P04 00819

4-(Bifenil-karbonil-amino)-piperidin-származékok, mint MTP inhibitorok

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

K I V O N A T

A jelen találmány tárgya 4-(bifenil-karbonil-amino)-piperidin-származékok, mint MTP inhibitorok.

A vegyületek az (I) általános képlettel jellemezhetők, ahol

Z jelentése bifenilcsoport, amely adott esetben szubsztituált a 2'-, 3'-, 4'-, 5'- és 6'-helyzetben egy vagy több trihalogén-metil- vagy trihalogén-metoxi-csoporttal;

Het jelentése adott esetben egy vagy több halogénatommal, ciano-, nitro-, 1-6 szénatomos alkil-, 6-12 szénatomos aril-, 1-6 szénatomos alkoxi-, hidroxil-, 1-6 szénatomos tio-alkoxi-, karboxil- vagy 1-6 szénatomos alkoxi-karbonil-csoporttal szubsztituált kinolil-, kinoxalil- vagy piridil-csoport;

valamint a vegyületek gyógyászatilag elfogadható sója, hidrátja, szolvátja és sztereoizomerje.

A vegyületek mikroszomális triglicerid transzfer protein inhibitoraiként és B apoproteinek kiválasztásának inhibitoraiként alkalmazhatók.

Aktaszám: 98736-903 KY/hzs

P04 00819

AZ 21592

4-(Bifenil-karbonil-amino)-piperidin-származékok, mint MTP inhibitorok

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgya mikroszomális triglicerid transzfer protein (MTP) inhibitorok, a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmény és gyógyászati alkalmazásuk.

Az MTP (mikroszomális triglicerid transzfer protein) egy transzfer protein, amely a hepatociták és enterociták hálójában helyezkedik el, és a trigliceridet, azaz az apo B lipoproteineket szállító biomolekulák összegyűjtését katalizálja.

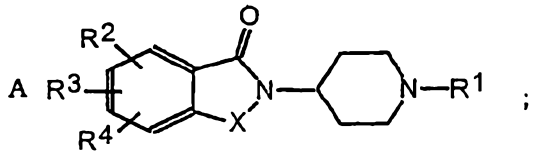
Az apo B kifejezés különösen a bél apoprotein 48-ra és a máj apoprotein 100-ra vonatkozik.

Az MTP-ben vagy a B apoproteinekben történő mutációkat emberben az apo B lipoproteinek nagyon alacsony szintje vagy teljes hiánya tükrözi. Az apo B-t (kilomikronokat, nagyon alacsony sűrűségű lipoproteineket) tartalmazó lipoproteinek és metabolikus maradékaik (kilomikron maradékok, alacsony sűrűségű lipoproteinek) jelentik a fő rizikófaktort az ateroszklerózis kifejlődésében, amely az iparosodott országokban a fő halálok. Megfigyelték, hogy olyan egyéneknél, akik az ilyen mutációkra heterozigóták, az átlagosan felére csökkent szint a szív-érrendszeri betegségek alacsony rizikójával van összefüggésben (C.J. Glueck, P.S. Gartside, M.J. Mellies, P.M. Steiner, Trans. Assoc. Am. Physicians 90, 184 (1977)). Ez azt sugallja, hogy a trigliceridben gazdag lipoproteinek kiválasztásának módosítása MTP agonisták által és/vagy az apo B kiválasztásának módosítása hasznos lehet az érelmeszesedés kezelésében, szélesebb értelemben pedig az apo B lipoproteinek számának növekedésével jellemezhető betegségek kezelésében.

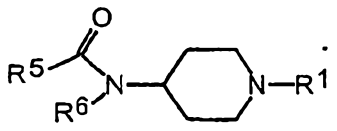
Aktaszám: 98736-903 KY/hzs

Az MTP-t és/vagy az apo B kiválasztást gátló molekulák tehát hasznosak lehetnek a diabétesszel összefüggő hipertrigliceridémia, hiperkoleszterinémia és diszlipidémia kezelésénél, valamint az elhízás megelőzésénél és kezelésénél.

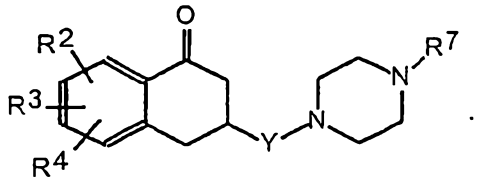
Az MTP inhibitorokat már leírták az irodalomban. Ezek közül megemlíthetők a 2 091 102 sz. kanadai szabadalmi leírásban szereplő piperidinszármazékok, valamint a BRISTOL-MYERS SQUIBB nevében bejelentett EP 643 057 sz. európai szabadalmi bejelentésben leírt vegyületek, amelyek a következő szerkezetűek lehetnek:

A 

;

B 

;

C 

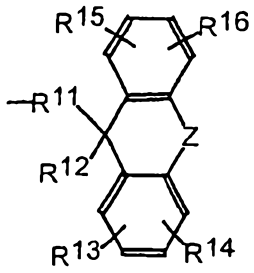
.

A fenti irat szerint a B képletben R^1, R^5 és R^6 jelentése a következő:

R^1 jelentése alkil-, alkenil-, alkinil-, aril-, heteroaril-, aril-alkil- (ahol az alkilcsoport legalább 2 szénatomos), diaril-alkil-, aril-alkenil-, diaril-alkenil-, aril-alkinil-, diaril-alkinil-, diaril-alkil-aril-, heteroaril-alkil- (ahol az alkilcsoport legalább 2 szénatomos), cikloalkil- vagy cikloalkil-alkil-csoport (ahol az

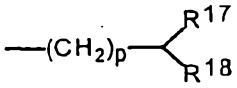
alkilcsoport legalább 2 szénatomos); a fenti csoportok mindegyike adott esetben szubsztituált;

vagy R^1 jelentése



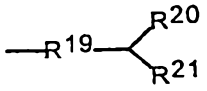
képletű csoport,

vagy R^1 jelentése



képletű csoport, ahol p értéke 1-8, és R^{17} és R^{18} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, aril-, aril-alkil-, heteroaril-, heteroaril-alkil-, cikloalkil- vagy cikloalkil-alkil-csoport, és R^{17} és R^{18} közül legalább az egyik hidrogénatomtól eltérő;

vagy R^1 jelentése



képletű csoport, ahol R^{19} jelentése aril- vagy heteroaril-csoport, R^{20} jelentése aril- vagy heteroarilcsoport, R^{21} jelentése hidrogénatom, aril-, alkil-aril-, aril-alkil-, aril-oxi-, aril-alkoxi-, heteroaril-, heteroaril-alkil-, heteroaril-alkoxi-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil- vagy cikloalkil-alkoxi-csoport;

R^5 jelentése legalább 2 szénatomot tartalmazó alkil-, alkenil-, alkinil-, aril-, heteroaril-, aril-alkil-, heteroaril-alkil-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, policikloalkil-, policikloalkil-alkil-, cikloalkenil-, cikloalkenil-alkil-, policikloalkenil-, poli-

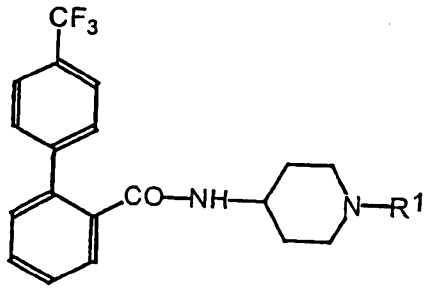
cikloalkenil-alkil- vagy heteroaril-karbonil-csoport, R^5 és R^6 szubsztituensek mindegyike adott esetben szubsztituált, és ha R^5 jelentése metilcsoport, akkor R^6 jelentése hidrogénatomtól eltérő; és ha R^5 fenilcsoport, akkor a fenilmag előnyösen egy hidrofób szubsztituens, pl. alkil-, halogén-alkil-, aril-, aril-oxi- vagy aril-alkil-csoport; és R^6 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos alkenilcsoport.

Az EP 643 057 sz. szabadalmi bejelentésben megadott definíció számos olyan vegyületet is tartalmaz, amelyek hatását nem demonstrálták, így az még kérdéses.

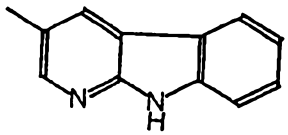
A példák nagy részében R^1 jelentése egy vagy két karbociklusos arilcsoport, pl. adott esetben szubsztituált fenil-, adott esetben szubsztituált fenil-alkil-, alkil-, 3,3-bisz(fenil)-propil-, 5,5-bisz(fenil)-2-pentenil-, 5,5-bisz(fenil)-pentil-csoport.

