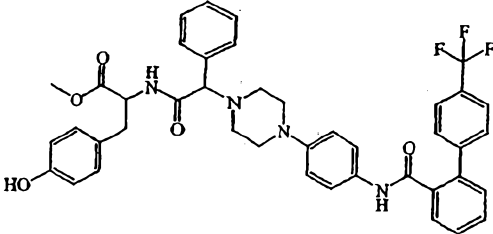
C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O jelentése: 2-propanolátsó

Co. No. jelentése: vegyület száma

Ex. jelentése: példa száma

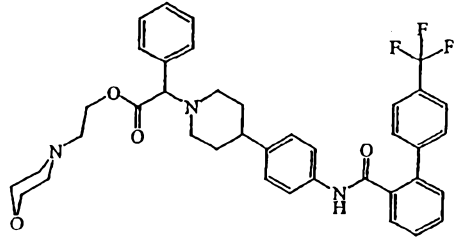
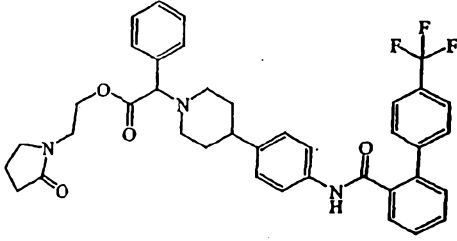
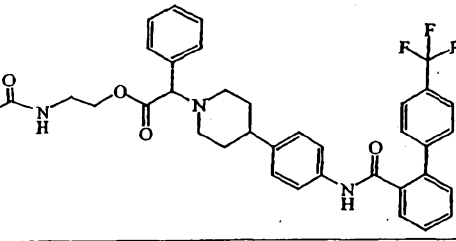
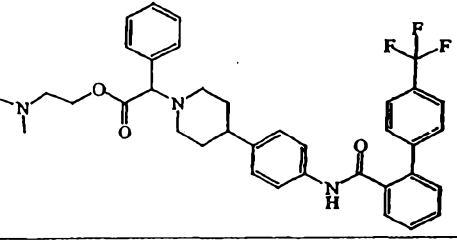
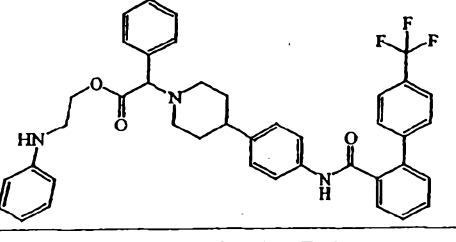
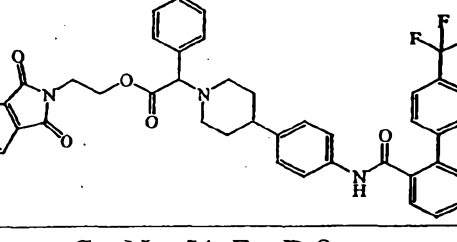
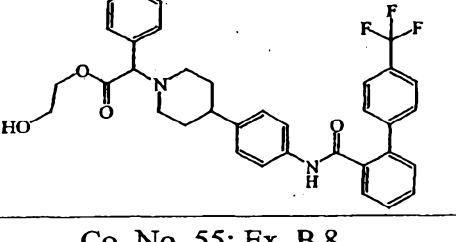
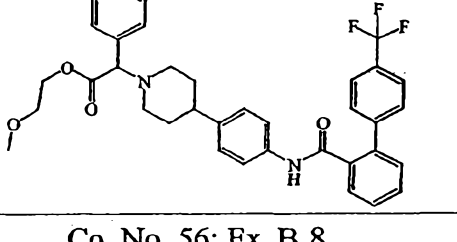
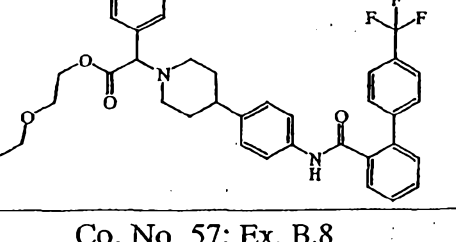
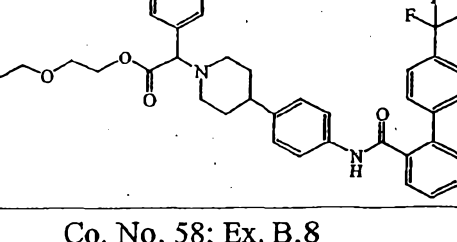
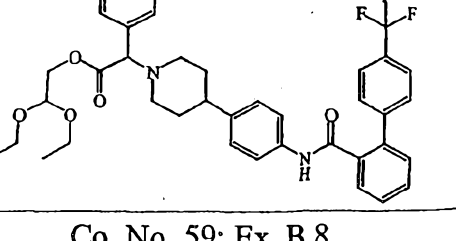
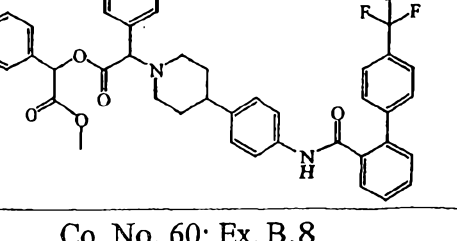
	
<p>Co. No. 1; Ex. B.5</p>	<p>Co. No. 2; Ex. B.5</p>
	
<p>Co. No. 3; Ex. B.5</p>	<p>Co. No. 4; Ex. B.5</p>
	
<p>Co. No. 5; Ex. B.5</p>	<p>; Co. No. 6; Ex. B.5</p>
	
<p>Co. No. 7; Ex. B.5</p>	<p>Co. No. 8; Ex. B.5</p>

	
<p>Co. No. 9; Ex. B.5</p>	<p>Co. No. 10; Ex. B.5</p>
	
<p>Co. No. 11; Ex. B.5</p>	<p>Co. No. 12; Ex. B.1</p>
	
<p>Co. No. 13; Ex. B.1</p>	<p>Co. No. 14; Ex. B.2</p>
	
<p>Co. No. 15; Ex. B.5</p>	<p>.2 HCl .H<sub>2</sub>O .C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O; Co. No. 16; Ex. B.2</p>
	
<p>Co. No. 17; Ex. B.10</p>	<p>Co. No. 18; Ex. B.7</p>

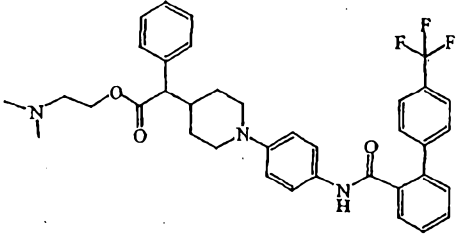
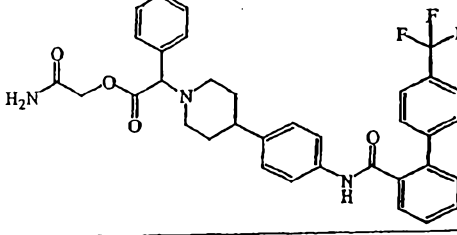
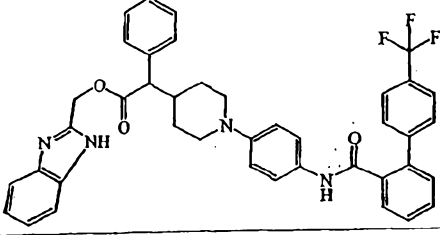
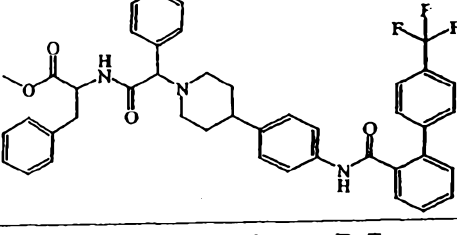
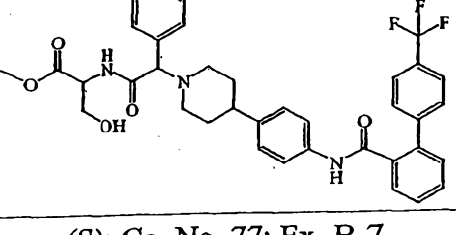
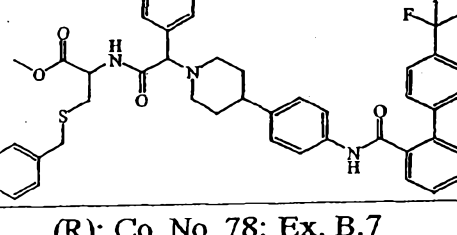
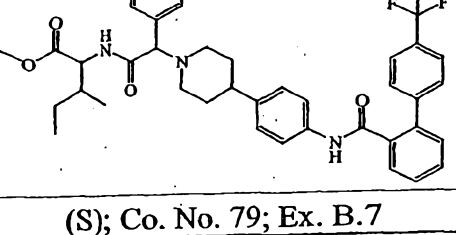
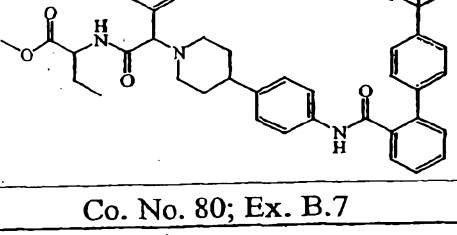
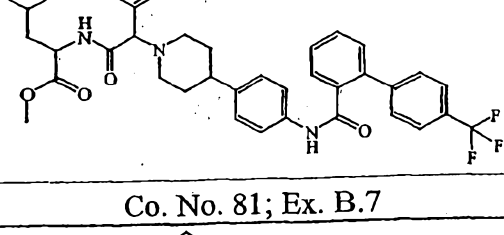
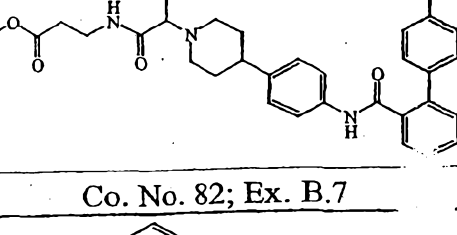
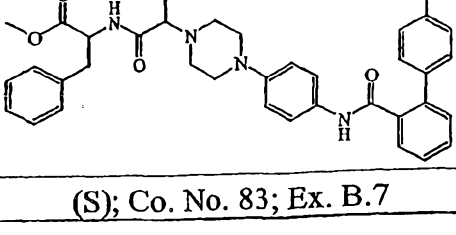
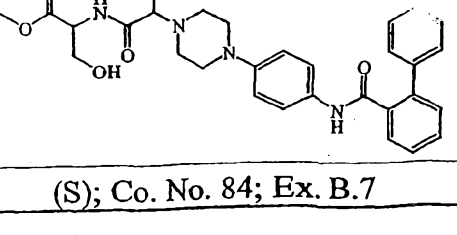
	
<p>Co. No. 19; Ex. B.7</p>	<p>Co. No. 20; Ex. B.11</p>
	
<p>Co. No. 21; Ex. B.11</p>	<p>.H<sub>2</sub>O .C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O; Co. No. 22; Ex. B.2</p>
	
<p>.H<sub>2</sub>O; Co. No. 23; Ex. B.3</p>	<p>Co. No. 24; Ex. B.4</p>
	
<p>.HCl .H<sub>2</sub>O; Co. No. 25; Ex. B.3</p>	<p>(S) Co. No. 26; Ex. B.6</p>
	
<p>Co. No. 27; Ex. B.6</p>	<p>(S); Co. No. 28; Ex. B.6</p>

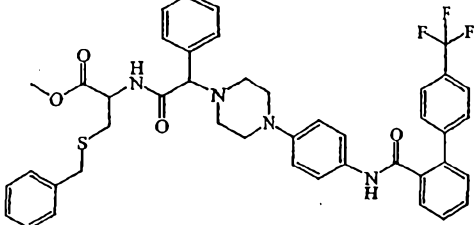
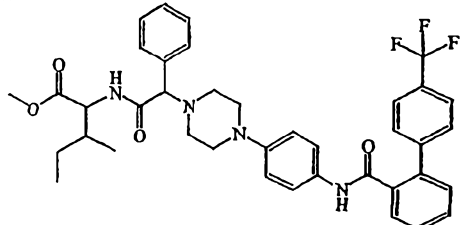
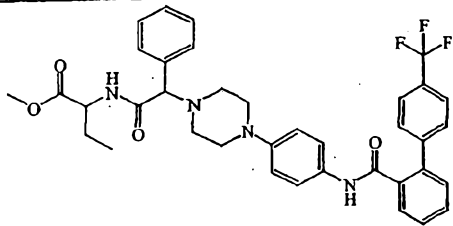
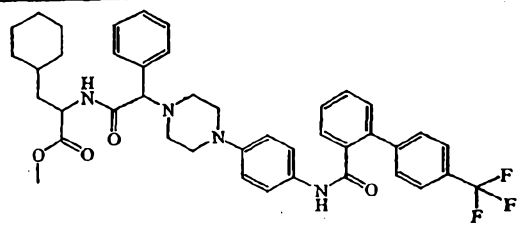
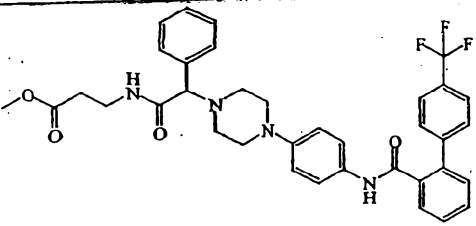
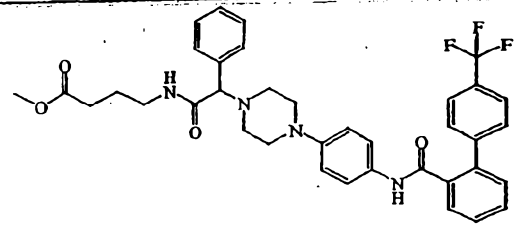
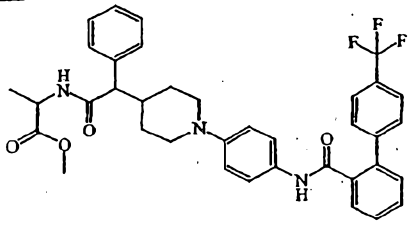
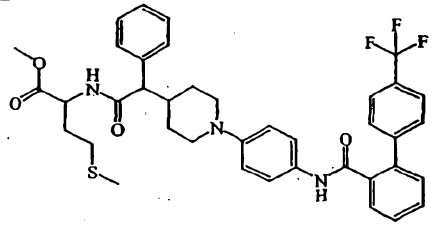
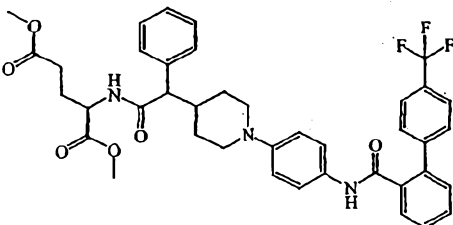
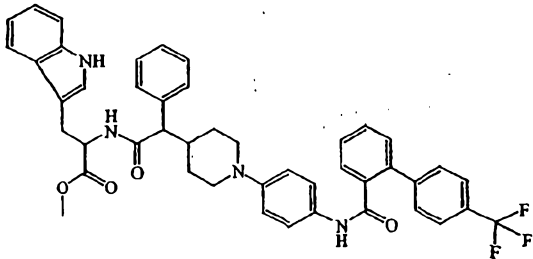
<p>(R); Co. No. 29; Ex. B.6</p>	<p>(S); Co. No. 30; Ex. B.6</p>
<p>Co. No. 31; Ex. B.6</p>	<p>(S); Co. No. 32; Ex. B.6</p>
<p>(S); Co. No. 33; Ex. B.6</p>	<p>Co. No. 34; Ex. B.6</p>
<p>(S); Co. No. 35; Ex. B.6</p>	<p>Co. No. 36; Ex. B.6</p>
<p>Co. No. 37; Ex. B.6</p>	<p>Co. No. 38; Ex. B.6</p>