Csak néhány példában szerepel R^1 jelentésében heterociklusos csoport. De a leírt példák egyike sem felel meg a találmány szerinti vegyületek definíciójának.

A fenti B képlet nem tartalmaz olyan vegyületeket, amelyekben R^1 jelentése aril-metil- vagy heteroaril-metil-csoport. Az MTP gátlására vonatkozó kutatások során azonban a feltalálók kimutatták az alábbi képletű vegyület hatástalanságát:



ahol a képletben R^1 jelentése 4-imidazolil-metil-, 2-indolil-metil-, 3-indolil-metil-, 2-benzofuril-metil-, 2-benzotienil-metil- vagy



képletű csoport.

Ezzel ellentétben és meglepő módon a feltalálók kutatásaik során egy olyan vegyületcsaládot fedeztek fel, amely nagyon hasonló ezekhez a hatástalan vegyületekhez, ami biztosítja az MTP különösen hatékony gátlását és a B apoproteinek (apo B) kiválasztásának kiváló gátlását.

A Bristol-Myers Squibb cég által kifejlesztett vegyületekkel összevetve a találmány szerinti vegyületeket a hatás tartóssága is jellemzi, ami potenciális előnyt jelent a mechanisztikus toxicitás szempontjából (máj elzsírosodása).

A találmány szerinti vegyületek az (I) általános képlettel jellemezhetők, ahol

Z jelentése bifenilcsoport, amely a 2'-, 3'-, 4'-, 5'- és 6'-helyzetben adott esetben egy vagy több trihalogén-metil- vagy trihalogén-metoxi-csoporttal szubsztituált;

Het jelentése kinolil-, kinoxalil- vagy piridilcsoport, amelyek adott esetben egy vagy több halogénatommal, ciano-, nitro-, 1-6 szénatomos alkil-, 6-12 szénatomos aril-, 1-6 szénatomos alkoxi-, hidroxil-, 1-6 szénatomos tio-alkoxi-, karboxil- vagy 1-6 szénatomos alkoxi-karbonil-csoporttal szubsztituáltak;

vagy a vegyület gyógyászatilag elfogadható sója, hidrátja, szolvátja vagy sztereoizomerje.

A találmány ezekre a vegyületekre vonatkozik.

Gyógyászatilag elfogadható sóként az ásványi savakkal vagy szerves savakkal képezett sók említhetők, pl. a sósav, hidrogén-bromid, szulfát, hidrogén-szulfát, dihidrogén-foszfát, citrát, maleát, fumarát, 2-naftalinszulfonát és para-toluolszulfonát.

Azok a sók, amelyek az (I) általános képletű vegyületek megfelelő elválasztását vagy kristályosítását teszik lehetővé, pl. a pikrinsav, oxálsav vagy az optikailag aktív savak, pl. borkősav, dibenzoil-borkősav, mandulasav vagy kámforszulfonsav, szintén újak és a találmány szerves részét képezik, mint közbenső vegyületek.

A hidrátok lehetnek pl. hemi-, mono- vagy dihidrátok, a szolvátok pedig lehetnek pl. alkohol-addíciós vegyületek, pl. metanol vagy etanol.

A találmány szerint az „alkil" kifejezés egyenes vagy elágazó láncú, szénhidrogén-alapú csoportra vonatkozik, amely előnyösen 1-6, még előnyösebben 1-4 szénatomot tartalmaz. Ilyen lehet pl. a metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, terc-butil-, izobutil-, pentil- vagy hexilcsoport.

Az „alkoxi" kifejezés egy oxigénatomhoz kapcsolódó fenti alkilcsoportra vonatkozik. Az alkoxi lehet pl. metoxi-, etoxi-, izopropoxi-, butoxi- vagy hexil-oxi-csoport.

A „halogén" kifejezés bróm-, klór-, jód- vagy fluoratomot jelöl, előnyös a fluoratom.

Az „aril" kifejezés mono- vagy policiklusos, aromás, szénhidrogén-alapú csoportot jelöl, amely előnyösen 6-18, különösen 6-10 szénatomot tartalmaz. Előnyös lehet a fenilcsoport.

Z jelentése előnyösen 4'-trifluor-metil-2-bifenil- vagy 4'-trifluor-metoxi-2-bifenil-csoport.

Het jelentése előnyösen 2-piridil-, 3-piridil-, 2-kinolil-, 2-kinoxalil- vagy 4-kinoxalil-csoport, melyek közül a piridil-, kinoxalil- és kinolilcsoport adott esetben szubsztituált.

Előnyösen, ha Z jelentése 2-bifenil-csoport, akkor Het jelentése 2-kinolil- vagy 6-fluor-2-kinolil-csoport, ez utóbbi két jelentése hangsúlyozottan előnyös.

Hasonlóképpen, ha Z jelentése 4'-trifluor-metoxi-2-bifenil-csoport, akkor Het jelentése előnyösen adott esetben szubsztituált 3-piridil-, adott esetben szubsztituált 2-kinoil-, adott esetben szubsztituált 4-kinolil-csoport vagy 1-6 szénatomos alkil-, különösen metilcsoporttal szubsztituált 2-piridil-csoport.

Ezenkívül, ha Het jelentése piridilcsoport, akkor ez a piridilcsoport előnyösen adott esetben egy vagy több metil-, metoxicsoporttal vagy halogénatommal szubsztituált.

Különösen előnyösek a következő (I) általános képletű vegyületek:

- 1-(3-piridil-metil)-4-[(4'-trifluor-metil-2-bifenil)-karbonil-amino]-piperidin (A-1 vegyület);
- 1-(3-piridil-metil)-4-[(4'-trifluor-metil-2-bifenil)-karbonil-amino]-piperidin-fumarát (A-2 vegyület);
- 1-(3-piridil-metil)-4-[(4'-trifluor-metil-2-bifenil)-karbonil-amino]-piperidin-maleát (A-3 vegyület);
- 1-(3-piridil-metil)-4-[(4'-trifluor-metil-2-bifenil)-karbonil-amino]-piperidin-hidroklorid (A-4 vegyület);

31592

- 1-[(6-metil-2-piridil)-metil]-4-[(4'-trifluor-metil-2-bifenil)-karbonil-amino]-piperidin (A-5 vegyület);
- 1-(2-piridil-metil)-4-[(4'-trifluor-metil-2-bifenil)-karbonil-amino]-piperidin (A-6 vegyület);
- 1-[(2-metil-3-piridil)-metil]-4-[(4'-trifluor-metil-2-bifenil)-karbonil-amino]-piperidin (A-7 vegyület);
- 1-(2-kinolil-metil)-4-[(4'-trifluor-metil-2-bifenil)-karbonil-amino]-piperidin (A-8 vegyület);
- 1-(4-kinolil-metil)-4-[(4'-trifluor-metil-2-bifenil)-karbonil-amino]-piperidin (A-9 vegyület);
- 1-[(6-metoxi-2-kinolil)-metil]-4-[(4'-trifluor-metil-2-bifenil)-karbonil-amino]-piperidin (A-10 vegyület);
- 1-[(6-fluor-2-kinolil)-metil]-4-[(4'-trifluor-metil-2-bifenil)-karbonil-amino]-piperidin (A-11 vegyület);
- 1-[3-piridil-metil]-4-[(4'-trifluor-metoxi-2-bifenil)-karbonil-amino]-piperidin (B-1 vegyület);
- 1-[(6-fluor-2-kinolil)-metil]-4-[(2-bifenil)-karbonil-amino]-piperidin (B-2 vegyület);
- 1-[(6-fluor-2-kinolil)-metil]-4-[(4'-trifluor-metil-2-bifenil)-karbonil-amino]-piperidin (A-12 vegyület);
- 1-[(6-fluor-2-kinolil)-metil]-4-[(4'-trifluor-metil-2-bifenil)-karbonil-amino]-piperidin-maleát (A-13 vegyület);
- 1-[(6-fluor-2-kinolil)-metil]-4-[(4'-trifluor-metil-2-bifenil)-karbonil-amino]-piperidin-hidroklorid (A-14 vegyület);
- 1-(2-kinolil-metil)-4-[(4'-trifluor-metil-2-bifenil)-karbonil-amino]-piperidin-hidroklorid (A-15 vegyület);
- 1-[(4-kinolil)-metil]-4-[(4'-trifluor-metil-2-bifenil)-karbonil-amino]-piperidin-hidroklorid (A-16 vegyület);

- 1-[(6-fluor-2-kinolil)-metil]-4-[(4'-trifluor-metoxi-2-bifenil)-karbonil-amino]-piperidin (B-3 vegyület);
- 1-[(6-metoxi-2-kinolil)-metil]-4-[(4'-trifluor-metoxi-2-bifenil)-karbonil-amino]-piperidin (B-4 vegyület);
- 1-[(4-kinolil)-metil]-4-[(4'-trifluor-metoxi-2-bifenil)-karbonil-amino]-piperidin (B-5 vegyület);
- 1-[(2-kinoxalil)-metil]-4-[(4'-trifluor-metil-2-bifenil)-karbonil-amino]-piperidin (A-17 vegyület);
- 1-[(2-kinolil)-metil]-4-[(2-bifenil)-karbonil-amino]-piperidin (B-6 vegyület);
- 1-[(6-metil-2-piridil)-metil]-4-[(2-bifenil)-karbonil-amino]-piperidin (B-7 vegyület);
- 1-[(2-kinolil)-metil]-4-[(4'-trifluor-metoxi-2-bifenil)-karbonil-amino]-piperidin (B-8 vegyület);
- 1-[(2-metil-3-piridil)-metil]-4-[(4'-trifluor-metoxi-2-bifenil)-karbonil-amino]-piperidin (B-9 vegyület);
- 1-[(6-metil-2-piridil)-metil]-4-[(4'-trifluor-metoxi-2-bifenil)-karbonil-amino]-piperidin (B-10 vegyület);

vagy gyógyászatilag elfogadható sója, hidrátja, szolvátja vagy sztereoizomerje.

A találmány szerinti vegyületeket a következő eljárások egyikével állíthatjuk elő.

A módszer

Az (I) általános képletű vegyületek előállításának első módszere abból áll, hogy egy (II) általános képletű amint, ahol Het jelentése a fenti, (III) általános képletű savval, ahol Z jelentése az (I) képletnél megadott, vagy a sav aktivált származé-

kával reagáltatunk, így a (II) képletű amint a (III) képletű karbonsavval vagy származékával kondenzáljuk.

A „kondenzálás" kifejezés a megfelelő amidkötés képzését jelenti.

A kondenzálás végrehajtására a peptid szintézis irodalmában leírt reakciókörülmények alkalmazhatók.

A (III) általános képletű sav aktivált származéka olyan vegyület, amely karboxilcsoport helyett egy még reakcióképesebb csoportot, pl. –CO-T csoportot tartalmaz, ahol T jelentése halogénatom, különösen klóratom, azid-, imidazolid-, p-nitro-fenoxi-, 1-benzotriazol-, N-O-szukcinimid-, acil-oxi-, pl. pivaloil-oxi-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-oxi-, dialkil- vagy dicikloalkil-O-ureid-csoport.

Ha a (III) általános képletű vegyületeket szabad karbonsav formájukban használjuk, akkor a reakciót kondenzáló szer, pl. karbodiimid jelenlétében, adott esetben aktiváló szer, pl. hidroxi-benzotriazol vagy hidroxi-szukcinimid jelenlétében hajtjuk végre.

Kondenzáló szerként használhatunk dicikloalkil- vagy dialkil-karbodiimideket, olyan karbodiimideket, amelyek vizes közegben oldódnak, és különösen diciklohexil-karbodiimidet, diizopropil-karbodiimidet és (3-dimetil-amino-propil)-3-etil-karbodiimidet.

Előnyösek azok a reakciókörülmények, ahol inert oldószerekben reagáló anyagok ekvimoláris mennyiségeit használjuk.

Inert oldószerként különösen előnyösek az adott esetben halogénezett, alifás és aromás szénhidrogének, pl. hexán,

heptán, toluol, benzol, xilol, metilén-klorid, kloroform, szén-tetraklorid, diklór-etán, klór-benzol vagy diklór-benzol.

A reakció hőmérsékletét előnyösen szobahőmérséklet (15-35 °C) és az oldószer reflux hőmérséklete között tartjuk; a reakció hőmérséklete előnyösen 15 és 60 °C közötti, még előnyösebben 20 és 40 °C közötti.

Ha az eljárást karbodiimid jelenlétében hajtjuk végre, akkor ezt a reagenst só formájában, pl. hidroklorid formájában vezethetjük be a reakcióközegbe. Ebben az esetben ajánlatos bázist is adagolni egyidejűleg. Bázisként megfelelő a piridin, 4-dimetil-amino-piridin (4-DMAP), 2,6-di-terc-butil-piridin, 1,8-diazabiciklo[5.4.0]undec-7-én (DBU), 1,5-diazabiciklo[4.3.0]-non-5-én (DBN) és 1,4-diazabiciklo[2.2.2]oktán (DABCO vagy trietilén-diamin).

A találmány szerinti eljárás egyik különösen előnyös változata szerint a (II) általános képletű amint (III) általános képletű savval reagáltatjuk szobahőmérsékleten (15-35 °C), (3-dimetil-amino-propil)-3-etil-karbodiimid jelenlétében diklór-metánban.

A (II) általános képletű aminokat a szakember könnyen előállíthatja a szokott módon.

Egy változat szerint a (II) általános képletű aminokat az 1. reakcióvázlatban megadott reakciókkal állíthatjuk elő.

Az első lépésben 2,2,2-trifluor-N-[4-piperidil]-acetamidot reagáltatunk (IV) általános képletű aldehiddel, ahol Het jelentése az (I) általános képletnél megadott, inert oldószerben, előnyösen a fentiek szerinti halogénezett, alifás vagy aromás szénhidrogénben (előnyösen halogénezett alifás szénhidrogénben, pl. diklór-etánban), redukálószer jelenlétében, amelyet re-

duktív aminálásokhoz használhatunk. Redukálószerként megfelelőek azok, amelyek képesek az imincsoportok szelektív redukálására aldehid és amidcsoportok jelenlétében.

Redukálószerként előnyös az alkálifém-triacil-oxi-bórhidrid, különösen az alkálifém-triacetoxi-bórhidrid, pl. nátrium-triacetoxi-bórhidrid.

Redukálószerként használhatunk nátrium-ciano-bórhidridet vagy hidrogént is.

A reakciót előnyösen 0 °C és 60 °C között, még előnyösebben 10 °C és 40 °C között, pl. szobahőmérsékleten (15-35 °C) hajtjuk végre.

A (VI) általános képletű vegyületeket úgy is előállíthatjuk, hogy egy (V) képletű vegyületet (VIII) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol Het jelentése a fenti és hal jelentése halogénatom, pl. klór-, bróm- vagy jódatom, ásványi bázis vagy szerves bázis jelenlétében.

A bázis természete és a reakciókörülmények a szakember számára könnyen meghatározhatók, és megfelelnek az alábbi C módszernél, a (VIII) és (VII) képletű vegyületek reakciójára megadottakkal.

Ha a (VIII) általános képletű vegyületben a halogénatom jódatomtól eltérő, akkor előnyös lehet a reakcióközegbe egy alkálifém-jodidot, pl. kálium-jodidot adagolni a reakció meggyorsítására.

Második lépésként a (VI) képletű vegyület amidcsoportját a megfelelő amincsoporttá alakítjuk. Ehhez a szakember bármilyen módszert használhat. Különösen előnyös a redukálás vagy a hidrolízis.

A (VI) képletű vegyület amidcsoportja elektronszegénnyé válik a különösen elektron-visszatartó trifluor-metil-csoport hatásának következtében. Így könnyen redukálható egy viszonylag gyenge redukálószerrel, pl. alkálifém-bórhidriddel, pl. nátrium-bórhidriddel, vagy lítium-alumínium-hidriddel vagy $BH_3/BF_3.Et_2O$-val.

A reakciót általában éter típusú inert oldószer, pl. alkil-éter, különösen dietil-éter vagy diizopropil-éter, ciklusos éter, azaz tetrahidrofurán vagy dioxán, dimetoxi-etán vagy dietilén-glikol-dimetil-éter jelenlétében hajtjuk végre.

Ha alkálifém-bórhidridet használunk, a reakcióközeg protikus oldószert is tartalmazhat, pl. alkanolt, különösen 1-6 szénatomos alkanolt, pl. metanolt, etanolt, propanolt, izopropanolt, butanolt, izobutanolt vagy t-butanolt, továbbá etilén-glikolt, ciklusos alkoholt, pl. ciklohexanolt, vagy metil-celloszolvot.

A találmány egy előnyös változata szerint kívánatos alkoholt is adni a reakcióközegbe, pl. metanolt, etanolt, propanolt, izopropanolt, butanolt, izobutanolt, terc-butanolt, dietilén-glikolt vagy ciklohexanolt.

A reakció hőmérséklete általában 15 °C és az oldószer reflux hőmérséklete között változik, előnyösen 15 – 120 °C-on, pl. 20 – 115 °C-on dolgozunk.