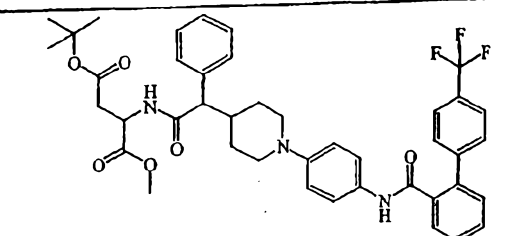
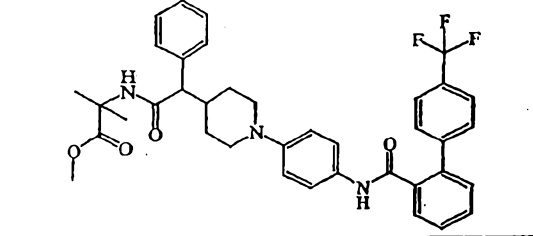
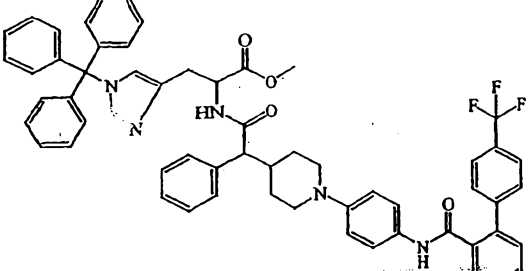
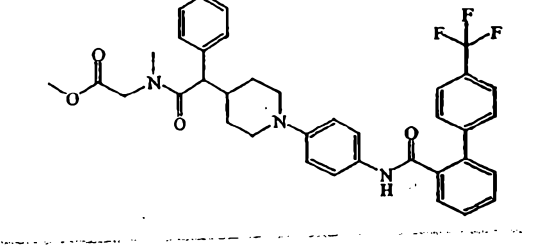
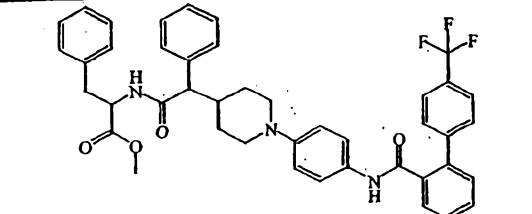
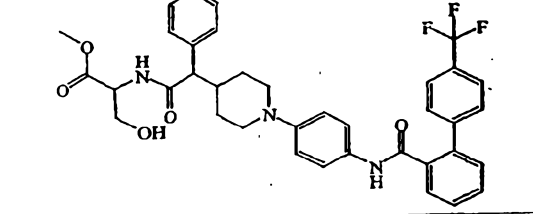
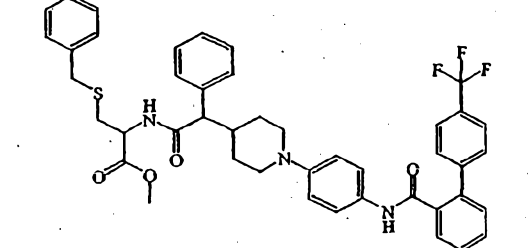
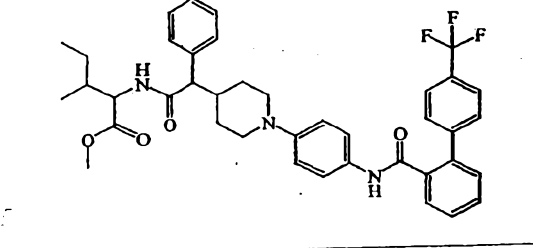
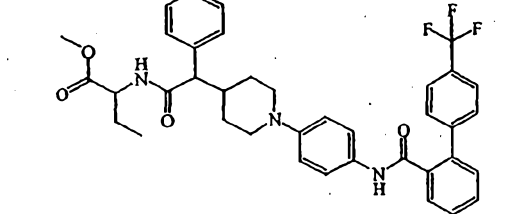
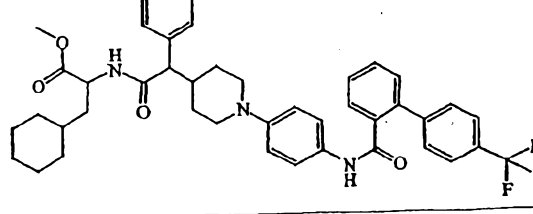
<p>Co. No. 39; Ex. B.6</p>	<p>Co. No. 40; Ex. B.6</p>
<p>Co. No. 41; Ex. B.6</p>	<p>(S); Co. No. 42; Ex. B.7</p>
<p>Co. No. 43; Ex. B.7</p>	<p>Co. No. 44; Ex. B.7</p>
<p>Co. No. 45; Ex. B.7</p>	<p>Co. No. 46; Ex. B.7</p>
<p>Co. No. 47; Ex. B.7</p>	<p>Co. No. 48; Ex. B.8</p>

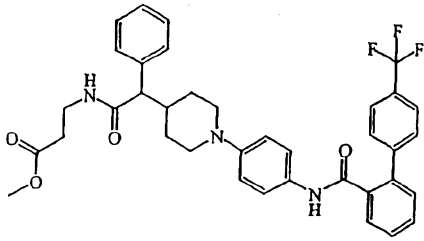
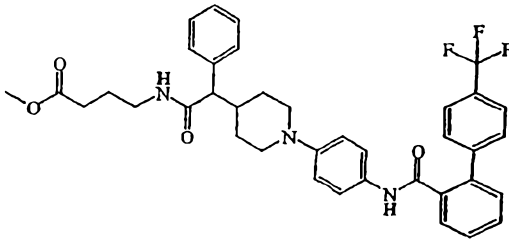
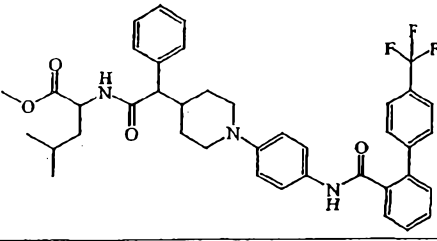
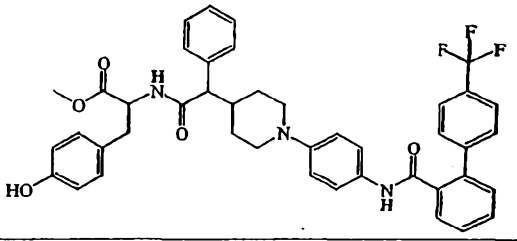
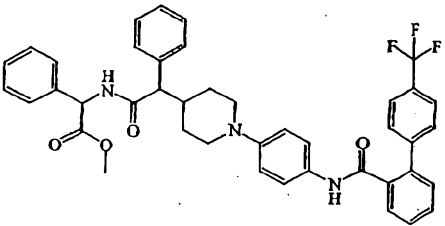
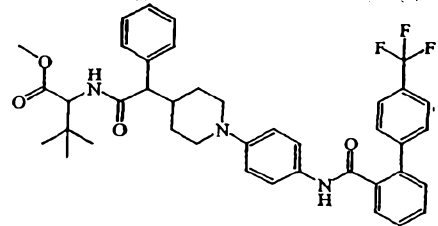
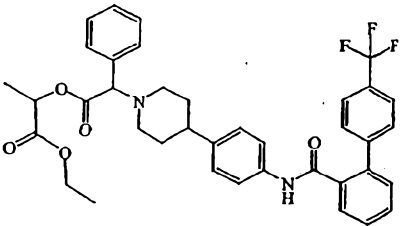
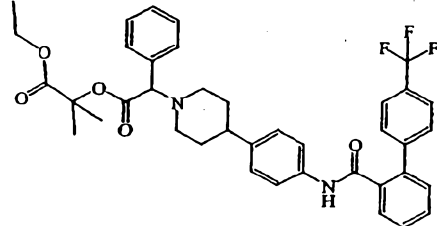
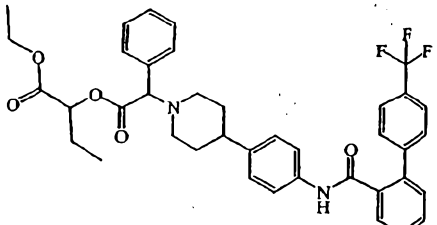
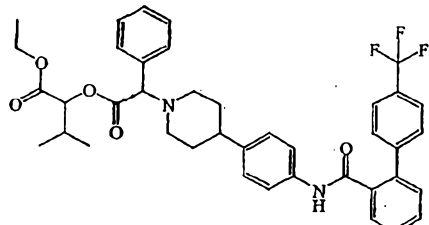
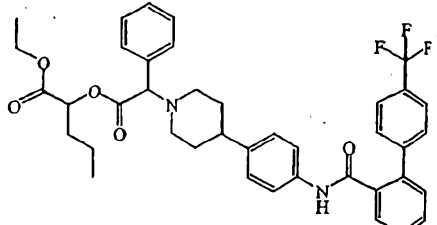
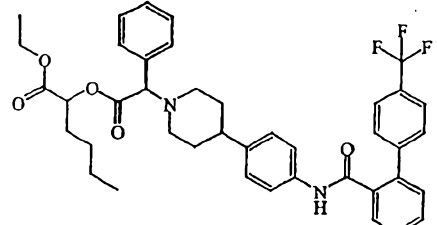
 Co. No. 49; Ex. B.8	 Co. No. 50; Ex. B.8
 Co. No. 51; Ex. B.8	 Co. No. 52; Ex. B.8
 Co. No. 53; Ex. B.8	 Co. No. 54; Ex. B.8
 Co. No. 55; Ex. B.8	 Co. No. 56; Ex. B.8
 Co. No. 57; Ex. B.8	 Co. No. 58; Ex. B.8
 Co. No. 59; Ex. B.8	 Co. No. 60; Ex. B.8