Egy változat szerint a szakember bázikus közegben is dolgozhat, az amidcsoport bázissal történő hidrolízisével.

Bázisként megfelelő pl. a nátrium-hidroxid és kálium-hidroxid, előnyös a nátrium-hidroxid.

Ebben az esetben a hidrolízist előnyösen poláros protikus közegben, pl. alkoholos közegben hajtjuk végre. Előnyös oldószerek az 1-4 szénatomos alkanolok, pl. a metanol, és még előnyösebben az etanol.

Egy változat szerint az oldószer éterből is állhat, pl. a fentiek egyikéből, még előnyösebben dimetoxi-etánból.

A hidrolízis hőmérséklete előnyösen 10-100 °C közötti, és függ a használt bázis erősségétől.

Nátrium-hidroxid és kálium-hidroxid esetében általában elegendő a 15 – 60 °C közötti hőmérséklet, még előnyösebb a 30-45 °C.

B módszer

Az (I) általános képletű vegyületek előállításának második módszere abból áll, hogy egy (IV) általános képletű aldehidet, ahol Het jelentése az (I) általános képletnél megadott, reagáltatunk (VII) általános képletű 4-szubsztituált piperidinnel, ahol Z jelentése az (I) általános képletnél megadott, imincsoport redukálására alkalmas redukálószer jelenlétében.

Ennek a reakciónak a feltételei megegyeznek a (IV) képletű aldehid és az (V) képletű piperidin reakciójánál megadottakkal.

Redukálószerként előnyös az alkálifém-triacil-oxi-bórhidrid, különösen az alkálifém-triacetoxi-bórhidrid, pl. a $NaBH(OAc)_3$.

Ehhez a reakcióhoz különösen megfelelő a poláros aprotikus oldószer. Az oldószert előnyösen halogénezett aromás és alifás szénhidrogének közül választhatjuk ki. Az eljárást végrehajthatjuk pl. halogén-benzolban, halogén-toluolban, halogén-xilolban, diklór-metánban, szén-tetrakloridban, diklór-

etánban vagy diklór-metánban. A halogénezett alifás szénhidrogének különösen megfelelőek, ilyen előnyösen a diklór-etán.

A reakció hőmérsékletét előnyösen 0 – 40 °C között tartjuk. Még előnyösebben, a hőmérséklet 15 – 35 °C közötti.

A (VII) képletű vegyületeket a szakember könnyen előállíthatja a kereskedelemben kapható kiindulási vegyületekből a szokott módon.

Közelebbről, a Z helyén 2-bifenil-csoportot vagy trifluor-metil-csoporttal szubsztituált 2-bifenil-csoportot tartalmazó (VII) képletű vegyületek előállítása a WO 96/26205 sz. nemzetközi közzétételi iratban leírt feltételek szerint történhet.

A Z helyén trifluor-metoxi-csoporttal szubsztituált 2-bifenil-csoportot tartalmazó (VII) képletű vegyületek előállítása a 2. reakcióvázlat szerint történhet, ahol Bn benzilcsoport és hal jelentése halogénatom.

A trifluor-metoxi-csoporttal szubsztituált bifenilcsoportot úgy állítjuk elő, hogy az i) lépésben (XI) képletű bórszármazékot reagáltatunk (IX) képletű vegyülettel megfelelő katalizátor, pl. palládium(0) katalizátor, pl. $Pd(PPh_3)_4$ jelenlétében, valamint bázis, pl. ásványi bázis, pl. alkálifém-karbonát, pl. nátrium-karbonát jelenlétében.

Oldószerként megfelelő például egy éter és egy protikus oldószer elegye.

Éterként használhatjuk pl. a fent definiált étereket, különösen ciklusos étereket, előnyösen dioxánt, és dimetoxi-etánt és ezek elegyeit.

Alkoholként előnyösek a fent felsorolt 1-6 szénatomos alkanolok, pl. az etanol.

Oldószerként előnyös pl. a dimetoxi-etán, dioxán és etanol elegye.

A reakció hőmérsékletét előnyösen 40 – 150 °C között tartjuk, még előnyösebben 70 és 100 °C között, pl. 80 – 90 °C között.

A ii) lépésben hajtjuk végre a piperidin endociklusos nitrogénjének debenzilezését. Ezt az eljárást önmagában ismert módon, pl. katalitikus hidrogénezéssel hajtjuk végre, különösen a WO 96/26205 sz. nemzetközi közzétételi iratban megadott feltételek alkalmazásával.

A (IV) általános képletű vegyületek a kereskedelemben hozzáférhetők vagy kereskedelemben kapható kiindulási vegyületekből a szakember számára könnyen előállíthatók.

Egy változat szerint a (IV) képletű vegyületek előállításánál a (XII) általános képletű megfelelő észterből indulunk ki, ahol Y jelentése adott esetben szubsztituált, szénhidrogén-alapú csoport, előnyösen 1-6 szénatomos alkilcsoport, és Het jelentése a fenti. Az első lépésben a (XII) képletű észtert a megfelelő (XIII) képletű alkohollá redukáljuk, ahol Het jelentése a fenti, megfelelő redukálószer alkalmazásával. Ezután a második lépésben a kapott (XIII) képletű alkoholt egy viszonylag gyenge oxidáló szerrel, pl. mangán-oxiddal oxidáljuk.

Egy másik megoldás szerint a megfelelő (XIV) képletű vegyületet, ahol Het jelentése a fenti, közvetlenül (IV) képletű aldehiddé oxidáljuk, pl. szelénium-oxid alkalmazásával.

C módszer

Az (I) általános képletű vegyületeket úgy is előállíthatjuk, hogy egy (VIII) általános képletű halogenidet, ahol Het jelenté-

se az (I) képletnél megadott és Hal jelentése halogénatom, (VII) általános képletű piperidinnel, ahol Z jelentése az (I) képletnél megadott, reagáltatunk bázis jelenlétében.

Ezt a reakciót előnyösen egy erősen poláros aprotikus oldószerben, pl. nitrilben, pl. acetonitrilben vagy izobutironitrilben, vagy amidban, pl. formamidban, dimetil-formamidban, dimetil-acetamidban, N-metil-2-pirrolidinonban vagy hexametil-foszforil-amidban, előnyösen dimetil-formamidban hajtjuk végre.

A reakcióhoz használhatunk szerves bázist is, pl. piridint, 4-dimetil-amino-piridint, 2,6-di-terc-butil-piridint, 1,8-diaza-biciklo[5.4.0]undec-7-ént (DBU), 1,5-diazabiciklo[4.3.0]non-5-ént (DBN) vagy 1,4-diazabiciklo[2.2.2]oktánt (DABCO vagy trietilén-diamin).

Egy előnyös változat szerint ásványi bázist, pl. nátrium-hidroxidot, kálium-hidroxidot, nátrium-hidrogén-karbonátot, kálium-hidrogén-karbonátot vagy kálium-karbonátot használunk, ahol az utóbbi különösen előnyös.

Ha Hal jelentése jódatomtól eltérő, akkor a reakcióelegyhez kívánatos egy alkálifém-jodid, pl. kálium-jodid hozzáadása a (VII) képletű piperidin és a (VIII) képletű halogenid reakciójának katalizálására.

A reakció hőmérsékletét előnyösen 50 – 120 °C-ra, még előnyösebben 60 – 100 °C-ra állítjuk.

A (VIII) képletű vegyületek a kereskedelemben beszerezhetők vagy a szakember számára könnyen előállíthatók.

A (VIII) képletű vegyületnél Hal jelentése előnyösen bróm- vagy klóratom, még előnyösebben brómatom.

Ha a (VIII) képletű vegyület egy brómszármazék, akkor ezt a származékot szabad gyökös brómozással állíthatjuk elő brómozószer alkalmazásával, szabad gyökös körülmények között.

Ilyen körülmények különösen a szabad gyökű indítóanyag reakcióközeghez történő adagolása, amelyet termálisan vagy fotokémiailag UV sugárzással aktiválhatunk.

Indítóanyagként használhatunk azovegyületeket, peroxidokat és perésztereket. Azovegyületként említhetők az 1,1'-azo-bisz(izobutironitril) vagy AIBN, 1,1'-azo-bisz(szek-pentil-nitril) és 1,1'-azo-bisz(ciklohexán-karbonitril).

Peroxidként használhatunk benzoil-peroxidot, acetil-peroxidot, lauril-peroxidot, kumil-peroxidot és t-butil-peroxidot.

A perészter lehet pl. t-butil-peracetát és t-butil-perbenzoát.

Szabad gyökű brómozószerként használhatunk brómot és N-bróm-szukcinimidet (NBS).