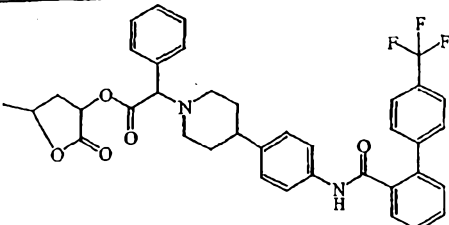
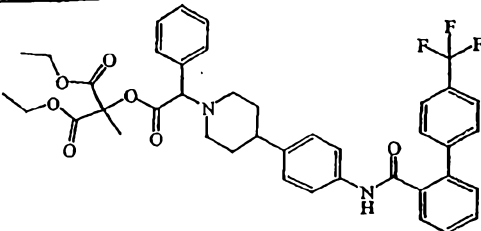
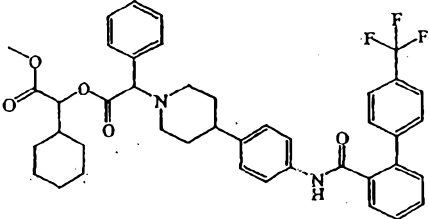
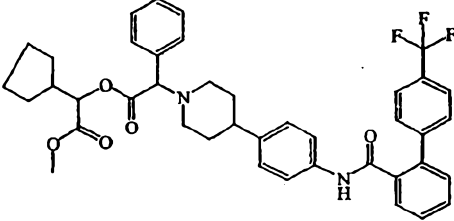
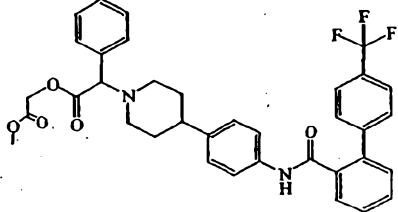
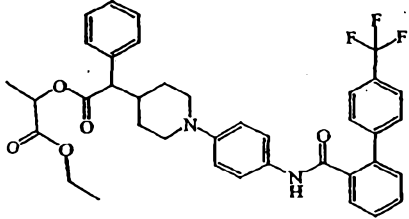
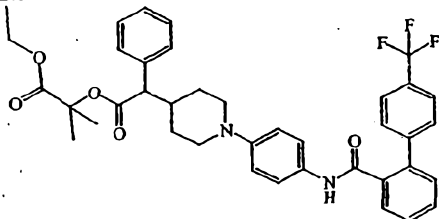
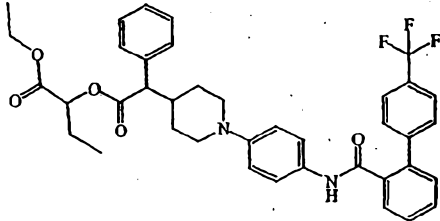
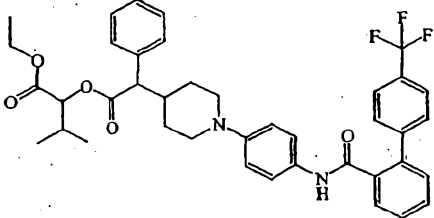
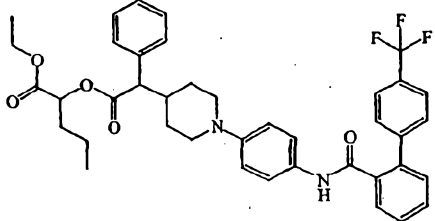
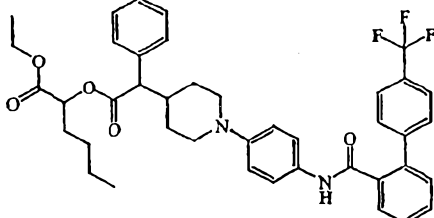
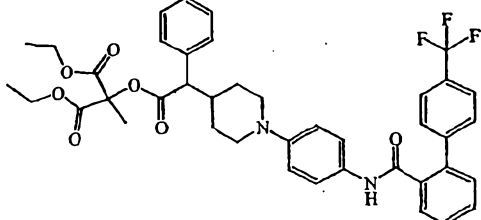
<p>(R); Co. No. 61; Ex. B.8</p>	<p>Co. No. 62; Ex. B.8</p>
<p>Co. No. 63; Ex. B.8</p>	<p>(S); Co. No. 64; Ex. B.7</p>
<p>Co. No. 65; Ex. B.7</p>	<p>Co. No. 66; Ex. B.7</p>
<p>(S); Co. No. 67; Ex. B.7</p>	<p>(R); Co. No. 68; Ex. B.7</p>
<p>(S); Co. No. 69; Ex. B.7</p>	<p>Co. No. 70; Ex. B.7</p>
<p>Co. No. 71; Ex. B.7</p>	<p>(S); Co. No. 72; Ex. B.7</p>