Ha a brómozószer NBS, akkor az oldószer előnyösen poláros aprotikus oldószer, még előnyösebben szén-tetraklorid.

D módszer

Egy másik változat szerint az (I) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk (XV) általános képletű halogenid, ahol hal jelentése halogénatom, előnyösen brómatom és Het jelentése a fenti, (XI) képletű bórszármazékkal történő reagáltatásával, megfelelő katalizátor, pl. palládium(0) katalizátor, pl. $Pd(PPh_3)_4$ jelenlétében, valamint ásványi bázis, pl. alkálifém-karbonát jelenlétében.

A reakció feltételei előnyösen megegyeznek a B módszernél a (IX) képletű vegyület (XI) képletű bórszármazékkal történő reakciójára megadottakkal.

A (XV) képletű vegyület előállítása egyszerűen úgy történik, hogy egy (II) képletű amint, ahol Het jelentése a fenti, (XVI) képletű savval, ahol hal jelentése halogénatom, vagy a sav aktivált származékával kondenzálunk.

Az eljárás végrehajtásához a szakember a fenti A módszernél a (II) képletű amin (III) képletű savval történő kondenzálására megadott körülményeket használhatja.

A (XVI) képletű sav aktivált származékai olyan vegyületek, amelyek karboxilcsoport helyett egy még reakcióképesebb csoportot, pl. –CO-T képletű csoportot tartalmaz, ahol T jelentése az A módszernél megadott.

A találmány kiterjed a (II) és (VI) általános képletű intermedierekre is, ahol Het jelentése az (I) általános képletnél megadott.

Egy (I) általános képletű bázist savval a megfelelő savaddíciós sóvá alakíthatunk, pl. a bázis és a sav ekvivalens mennyiségeinek reagáltatásával inert oldószerben, pl. etanolban, majd ezt követő bepárlással. A reakcióhoz savként különösen megfelelőek a fiziológiailag elfogadható sókat eredményező savak. Szervetlen savként használhatunk pl. kénsavat, salétromsavat, hidrogén-halogenideket, pl. sósavat vagy hidrogénbromidot, foszforsavakat, pl. orto-foszforsavat, szulfaminsavat, továbbá szerves savakat, különösen alifás, aliciklusos, aralifás, aromás vagy heterociklusos mono- vagy polibázisú karbonsavakat, szulfon- vagy kénsavakat, pl. hangyasavat, ecetsavat,

propionsavat, pivalinsavat, dietil-ecetsavat, malonsavat, borostyánkősavat, pimelinsavat, fumársavat, maleinsavat, tejsavat, borkősavat, almasavat, citromsavat, glükonsavat, aszkorbinsavat, nikotinsavat, izonikotinsavat, metán- vagy etánszulfonsavat, etán-diszulfonsavat, 2-hidroxi-etánszulfonsavat, benzolszulfonsavat, para-toluolszulfonsavat, naftalin-mono- és diszulfonsavat és lauril-kénsavat. A fiziológiailag nem elfogadható savakból képezett sók, pl. pikrátok az (I) általános képletű vegyületek izolálására és/vagy tisztítására használhatók.

Másrészt a vegyületeket átalakíthatjuk a megfelelő fémsókká, különösen alkálifémsókká vagy alkáliföldfémsókká, vagy a megfelelő ammóniumsókká, bázis, pl. nátrium- vagy kálium-hidroxid vagy –karbonát alkalmazásával.

Használhatunk fiziológiailag elfogadható szerves bázisokat is, pl. etanol-amint.

Egy másik változat szerint a találmány kiterjed egy vagy több találmány szerinti (I) általános képletű vegyületet egy vagy több segédanyaggal kombinálva tartalmazó gyógyszerkészítményekre is.

Ezeket a készítményeket adagolhatjuk orálisan azonnali felszabadulású vagy szabályzott felszabadulású tabletták, gélkapszulák vagy granulátumok formájában, intravénásan injektálható oldat formájában, transzdermálisan tapadó transzdermális eszköz formájában, vagy helyileg oldat, krém vagy gél formájában.

Orális adagolásra alkalmas szilárd készítményt állíthatunk elő úgy, hogy a hatóanyaghoz töltőanyagot és szükség esetén kötőanyagot, szétesést elősegítő szert, csúszást elősegítő

szert, színezőanyagot vagy ízfokozót adagolunk, és az elegyet tablettává, bevont tablettává, granulátummá, porrá vagy kapszulává formáljuk.

Töltőanyagként használhatunk laktózt, kukoricakeményítőt, szacharózt, glükózt, szorbitot, kristályos cellulózt és szilícium-dioxidot, kötőanyagként alkalmazhatunk poli(vinil-alkohol)-t, poli(vinil-éter)-t, etil-cellulózt, metil-cellulózt, gumiarábikumot, tragantmézgát, zselatint, sellakot, hidroxi-propil-cellulózt, hidroxi-propil-metil-cellulózt, kalcium-citrátot, dextrint vagy pektint. Csúszást elősegítő szerként megfelelő a magnézium-sztearát, talkum, polietilén-glikol, szilícium-dioxid és keményített növényi olajok. A színezék lehet bármilyen, gyógyászati termékeknél engedélyezett színezőanyag. Az ízfokozó lehet kakaópor, növényi menta, aromás por, mentaolaj, borneol és fahéjpor. A tabletta vagy kapszula természetesen megfelelő cukor-, zselatin- stb. bevonattal lehet ellátva.

A találmány szerinti vegyületet hatóanyagként tartalmazó injektálható formát úgy állítjuk elő, hogy szükség esetén a vegyületet pH beállítóval, pufferanyaggal, szuszpendáló szerrel, szolubilizáló szerrel, stabilizáló szerrel, tónus beállító szerrel és/vagy konzerváló szerrel összekeverjük, és az elegyet intravénás, szubkután vagy intramuszkuláris injekció formává alakítjuk a szokásos eljárással. Szükség esetén a kapott injektálható formát szokott módon liofilizálhatjuk.

Szuszpendáló szerként használhatunk metil-cellulózt, poliszorbát 80-at, hidroxi-etil-cellulózt, gumiarábikumot, porított tragantmézgát, nátrium-karboxi-metil-cellulózt és polietoxilezett szorbitán-monolaurátot.

Szolubilizáló szerként megemlíthető a poli-oxietilénnel megszilárdított ricinusolaj, poliszorbát 80, nikotinamid, polietoxilezett szorbitán-monolaurát és a ricinusolaj-zsírsav etilészter.

Ezenkívül stabilizáló szerként használhatunk nátrium-szulfitot, nátrium-metaszulfitot és étert, a konzerváló szer pedig lehet metil-para-hidroxi-benzoát, etil-para-hidroxi-benzoát, szorbinsav, fenol, krezol vagy klórkrezol.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek és gyógyszerkészítmények hasznos mikroszomális triglicerid transzfer protein (MTP) inhibitorok. Mint ilyenek, használhatók diabétesszel összefüggő hiperkoleszterinémia, hipertrigliceridémia, hiperlipidémia, hasnyálmirigy gyulladás, hiperglicémia, elhízás, ateroszklerózis és diszlipidémia kezelésére.

A találmány tehát kiterjed a vegyület vagy gyógyszerkészítmény alkalmazására gyógyszer előállítására, mikroszomális triglicerid transzfer protein gátlására.

A találmány szerinti vegyületek gátolják a B apoproteinek (apo B) kiválasztását is.

A találmány szerinti vegyületek hatékony gátolják a nagyon alacsony sűrűségű lipoproteinek (VLDL-ek) kiválasztását is. A VLDL-ek kiválasztásának gátlását demonstrálva bizonyíthatjuk a találmány szerinti vegyületek in vivo hatását.

Az in vivo hatást egyszerűen kimutathatjuk Wistar patkányokon az alábbi protokoll alkalmazásával. Hepatikus VLDL kiválasztást mérünk úgy, hogy blokkoljuk a VLDL-ek degradálását triton (tiloxapol) IV injekcióval 400 mg/kg dózisban, 2 órás

koplalás után. A VLDL-ek kiválasztásának kiértékelésére meghatározzuk a trigliceridek és a koleszterin felhalmozódását a véráramban 5 órás periódus alatt. A találmány szerinti vegyületek csökkentik a VLDL máj által történő kiválasztását.

A továbbiakban a példákban két protokollt mutatunk be az MTP gátlására és az apo B kiválasztás gátlására.

Az alábbi példák a találmány további részleteit illusztrálják.

A magmágneses rezonancia színképek proton színképek 300 MHz-nél, szobahőmérsékleten. A kémiai eltolódásokat ppm-ben fejezzük ki, és minden esetben a deutériumozott oldószer jelnél regisztráljuk (kloroform 7,25 ppm-nél vagy dimetil-szulfoxid 2,5 ppm-nél).