	
<p>Co. No. 73; Ex. B.8</p>	<p>Co. No. 74; Ex. B.8</p>
	
<p>Co. No. 75; Ex. B.8</p>	<p>(S); Co. No. 76; Ex. B.7</p>
	
<p>(S); Co. No. 77; Ex. B.7</p>	<p>(R); Co. No. 78; Ex. B.7</p>
	
<p>(S); Co. No. 79; Ex. B.7</p>	<p>Co. No. 80; Ex. B.7</p>
	
<p>Co. No. 81; Ex. B.7</p>	<p>Co. No. 82; Ex. B.7</p>
	
<p>(S); Co. No. 83; Ex. B.7</p>	<p>(S); Co. No. 84; Ex. B.7</p>

 <p>Chemical structure of (R)-enantiomer of compound 85. It features a piperazine ring substituted with a phenyl group, a 4-(trifluoromethyl)phenyl group, and a 4-(2-phenylphenyl)phenyl group. The piperazine nitrogen is also bonded to a 2-(benzylsulfanyl)propanoate group.</p>	 <p>Chemical structure of (S)-enantiomer of compound 86. It features a piperazine ring substituted with a phenyl group, a 4-(trifluoromethyl)phenyl group, and a 4-(2-phenylphenyl)phenyl group. The piperazine nitrogen is also bonded to a 2-(1-ethyl-2-methoxyethyl)propanoate group.</p>
(R); Co. No. 85; Ex. B.7	(S); Co. No. 86; Ex. B.7
 <p>Chemical structure of compound 87. It features a piperazine ring substituted with a phenyl group, a 4-(trifluoromethyl)phenyl group, and a 4-(2-phenylphenyl)phenyl group. The piperazine nitrogen is also bonded to a 2-(1-ethyl-2-methoxyethyl)propanoate group.</p>	 <p>Chemical structure of compound 88. It features a piperazine ring substituted with a phenyl group, a 4-(trifluoromethyl)phenyl group, and a 4-(2-phenylphenyl)phenyl group. The piperazine nitrogen is also bonded to a 2-(1-cyclohexyl-2-methoxyethyl)propanoate group.</p>
Co. No. 87; Ex. B.7	Co. No. 88; Ex. B.7
 <p>Chemical structure of compound 89. It features a piperazine ring substituted with a phenyl group, a 4-(trifluoromethyl)phenyl group, and a 4-(2-phenylphenyl)phenyl group. The piperazine nitrogen is also bonded to a 2-(3-methoxypropyl)propanoate group.</p>	 <p>Chemical structure of compound 90. It features a piperazine ring substituted with a phenyl group, a 4-(trifluoromethyl)phenyl group, and a 4-(2-phenylphenyl)phenyl group. The piperazine nitrogen is also bonded to a 2-(4-methoxybutyl)propanoate group.</p>
Co. No. 89; Ex. B.7	Co. No. 90; Ex. B.7
 <p>Chemical structure of compound 91. It features a piperazine ring substituted with a phenyl group, a 4-(trifluoromethyl)phenyl group, and a 4-(2-phenylphenyl)phenyl group. The piperazine nitrogen is also bonded to a 2-(1-methoxy-2-methylpropanoate) group.</p>	 <p>Chemical structure of (S)-enantiomer of compound 92. It features a piperazine ring substituted with a phenyl group, a 4-(trifluoromethyl)phenyl group, and a 4-(2-phenylphenyl)phenyl group. The piperazine nitrogen is also bonded to a 2-(1-methoxy-2-(methylsulfanyl)ethyl)propanoate group.</p>
Co. No. 91; Ex. B.7	(S); Co. No. 92; Ex. B.7
 <p>Chemical structure of (S)-enantiomer of compound 93. It features a piperazine ring substituted with a phenyl group, a 4-(trifluoromethyl)phenyl group, and a 4-(2-phenylphenyl)phenyl group. The piperazine nitrogen is also bonded to a 2-(1-methoxy-2-(2-methoxyethyl)ethyl)propanoate group.</p>	 <p>Chemical structure of compound 94. It features a piperazine ring substituted with a phenyl group, a 4-(trifluoromethyl)phenyl group, and a 4-(2-phenylphenyl)phenyl group. The piperazine nitrogen is also bonded to a 2-(1-methoxy-2-(2-(1H-indol-3-yl)ethyl)ethyl)propanoate group.</p>
(S); Co. No. 93; Ex. B.7	Co. No. 94; Ex. B.7

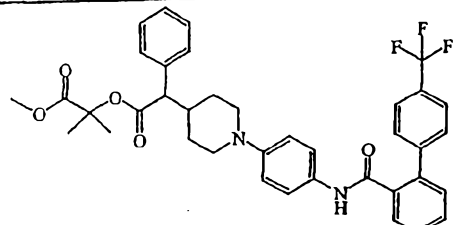
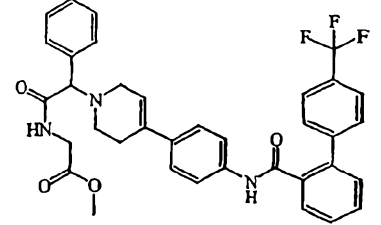
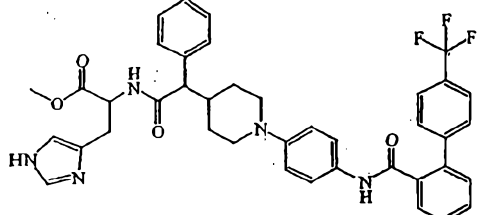
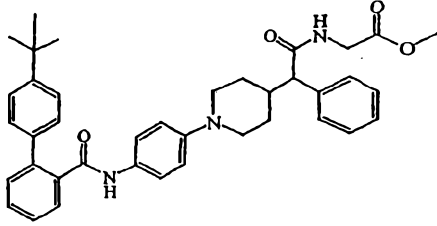
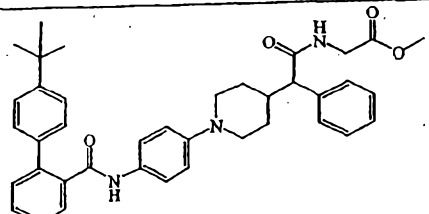
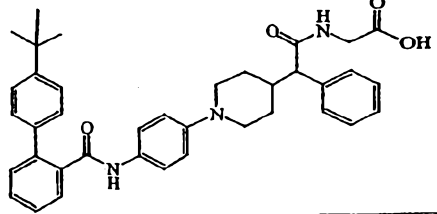
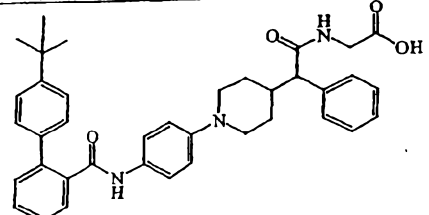
	
<p>Co. No. 95; Ex. B.7</p>	<p>Co. No. 96; Ex. B.7</p>
	
<p>Co. No. 97; Ex. B.7</p>	<p>Co. No. 98; Ex. B.7</p>
	
<p>(S); Co. No. 99; Ex. B.7</p>	<p>(S); Co. No. 100; Ex. B.7</p>
	
<p>(R); Co. No. 101; Ex. B.7</p>	<p>(S); Co. No. 102; Ex. B.7</p>
	
<p>Co. No. 103; Ex. B.7</p>	<p>Co. No. 104; Ex. B.7</p>

	
Co. No. 105; Ex. B.7	Co. No. 106; Ex. B.7
	
(S); Co. No. 107; Ex. B.7	(S); Co. No. 108; Ex. B.7
	
(R); Co. No. 109; Ex. B.7	(S); Co. No. 110; Ex. B.7
	
Co. No. 111; Ex. B.8	Co. No. 112; Ex. B.8
	
Co. No. 113; Ex. B.8	Co. No. 114; Ex. B.8
	
Co. No. 115; Ex. B.8	Co. No. 116; Ex. B.8

	
<p>Co. No. 117; Ex. B.8</p>	<p>Co. No. 118; Ex. B.8</p>
	
<p>Co. No. 119; Ex. B.8</p>	<p>Co. No. 120; Ex. B.8</p>
	
<p>Co. No. 121; Ex. B.8</p>	<p>Co. No. 122; Ex. B.8</p>
	
<p>Co. No. 123; Ex. B.8</p>	<p>Co. No. 124; Ex. B.8</p>
	
<p>Co. No. 125; Ex. B.8</p>	<p>Co. No. 126; Ex. B.8</p>
	
<p>Co. No. 127; Ex. B.8</p>	<p>Co. No. 128; Ex. B.8</p>

<p>Co. No. 129; Ex. B.8</p>	<p>Co. No. 130; Ex. B.8</p>
<p>Co. No. 131; Ex. B.8</p>	<p>Co. No. 132; Ex. B.9</p>
<p>Co. No. 133; Ex. B.9</p>	<p>Co. No. 134; Ex. B.9</p>
<p>Co. No. 135; Ex. B.9</p>	<p>Co. No. 136; Ex. B.9</p>
<p>Co. No. 137; Ex. B.9</p>	<p>Co. No. 138; Ex. B.9</p>
<p>Co. No. 139; Ex. B.9</p>	<p>Co. No. 140; Ex. B.9</p>

5  
10  
15  
20  
25

	
<p>Co. No. 141; Ex. B.9</p>	<p>Co. No. 142, Ex. B.10</p>
	
<p>Co. No. 143; Ex. B.12</p>	<p>Co. No. 144; Ex. B.13; mp. 119.7-119.8°C; <math>[\alpha]_D^{20} = -25.99^\circ</math> (c = 24.05 mg/5 ml in DMF)</p>
	
<p>Co. No. 145; Ex. B.13; mp. 119.9-120°C; <math>[\alpha]_D^{20} = 28.78^\circ</math> (c = 25.19 mg/5 ml in DMF)</p>	<p>Co. No. 146; Ex. B.3; .HCl.H<sub>2</sub>O; mp. 245.-245.3°C; <math>[\alpha]_D^{20} = -8.73^\circ</math> (c = 25.19 mg/5 ml in DMF)</p>
	
<p>Co. No. 147; Ex. B.3; .HCl.H<sub>2</sub>O; mp. 237.2-237.3°C; <math>[\alpha]_D^{20} = 11.44^\circ</math> (c = 10.93 mg/5 ml in DMF)</p>	