A jelek leírásánál az alábbi rövidítéseket használtuk: s = szingulett, d = duplett, t = triplett, dd = duplettek duplettje, dt = triplettek duplettje, td = duplettek triplettje, m = multiplett.

A tömegspektrumokat LC/MS Platform-LC gépen mértük (Waters/Micromass) pozitív elektrospray üzemmódban, 20 voltos kúpfeszültséggel.

MS jelentése tömegspektrometriás adatok.

NMR jelentése magmágneses rezonancia adatok.

1. referenciapélda

1-Benzil-4-[(4'-trifluor-metoxi-2-bifenil)-karbonil-amino]--piperidin

7,86 g, 38,2 mmól 4-trifluor-metoxi-fenil-bórsav 15 ml dimetoxi-etán és 40 ml dioxán elegyével készített oldatát hozzáadjuk 13,0 g, 34,9 mmól N-(1-benzil-4-piperidil)-2-bróm-benzamid, 15 ml dimetoxi-etán, 120 ml dioxán, 5 ml abszolút etanol, 30 ml vizes 2 mólos nátrium-hidrogén-karbonát és 1,04

g $Pd(PPh_3)_4$ elegyéhez. A kapott elegyet nitrogénáramban 85 °C-on 6,5 órát melegítjük, 15 órát hagyjuk szobahőmérsékleten állni, majd további 5 órát melegítjük. Lehűtjük, hozzáadunk 100 ml etil-acetátot, majd 50 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát oldatot, végül 100 ml vizet és 100 ml etil-acetátot adagolunk. A fázisokat ülepítéssel szétválasztjuk, a vizes fázist 100 ml etil-acetáttal újra extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 100 ml telített nátrium-klorid oldattal mossuk. Az első vizes fázist 100 ml diklór-metánnal újra extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat ezután nátrium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük és bepárolva világos bézs színű szilárd anyagot kapunk, amelyet diizopropil-éterben diszpergálunk. 13,8 g, 87 % fehéres szilárd anyagot kapunk.

NMR (DMSO-d_6) δ (ppm): 1,23 (2H, m), 1,51 (2H, m), 1,91 (2H, m), 2,62 (2H, m), 3,38 (2H, s), 3,56 (1H, m), 7,10-7,65 (13H, m), 7,98 (1H, m).

2. referenciapélda

4-[(4'-Trifluor-metoxi-2-bifenil)-karbonil-amino]-piperidin

6,2 g, 13,4 mmól 1. referenciapélda szerinti vegyület 30 ml metanollal, 30 ml abszolút etanollal, 16 ml ciklohexénnel és 2,1 g 20 %-os $Pd(OH)_2$-vel képezett elegyét nitrogénáramban reflux alatt melegítjük. Mivel a reakció 4 óra után nem teljes, további 16 ml ciklohexént és 2,1 g 20 %-os $Pd(OH)_2$-t adagolunk, és az elegyet további 6 órát melegítjük. Celiten keresztül leszűrjük, bepároljuk, így szilárd anyagot kapunk, amelyet izopropil-éterben felveszünk. 3,6 g, 72 % szürkésfehér szilárd cím szerinti anyagot kapunk.

NMR: (DMSO-d_6) δ (ppm). 2H, m), 1,48 (2H, m), 2,41 (2H, m), 2,82 (2H, m), 3,30 (1H, széles s, trifluor-ecetsavval felcserélve), 3,60 (1H, m), 7,33-7,60 (8H, m), 8,01 (1H, m).

1. példa

1-(3-Piridil-metil)-4-[(4'-trifluor-metil-2-bifenil)-karbonil--amino]-piperidin (A-1 vegyület) előállítása

a) lépés

2,2,2-Trifluor-N-[1-(3-piridil-metil)-4-piperidil]-acetamid

31,4 g, 0,144 mól nátrium-triacetoxi-bórhidridet nitrogénáramban hozzáadunk 19,6 g, 0,1 mól 2,2,2-trifluor-N-[4-piperidil]-acetamid és 10,9 g, 0,1 mól 3-formil-piridin 470 ml diklór-metános oldatához, és az elegyet szobahőmérsékleten 3 napig keverjük. A kapott elegyet telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal keverjük, és a fázisokat ülepítéssel szétválasztjuk. A szerves fázist kétszer mossuk telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, majd nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. Szilárd anyagot kapunk, melyet diizopropil-éterben diszpergálva 19,1 g, 67 % fehér szilárd cím szerinti vegyületet kapunk, amely 128 °C-on olvad.

NMR: ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,55 (2H, m), 1,96 (2H, m), 2,15 (2H, m), 2,82 (2H, m), 3,50 (2H, s), 3,85 (1H, m), 6,39 (1H, széles s), 7,24 (1H, m), 7,62 (1H, m), 8,38-8,63 (2H, m).

b) lépés

1-(3-Piridil-metil)-4-amino-piperidin

20,8 g, 0,53 mól nátrium-bórhidridet hozzáadunk 19 g, 0,066 mól 2,2,2-trifluor-N-[1-(3-piridil-metil)-4-piperidil]-acetamid 640 ml dioxános és 64 ml abszolút etanolos oldatához, és a kapott elegyet nitrogénáramban 10,5 órát melegítjük

visszafolyató hűtő alatt. Bepároljuk, a maradékot vízben felvesszük, az elegyet diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfáttal szárítjuk, bepárolva 11,2 g, 88 % olajat kapunk, amelyet a következő lépésben további tisztítás nélkül használunk fel.

NMR: ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,29 (2H, m), 1,70 (2H, m), 1,96 (2H, m), 2,00-2,45 (2H, széles s), 2,58 (1H, m), 2,71 (2H, m), 3,40 (2H, s), 7,19 (1H, m), 7,57 (1H, m), 8,30-8,60 (2H, m).

c) lépés

1-(3-Piridil-metil)-4-[(4'-trifluor-metil-2-bifenil)-karbonil--amino]-piperidin

2,7 g, 0,01 mól 2-karboxi-4'-trifluor-metil-bifenil-sav 30 ml diklór-metános oldatát hozzáadunk 2 g, 0,00108 mól b) lépés szerinti vegyület, 1,23 g, 0,01 mól 4-DMAP és 1,99 g, 0,00102 mól (3-dimetil-amino-propil)-3-etil-karbodiimid-hidroklorid 50 ml diklór-metános oldatához. Az elegyet nitrogénáramban szobahőmérsékleten 120 órát keverjük. Diklór-metánnal hígítjuk, vízzel, telített hidrogén-karbonáttal és vízzel mossuk, a szerves fázist nátrium-szulfáttal szárítjuk, bepárolva olajat kapunk, amelyet szilikagélen kromatográfiásan tisztítunk. Etil-acetát, diklór-metán és metanol 4,5:4,5:1 arányú elegyével eluálva 2,85 g, 65 % fehér szilárd anyagot kapunk.

2. példa

1-(2-Kinolil-metil)-4-[(4'-trifluor-metil-2-bifenil)-karbonil--amino]-piperidin (A-8 vegyület) előállítása

0,78 g, 0,0036 mól nátrium-triacetoxi-bórhidridet nitrogénáramban hozzáadunk 0,87 g, 0,0025 mól 4-[(4'-trifluor-metil-2-bifenil)-karbonil-amino]-piperidin és 0,405 g, 0,0025 mól 2-

formil-kinolin 15 ml 1,2-diklór-etános oldatához, és az elegyet szobahőmérsékleten 18 órát keverjük. A kapott elegyet diklór-metánnal hígítjuk, majd hozzáadunk 40 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát oldatot. A szerves bázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, szárazra pároljuk, a maradékot diizopropil-éterben felvesszük. A csapadék izolálásával 1 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában, 83 %-os termeléssel, op. 210 °C.

3. példa

1-(6-Fluor-2-kinolil-metil)-4-[(4'-trifluor-metil-2-bifenil)-karbonil-amino]-piperidin (A-11 vegyület) előállítása

0,5 g, 0,00143 mól 4-[(4'-trifluor-2-bifenil)-karbonil-amino]-piperidin, 0,39 g, 0,00286 mól kálium-karbonát és 0,1 g kálium-jodid 25 ml DMF-fel képezett elegyét 80 °C-on 30 percig melegítjük. Lehűtjük szobahőmérsékletre, hozzáadunk 0,00214 mól 2-bróm-metil-6-fluor-kinolint. Az elegyet 80 °C-on 8 órát melegítjük. Bepároljuk, vízzel mossuk, diklór-metánnal extraháljuk, a szerves fázist nátrium-szulfáttal szárítjuk. Leszűrjük, bepároljuk, a cím szerinti vegyületet nyers formában kapjuk, majd diizopropil-éterben felvéve tisztítjuk. 0,16 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Az 1. és 2. táblázatban szereplő vegyületeket a fenti példákban bemutatott eljárások egyikével állítottuk elő, a megfelelő reagensekből kiindulva.