Farmakológiai példák

**C.1. Az apo-B szekeciójának kvantitatív meghatározása.**

HepG2-sejteket 24 lyukú lemezekben, 10% főtális borjúsérumot tartalmazó MEM Rega 3 tápközegben tenyésztettünk. 70%-os  
5 konfluenciánál lecseréltük a tápközegét és hozzáadtuk a vizsgálandó vegyületet vagy a hordozót (DMSO, 0,4% végkoncentráció). 24 órás inkubálás után a tápközegét Eppendorf-csövekbe pipettáztuk és centrifugálással tisztítottuk. Egy, az apo-B-re specifikus juh antitestet adtunk a felülúszóhoz és az elegyet 24 órán át 8°C-on inkubáltuk.  
10 Ezt követően nyúl anti-juh antitestet adtunk hozzá és az 24 órán át 8°C-on inkubáltuk, hogy az immunkomplex kicsapódjon. Az immunprecipitátum kiülepitéséhez az elegyet 25 percig 1320×g-n centrifugáltuk, majd kétszer mostuk 40 mM MOPS-ot, 40 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>-ot, 100 mM NaF-ot, 0,2 mM DTT-t, 5 mM EDTÁ-t, 5 mM  
15 EGTÁ-t, 1% Triton-X-100-at, 0,5% nátrium-dezoxikolátot (DOC), 0,1% SDS-t, 0,2 µM leupeptint és 0,2 µM PMSF-et tartalmazó pufferrel. A pellet radioaktivitását folyadékszintillációs számlálással határoztuk meg.

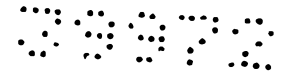
A kapott IC<sub>50</sub> értékek a C.1 táblázatban láthatók.

20

**C.1. táblázat**

**pIC<sub>50</sub> értékek (= - log IC<sub>50</sub> érték)**

Vegyület száma	pIC <sub>50</sub>	Vegyület száma	pIC <sub>50</sub>
1.	7,153	51.	6,614
2.	5,767	52.	6,793
3.	8,125	53.	>7,523
4.	6,842	59.	5,996
5.	5,635	60.	5,523
6.	>7,523	62.	>7,523
7.	>7,523	63.	5,523
8.	5,892	66.	5,523
9.	5,938	67.	5,523
10.	7,231	68.	6,215
11.	6,059	69.	5,767
12.	7,651	70.	5,523



13.	5,991	71.	5,523
14.	6,591	72.	>7,523
15.	6,641	73.	6,776
16.	5,523	76.	6,443
17.	5,856	77.	6,07
18.	8,08	78.	7,1
20.	6,96	90.	>7,523
21.	5,862	91.	7,47
22.	8,458	92.	7,371
23.	5,523	93.	7,492
24.	5,603	94.	6,137
25.	6,887	95.	6,575
26.	6,64	96.	5,787
27.	6,696	97.	6,856
28.	6,226	98.	6,233
29.	7,368	99.	6,035
30.	7,041	108.	5,523
31.	6,974		
32.	7,138		
33.	>7,523		
34.	5,912		
35.	6,951		
36.	>7,523		
3,7.	7,174		
38.	7,047		
39.	>7,523		
40.	>7,523		
41.	6,536		
42.	6,233		
43.	5,861		
44.	>7,523		
45.	6,597		
46.	7,136		
47.	6,763		
48.	6,338		
49.	7,19		
50.	6,58		

### C.2. MTP vizsgálati eljárás

Az MTP aktivitást a J. R. Wetterau és D. B. Zilversmit [Chemistry and Physics of Lipids 38, 205-222 (1985)] által ismert-

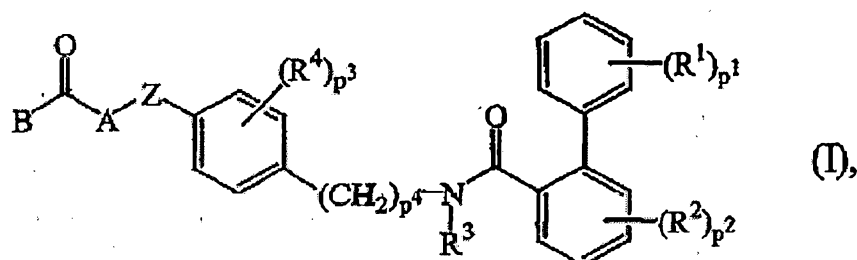
5 tett eljáráshoz hasonló eljárás alkalmazásával mértük. A donor és ak-



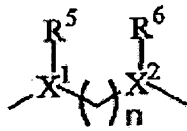
ceptor vezikulumok előállításához a megfelelő lipidek kloroformos elegyét üveg kémcsövekbe tettük, majd N<sub>2</sub>-áram alatt megszáritottuk. A megszáritott lipidekhez egy 15 mM Tris-HCl-ot (pH 7,5), 1 mM EDTÁ-t, 40 mM NaCl-ot, 0,02% NaN<sub>3</sub>-ot tartalmazó puffert  
5 (tesztpuffer) adtunk. Az elegyet rövid ideig vortexeltük, majd 20 percig jégen inkubáltuk, hogy a lipidek hidratálódjanak. A vezikulumokat ezután szobahőmérsékleten, maximum 15 percig történő fürdős szonikálással állítottuk elő (Branson 2200). Ezt követően mindegyik vezikulum készítményhez 0,1% koncentrációban butilezett  
10 hidroxitoluolt adtunk. A lipid transzfer reakcióelegy összesen 675 µl térfogatban, egy 1,5 ml-es mikrocentrifugacsőben tartalmazta a donor vezikulumokat (40 nmól foszfatidilkolin, 7,5 mól% kardiolipin és 0,25 mól% glicerintri[1-<sup>14</sup>C]-oleát), az akceptor vezikulumokat (240 nmól foszfatidilkolin) és 5 mg BSA-t. Ezt követően adtuk hozzá a  
15 DMSO-ban feloldott vizsgálandó vegyületeket (0,13% végkoncentráció). 37°C-on 5 percig előinkubáltuk, majd a reakciót MTP (100 µl dialízispufferben) hozzáadásával indítottuk el. A reakciót előzetesen 15 mM Tris-HCl-t (pH 7,5), 1 mM EDTÁ-t és 0,02% NaN<sub>3</sub>-ot tartalmazó pufferrel (1:1 térfogatarányban) ekvilibrált 400 µl DEAE-52  
20 cellulóz hozzáadásával állítottuk le. Az elegyet 4 percig rázattuk, majd 2 percig maximális sebességgel centrifugáltuk egy Eppendorf-centrifugában (4°C), hogy kiülepítsük a DEAE-52-höz kötött donor vezikulumokat. Az akceptor liposzómákat tartalmazó felülúszó egy részét számlálóban mértük, és a [<sup>14</sup>C]-számot használtuk a donor és  
25 akceptor vezikulumok közötti triglicerid transzfer százalékos értékének kiszámításához.

**Szabadalmi igénypontok**

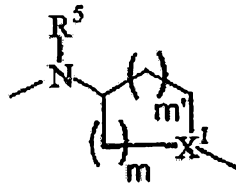
1. (I) általános képletű vegyületek, ezek *N*-oxidjai, gyógyászati-  
lag elfogadható savaddíciós sói és sztereokémiai izomerjei, ahol a  
5 képletben



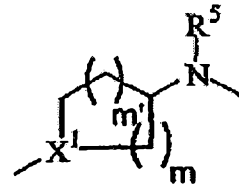
- p<sup>1</sup>, p<sup>2</sup> és p<sup>3</sup> jelentése egymástól függetlenül 1-től 3-ig terjedő egész  
szám;
- p<sup>4</sup> egész szám jelentése 0 vagy 1;
- 10 minden egyes R<sup>1</sup> jelentése egymástól függetlenül az alábbiak bármelyike: hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-csoport, halogénatom, hidrox-, merkapt-, ciano-, nitro-, 1-4 szénatomos alkiltio- vagy polihalogén-1-6 szénatomos alkil-, amino-, 1-4 szénatomos alkilamino- és di(1-4 szénatomos  
15 alkil)amino-csoport;
- minden egyes R<sup>2</sup> jelentése egymástól függetlenül az alábbiak bármelyike: hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-csoport, halogénatom vagy trifluormetil-csoport;
- R<sup>3</sup> jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;
- 20 minden egyes R<sup>4</sup> jelentése egymástól függetlenül az alábbiak bármelyike: 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-csoport, halogénatom vagy trifluormetil-csoport;
- Z jelentése az alábbi általános képletű kétvegyértékű csoportok bármelyike:



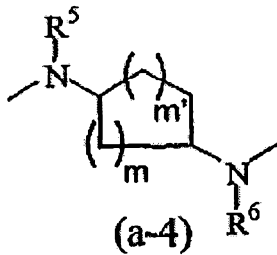
(a-1)



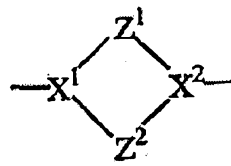
(a-2)



(a-3)



(a-4)



(a-5)

ahol a képletben n jelentése 2-től 4-ig terjedő egész szám,

m és m' jelentése 1-től 3-ig terjedő egész szám,

R<sup>5</sup> és R<sup>6</sup> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szén-  
5 atomos alkil- vagy arilcsoport;

X<sup>1</sup> és X<sup>2</sup> jelentése egymástól függetlenül CH, nitrogénatom vagy egy  
sp<sup>2</sup>-hibridizált szénatom és az (a-1) csoportban az X<sup>1</sup> vagy az X<sup>2</sup>  
közül legalább az egyik jelentése nitrogénatom;

Z<sup>1</sup> jelentése CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O vagy OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-  
10 -csoport;

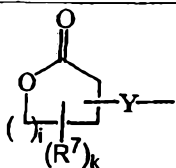
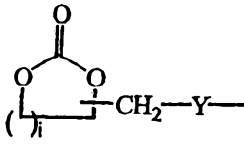
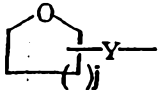
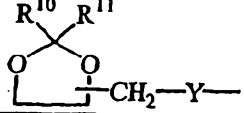
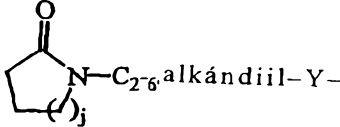
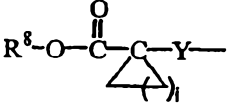
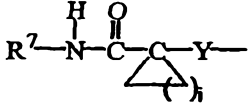
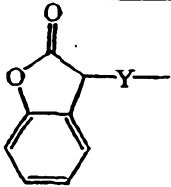
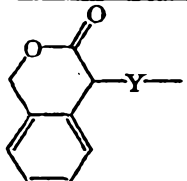
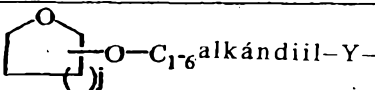
Z<sup>2</sup> jelentése CH<sub>2</sub> vagy CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-csoport;

A jelentése egy kötés vagy 1-6 szénatomos alkándiil-csoport, amely  
adott esetben egy vagy két arilcsoporttal, heteroarilcsoporttal  
vagy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoporttal szubsztituált;

15 azzal a megkötéssel, hogy ha a kétvegyértékű Z csoport jelentése (a-  
5) csoport, akkor A jelentése 1-6 szénatomos alkándiil-csoport,  
amely egy vagy két arilcsoporttal, heteroarilcsoporttal vagy 3-6  
szénatomos cikloalkilcsoporttal szubsztituált;

B jelentése az alábbi táblázatban következő csoportok bármelyike:

$R^8-O-C(=O)-C_{1-6}$ alkándiil-Y-	(b-1)	$R^8-O-C(=O)-O-C_{2-6}$ alkándiil-Y-	(b-2)
$R^7-C(=O)-O-C_{2-6}$ alkándiil-Y-	(b-3)	$R^7-NH-C(=O)-NH-C_{2-6}$ alkándiil-Y-	(b-4)
$R^7-N(R^{10})-C(=O)-C_{1-6}$ alkándiil-Y-	(b-5)	$R^7-C(=O)-N(R^{10})-C_{2-6}$ alkándiil-Y-	(b-6)
$R^7-C(=O)-C_{1-6}$ alkándiil-Y-	(b-7)	$R^{10}N(R^{11})S(=O)_k-C_{1-6}$ alkándiil-Y-	(b-8)
$R^7-N(R^{10})S(=O)_k-N(R^{11})-C_{2-6}$ alkándiil-Y-	(b-9)	$R^7-S(=O)_k-C_{1-6}$ alkándiil-Y-	(b-10)
$R^7-S(=O)_k-NH-C_{2-6}$ alkándiil-Y-	(b-11)	$R^7-O-C_{1-6}$ alkándiil-Y-	(b-12)
$R^7-S-C_{1-6}$ alkándiil-Y-	(b-13)	$NC-C_{1-6}$ alkándiil-Y-	(b-14)
$R^{10}N(R^{11})-C_{2-6}$ alkándiil-Y-	(b-15)	$R^{10}O-P(=O)(OR^{11})-C_{1-6}$ alkándiil-Y-	(b-16)
$R^{10}O-CH(R^{11})-C_{1-6}$ alkándiil-Y-	(b-17)	$R^8-O-C(=O)-C_{1-6}$ alkándiil-S-	(b-18)
$R^7-C(=O)-O-C_{1-6}$ alkándiil-S-	(b-19)	$R^8-O-C(=O)-O-CH(R^{10})-$	(b-20)
$R^7-O-C(=O)-O-CH(R^{10})-$	(b-21)	$R^7-C(=O)-O-CH(R^{10})-$	(b-22)
$R^7-C(=O)-O-CH(R^{10})-$	(b-23)	$R^8-O-C(=O)-C_6H_4-CH_2-Y$	(b-24)

		(b-25)		(b-26)
5		(b-27)		(b-28)
		(b-29)		(b-30)
10		(b-31)		(b-32)
		(b-33)	R <sup>12</sup> -C <sub>1-6</sub> alkáncdiil-Y-	(b-34)
15		(b-35)	R <sup>7</sup> -"aminoacid"-	(b-36)
	R <sup>8</sup> -O-C <sub>1-6</sub> alkáncdiil-O-C <sub>1-6</sub> alkáncdiil-Y-			(b-36)

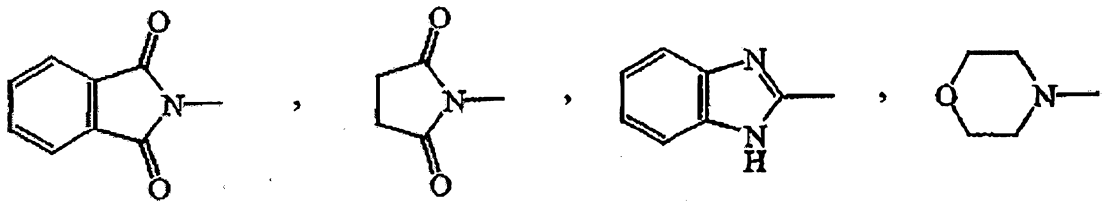
ahol a képletekben

- i jelentése 1-től 4-ig terjedő egész szám,
- 20 j jelentése 1-től 4-ig terjedő egész szám,
- k jelentése 1 vagy 2;
- Y jelentése O vagy NR<sup>9</sup>, ahol R<sup>9</sup> jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy 1-4 szénatomos alkilaminokarbonylcsoport;
- 25 R<sup>7</sup> jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, fenilcsoport vagy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, halogénatommal, hidroxilcsoporttal vagy trifluormetilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport,
- R<sup>8</sup> jelentése 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, fenilcsoport, vagy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, halogénatommal, hidroxilcsoporttal vagy trifluormetilcsoporttal helyettesített fenilcsoport,
- 30

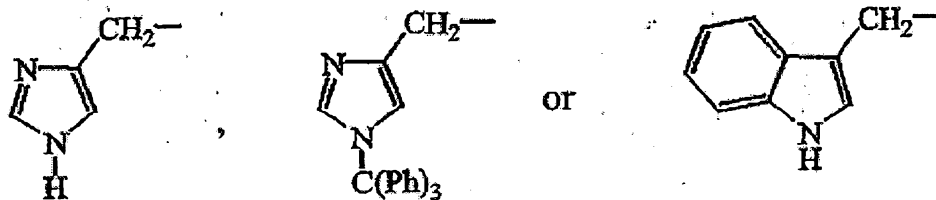
R<sup>10</sup> és R<sup>11</sup> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport,

adott esetben R<sup>7</sup> és R<sup>9</sup> jelentése együtt - (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, - (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, - (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>- vagy - (CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>- képletű kétvegyértékű csoport,