1. táblázat – (A) vegyület

Pl./ref.	Het	Op. és/vagy MS	NMR δ (ppm):
A-1 LR 19370	3-piridil	160 °C MS: M+1 = 440	(DMSO-d_6) 1,32 (2H, m), 1,58 (2H, m), 1,99 (2H, m), 2,61 (2H, m), 3,43 (2H, s), 3,58 (1H, m), 7,27 (2H, m), 7,43-7,60 (6H, m), 7,75 (2H, d, J = 8,19 Hz), 8,15 (1H, m), 8,49 (2H, m).
A-2 LR 20826 (fumarát)	3-piridil		(DMSO-d_6) 1,28 (2H, m), 1,58 (2H, m), 2,07 (2H, m), 2,65 (2H, m), 3,48 (2H, s), 3,60 (1H, m), 6,62 (2H, s), 7,30-7,60 (7H, m), 7,60-7,80 (3H, m), 8,05-8,30 (1H, m), 8,30-8,60 (2H, m).
A-3 LR 20825 (maleát)	3-piridil		(DMSO-d_6) 1,49 (2H, m), 1,81 (2H, m), 2,70-3,75 (4H, m), 3,83 (1H, m), 4,18 (2H, s), 6,05 (2H, s), 7,35-7,65 (7H, m), 7,65-7,95 (3H, m), 8,25-8,50 (1H, m), 8,50-8,80 (2H, m).
A-4 LR 20831 (hidroklorid)	3-piridil		(DMSO-d_6) 1,60-1,95 (4H, m), 2,82-3,25 (2H, m), 3,25-3,50 (2H, m), 3,81 (1H, m), 4,42 (2H, s), 7,35-7,65 (6H, m), 7,65-8,00 (3H, m), 8,40-8,70 (2H, m), 8,80-9,15 (2H, m), 11,38 (1H, 2s, széles).
A-5 LR 20294	6-metil-2-piridil	170 °C	(DMSO-d_6) 1,30 (2H, m), 1,58 (2H, m), 2,00 (2H, m), 2,42 (3H, s), 2,66 (2H, m), 3,46 (2H, s), 3,60 (1H, m), 7,16 (2H, m), 7,42-7,64 (7H, m), 7,75 (2H, d, J = 7,91 Hz), 8,14 (1H, d, J = 7,86 Hz).
A-6 LR 19278	2-piridil	156 °C MS: M+1 = 440	(DMSO-d_6) 1,30 (2H, m), 1,58 (2H, m), 2,02 (2H, m), 2,66 (2H, m), 3,40-3,80 (1H, m + 2H, s), 7,24 (1H, m), 7,25-7,60 (7H, m), 7,70-7,80 (3H, m), 8,14 (1H, d, J = 7,84 Hz), 8,46 (1H, m).

A-7 LR 20547	2-metil-3-piridil	-	(DMSO-d_6) 1,27 (2H, m), 1,57 (2H, m), 2,00 (2H, m), 2,46 (3H, s), 2,5-2,6 (2H, m), 3,32 (2H, s), 3,57 (1H, m), 7,15 (1H, m), 7,35-7,65 (7H, m), 7,76 (2H, d, J = 8,2 Hz), 8,12 (1H, d, J = 7,88 Hz), 8,31 (1H, m).
A-8 LR 19621	2-kinolil	210 °C	(DMSO-d_6) 1,35 (2H, m), 1,59 (2H, m), 2,06 (2H, m), 2,69 (2H, m), 3,59 (1H, m), 3,70 (2H, s), 7,40-7,80 (11H, m), 7,95 (2H, m), 8,16 (1H, m), 8,30 (1H, m).
A-9 LR 19622	4-kinolil	216 °C	(DMSO-d_6) 1,31 (2H, m), 1,60 (2H, m), 2,10 (2H, m), 2,73 (2H, m), 3,62 (1H, m), 3,87 (2H, s), 7,35-7,65 (8H, m), 7,74 (3H, m), 8,02 (1H, d, J = 8,18 Hz), 8,14 (1H, d, J = 7,67 Hz), 8,25 81H, d, J = 8,05 Hz), 8,82 (1H, d, J = 6,34 Hz).
A-10 LR 20304	6-metoxi-2-kinolil	-	($CDCl_3$) 1,16 (2H, m), 1,65 (2H, m), 2,19 (2H, m), 2,59 (2H, m), 3,70 (2H, s), 3,84 (1H, m), 3,91 (3H, s), 5,09 (2H, d, J = 2,72 Hz), 7,04 (1H, d, J = 2,72 Hz), 7,25-7,55 (7H, m), 7,65 (3H, m), 7,95 (2H, m).
A-11 LR 20368	6-fluor-2-kinolil	-	($CDCl_3$) 1,15 (2H, m), 1,65 (2H, m), 2,20 (2H, m), 2,75 (2H, m), 3,71 (2H, s), 3,85 (1H, m), 5,09 (1H, m), 7,30-7,60 (8H, m), 7,65 (3H, m), 8,04 (2H, m).
A-12 LR 20919 (fumarát)	6-fluor-2-kinolil	-	(DMSO-d_6) 1,38 (2H, m), 1,64 (2H, m), 2,32 (2H, m), 2,81 (2H, m), 3,65 (1H, m), 3,85 (2H, s), 6,62 (2H, s), 7,35-7,85 (11H, m), 8,00-8,10 (1H, m), 8,10-8,30 (1H, m), 8,30-8,45 (1H, m).
A-13 LR 20918 (maleát)	6-fluor-2-kinolil	-	(DMSO-d_6) 1,65 (2H, m), 1,9 (2H, m), 2,95-3,55 (4H, m), 3,88 (1H, m), 4,55 (2H, m), 6,09 (2H, s), 7,40-8,00 (11H,

			m), 8,05-8,20 (1H, m), 8,35-8,70 (2H, m).
A-14 LR 20917 (hidroklorid)	6-fluor-2-kinolil	-	(DMSO-d_6) 1,60-2,10 (4H, m), 3,00-3,55 (4H, m), 3,89 (1H, m), 4,58 (2H, s), 7,25-8,00 (11H, m), 8,00-8,20 (1H, m), 8,35-8,65 (2H, m).
A-15 LR 20420 (hidroklorid)	2-kinolil	-	(DMSO-d_6) 1,51-1,89 (4H, m), 3,14-3,56 (4H, m), 3,91 (1H, m), 4,60 (2H, s), 7,45-7,69 (6H, m), 7,69-7,85 (5H, m), 8,06 (2H, m), 8,5 (2H, m), 10,50 (1H, széles s).
A-16 LR 20421 (hidroklorid)	4-kinolil	MS: M+1 + 490,4	(DMSO-d_6) 1,60-1,90 (4H, m), 3,00-3,42 (4H, m), 3,81 (1H, m), 4,92 (2H, s), 7,42-7,58 (6H, m), 7,72 (2H, m), 7,88 (1H, m), 8,02 (1H, m), 8,31 (2H, m), 8,57 (2H, m), 9,21 (1H, m), 10,90-11,35 (1H, széles s).
A-17 LR 21017	2-kinoxalil	204 °C	($CDCl_3$) 1,18 (2H, m), 1,68 (2H, m), 2,23 (2H, m), 2,62 (2H, m), 3,78 (2H, s), 3,84 (1H, m), 5,11 (1H, széles d, J = 8,05 Hz), 7,31-7,40 (1H, m), 7,40-7,60 (4H, m), 7,31-7,40 (1H, m), 7,40-7,60 (4H, m), 7,60-7,80 (5H, m), 7,98-8,18 (2H, m), 8,92 (1H, s).