5 R<sup>12</sup> jelentése az alábbi képletű csoportok:



és adott esetben a (b-1) csoportban az 1-6 szénatomos alkándiilcsoport lehet továbbá szubsztituálva az alábbiakkal:  
 10 fenil-, fenil-(1-4 szénatomos alkil)-, hidroxifenil-(1-4 szénatomos alkil)-, 1-4 szénatomos alkokikarbonil-, 1-4 szénatomos



15 alkoxi-(1-4 szénatomos alkil)-, (1-4 szénatomos alkiltio)-(1-4 szénatomos alkil)-, fenil-(1-4 szénatomos alkiltio)-(1-4 szénatomos alkil)-, hidroxi-(1-4 szénatomos alkil)-, tio-(1-4 szénatomos alkil)-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-(1-4 szénatomos alkil)csoport vagy az alábbi képletű csoport:

2. Az 1. igénypont szerinti vegyület, ahol R<sub>1</sub> jelentése hidrogénatom terc-butil- vagy trifluormetil-csoport; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> és R<sub>4</sub> jelentése  
 20 hidrogénatom.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyület, ahol az A kétvegyértékű csoport jelentése fenilcsoporttal helyettesített metilencsoport.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, ahol Z jelentése (a-5) képletű kétvegyértékű csoport, ahol  $Z^1$  és  $Z^2$  jelentése  $\text{CH}_2\text{CH}_2$  és  $X^1$  jelentése nitrogénatom és  $X^2$  jelentése CH-csoport.

5. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, ahol Z jelentése (a-5) képletű kétvegyértékű csoport, ahol  $Z^1$  és  $Z^2$  jelentése  $\text{CH}_2\text{CH}_2$  és  $X^1$  jelentése CH-csoport és  $X^2$  jelentése nitrogénatom.

6. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, ahol Z jelentése (a-5) képletű kétvegyértékű csoport, ahol  $Z^1$  és  $Z^2$  jelentése  $\text{CH}_2\text{CH}_2$  és  $X^1$  és  $X^2$  jelentése nitrogénatom.

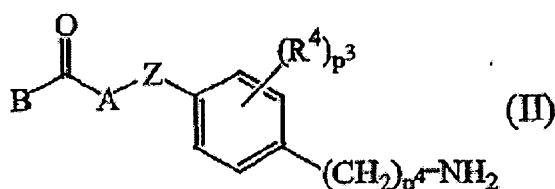
10 7. Gyógyászati készítmény, amely gyógyászatilag elfogadható hordozót és az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti vegyület terápiásan hatásos mennyiségét tartalmazza.

8. Eljárás 7. igénypont szerinti gyógyászati készítmény előállítására, **azzal jellemezve**, hogy az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti vegyület terápiásan hatásos mennyiségét egy gyógyászatilag elfogadható hordozóval keverjük össze.

9. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti vegyület gyógyszerként történő alkalmazásra.

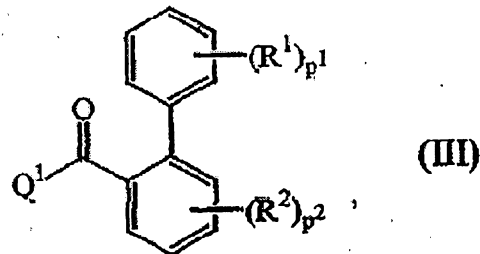
20 10. Eljárás (I) általános képletű vegyület előállítására, **azzal jellemezve**, hogy

a) egy (II) általános képletű intermediert, ahol a képletben B, A, Z,  $R^4$  és  $p^3$  és  $p^4$  jelentése megegyezik az 1. igénypontban megadottakkal,



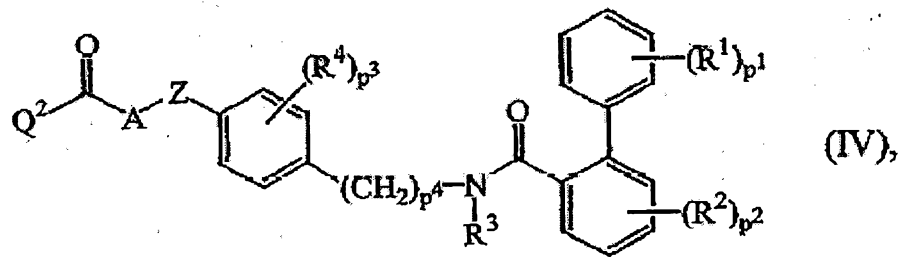
25 egy (III) általános képletű bifenilkarbonsavval vagy halogeniddel reagáltatunk, ahol a képletben  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $p^1$  és  $p^2$  jelentése megegyezik az (I) általános képletű vegyületnél megadottakkal,  $Q^1$

jelentése pedig hidroxilcsoport vagy halogénatom, legalább egy inert



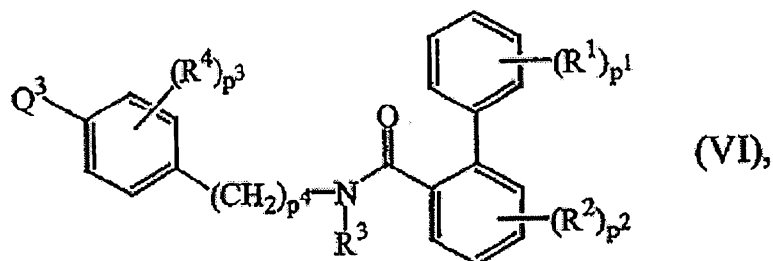
oldószerben és adott esetben egy megfelelő bázis jelenlétében

b) egy (IV) általános képletű intermediert,



ahol a képletben  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $A$ ,  $Z$ ,  $p^1$ ,  $p^2$ ,  $p^3$  és  $p^4$  jelentése  
 5 megegyezik az 1. igénypontban megadottakkal,  $Q^2$  jelentése pedig  
 hidroxilcsoport vagy halogénatom, B-H általános képletű (V) inter-  
 medierrel reagáltatunk, legalább egy inert oldószerben és adott eset-  
 ben legalább egy megfelelő kapcsolóreagens és/vagy egy megfelelő  
 bázis jelenlétében;

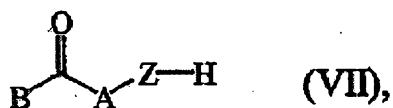
10 c) egy (VI) általános képletű intermediert,



ahol a képletben  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $p^1$ ,  $p^2$ ,  $p^3$  és  $p^4$  jelentése  
 megegyezik az 1. igénypontban megadottakkal,  $Q^3$  jelentése pedig

halogénatom, B(OH)<sub>2</sub>, alkilboronátok és ezek ciklusos analógjainak bármelyike,

egy (VII) általános képletű reakciópartnerrel reagáltatunk,



5 ahol a képletben B, A és Z jelentése megegyezik az 1. igény-pontban megadottakkal, legalább egy inert oldószerben és adott esetben legalább egy átmenetifém kapcsolóreagens és/vagy legalább egy megfelelő ligandum jelenlétében;

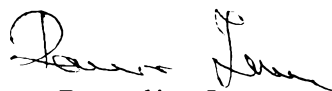
d) vagy, az (I) általános képletű vegyületeket a technika állása  
10 szerint ismert transzformációs reakciók alkalmazásával egymásba alakítjuk; vagy ha szükséges; egy (I) általános képletű vegyület savaddíciós sóvá alakítunk, vagy megfordítva, egy (I) általános képletű vegyület egy savaddíciós sóját lúggal szabad bázissá alakítjuk; és, ha szükséges, előállítjuk ezek sztereo-kémiai izomer formáit.

15

A meghatalmazott:

**Danubia Szabadalmi és**

**Védjegy Iroda Kft.**



Ravadits Imre

20

szabadalmi ügyvivőjelölt

2018. 12. 18.

2018. 12. 18.

DK