2. táblázat – (B) vegyület

Pl./ref.	Het	T_1	Op.	NMR δ (ppm):
B-1 LR 20795	3-piridil	-4'-OCF_3	-	(DMSO-d_6) 1,05-1,35 (2H, m), 1,40-1,65 (2H, m), 1,90-2,15 (2H, m), 2,55-2,85 (2H, m), 3,57 (1H, m + 2H, széles s), 7,25-7,75 (11H, m), 8,40-8,55 (2H, m).
B-2 LR 20879	6-fluor-2-kinolil	H	-	($CDCl_3$) 1,10 (2H, m), 1,51 (2H, m), 2,18 (2H, m), 2,57 (2H, m), 3,70 (2H, s), 3,80 (1H, m), 7,30-7,60 (12H, m), 7,71 (1H, d, J = 1,52 Hz), 7,95-8,15 (2H, m).
B-3 LR 21000	6-fluor-2-kinolil	-4'-OCF_3	-	(DMSO-d_6) 1,25 (2H, m), 1,54 (2H, m), 2,06 (2H, m), 2,67 (2H, m), 3,59 (1H, m), 3,68 (2H, s), 7,32-7,55 (8H, m), 7,55-7,70 (2H, m), 7,70-7,85 (1H, m), 7,95-8,10 (2H, m), 8,31 (1H, m).
B-4 LR 21045	6-metoxi-2-kinolil	-4'-OCF_3	-	($CDCl_3$) 1,11 (2H, m), 1,65 (2H, m), 2,18 (2H, m), 2,62 (2H, m), 3,70 (2H, s), 3,83 (1H, m), 3,91 (3H, s), 5,04 (1H, széles d, J = 8,30 Hz), 7,04 (1H, m), 7,20-7,55 (9H, m), 7,64 (1H, m), 7,88-8,07 (2H, m).
B-5 LR 21032	4-kinolil	-4'-OCF_3	-	($CDCl_3$) 1,90 (2H, m), 1,65 (2H, m), 2,17 (2H, m), 2,63 (2H, m), 3,83 (1H, m + 2H, s), 7,20-7,60 (10H, m), 7,60-7,80 (2H, m), 8,11 (2H, m), 8,83 (1H, m).
B-6 LR 21118	2-kinolil	H	-	(DMSO-d_6) 1,33 (2H, m), 1,58 (2H, m), 2,08 (2H, m), 2,71 (2H, m), 3,59 (1H, m), 3,70 (2H, s), 7,20-7,66 (11H, m), 7,66-7,75 (1H, m), 7,75-8,12 (3H, m), 8,20-8,40 (1H, m).
B-7 LF 21089	6-metil-2-piridil	H	-	($CDCl_3$) 1,06 (2H, m), 1,62 (2H, m), 2,11 (2H, m), 2,42-2,77 (2H, m + 3H, s), 3,51 (2H, s), 3,79 (1H, m), 5,04 (1H, széles d, J = 7,84 Hz), 6,96-7,20 (2H, m), 7,32-7,65 (9H, m), 7,65-7,85 (1H, m).

B-8 LR 21085	2-kinolil	-4'-OCF_3	165 °C	(DMSO-d_6) 1,32 (2H, m), 1,53 (2H, m), 2,07 (2H, m), 2,68 (2H, m), 3,55 (1H, m), 3,69 (2H, s), 7,33-7,65 (10H, m), 7,65-7,83 (1H, m), 7,83-8,10 (3H, m), 8,31 (1H, d, J = 8,46 Hz).
B-9 LR 21115	2-metil-3-piridil	-4'-OCF_3	-	(DMSO-d_6) 1,25 (2H, m), 1,52 (2H, m), 1,99 (2H, m), 2,45 (3H, s), 2,60 (2H, m), 3,37 (2H, s), 3,56 (1H, m), 7,00-7,25 (1H, m), 7,25-7,65 (9H, m), 7,85-8,15 (1H, m), 8,15-8,40 (1H, m)
B-10 LR 21119	6-metil-2-piridil	-4'-OCF_3	-	($CDCl_3$) 1,10 (2H, m), 1,59 (2H, m), 2,13 (2H, m), 2,51 (3H, s), 2,60 (2H, m), 3,53 (2H, s), 3,80 (1H, m), 5,03 (1H, széles d, J = 8,03 Hz), 6,95-7,05 (1H, m), 7,05-7,20 (1H, m), 7,20-7,30 (2H, m), 7,30-7,40 (1H, m), 7,40-7,60 (5H, m), 7,60-7,70 (1H, m).

4. példa

1-(2-Kinolil-metil)-4-[(4'-trifluor-metoxi-2-bifenil)-karbonil--amino]-piperidin (B-8 vegyület) előállítása

0,31 g, 1,4 mmól nátrium-triacetoxi-bórhidridet nitrogénáramban hozzáadunk 0,36 g, 1,0 mmól, 2. referenciapélda szerinti 4-[(4'-trifluor-metoxi-2-bifenil)-karbonil-amino]-piperidin és 0,16 g, 1,0 mmól 2-kinolin-karboxaldehid 10 ml 1,2-diklóretános oldatához, és az elegyet 6 órát keverjük szobahőmérsékleten. A kapott elegyet diklór-metánnal hígítjuk és telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, bepárolva szilárd anyagot kapunk, amelyet szilikagélen kromatográfiásan tisztítunk, etil-acetát, diklór-metán és metanol 9,5:9,5:1 arányú elegyével eluálunk. A fő frakciót diizopropil-éterben diszpergálva 0,2 g,

40 % cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában.

5. példa

1-[(6-Metoxi-2-kinolil)-metil]-4-[(4'-trifluor-metoxi-2-bifenil)--karbonil-amino]-piperidin (B-4 vegyület) előállítása

0,41 g, 1,1 mmól 2. referenciapélda szerinti vegyület, 0,24 g, 1,7 mmól kálium-karbonát és 0,1 g kálium-jodid 20 ml DMF-fel képezett elegyét szobahőmérsékleten 1 órát keverjük. Ezután hozzáadunk 0,29 g, 1,1 mól 2-bróm-metil-6-metoxi-kinolint. Az elegyet 80 °C-on 7 órát melegítjük, majd egész hétvégén állni hagyjuk. Ezután bepároljuk, vízzel mossuk, etil-acetáttal extraháljuk, majd a szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk. Leszűrés és bepárlás után 0,5 g nyers terméket kapunk, amelyet szilikagélen kromatográfiásan tisztítunk, diklór-metán és metanol 98:2 arányú elegyével eluálunk. A fő frakciót diizopropil-éterben diszpergálva 0,31 g, 53 % fehér szilárd cím szerinti vegyületet kapunk.

6. példa

1-[3-Piridil-metil]-4-[(4'-trifluor-metoxi-2-bifenil)-karbonil--amino]-piperidin (B-1 vegyület) előállítása

0,30 g, 0,79 mmól 1-[3-piridil-metil]-4-[(2-bróm-fenil)-karbonil-amino]-piperidin, 0,75 ml dimetoxi-etán, 3,7 ml dioxán, 0,12 ml etanol, 0,75 ml vizes 2 mólos nátrium-hidrogén-karbonát oldat, 0,026 g $Pd(PPh_3)_4$ és 0,18 g, 0,87 mmól 4-trifluor-metoxi-fenil-bórsav elegyét nitrogénáramban 80 °C-on 13,5 órát melegítjük. Lehűtjük, etil-acetátot, majd telített nátrium-klorid oldatot adunk hozzá, és az elegyet egész éjjel állni hagyjuk. Leszűrjük, a fázisokat ülepítéssel elválasztjuk, a szer-

ves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük, bepárolva olajat kapunk, amelyet szilikagélen kromatografálva tisztítunk. Etil-acetát, diklór-metán és metanol 4,5:4,5:1 arányú elegyével eluálva 0,15 g, 41 % szilárd cím szerinti vegyületet kapunk.

7. példa

1-[(6-Fluor-2-kinolil)-metil]-4-[(2-bifenil)-karbonil-amino]--piperidin (B-2) vegyület előállítása

a) lépés

1-[(6-Fluor-2-kinolil)-metil]-4-[trifluor-metil-karbonil-amino]--piperidin előállítása

12,1 g, 61 mmól 4-trifluor-acetamido-piperidin, 17 g, 122 mmól kálium-karbonát és 1,2 g kálium-jodid 300 ml DMF-fel képezett elegyét 80 °C-on 0,5 órát melegítjük. Lehűtjük szobahőmérsékletre, hozzáadjuk 18,1 g, 75 mmól 2-bróm-metil-6-fluor-kinolin 75 ml dimetil-formamidos oldatát. Az elegyet 80 °C-on 2 órát melegítjük, majd szobahőmérsékleten egész éjjel keverjük, ismét 6 órát melegítjük és egész hétvégén szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet 500 ml jéghideg vízbe és 500 ml diklór-metánba öntjük. A fázisokat ülepítéssel elválasztjuk, diklór-metánnal extraháljuk, a szerves fázisokat vízzel mossuk és nátrium-szulfát felett szárítjuk. Leszűrés és bepárlás után nyers terméket kapunk, amelyet szilikagélen keresztül leszűrve tisztítunk. Eluáló szerként kloroform és metanol 10:1 arányú elegyét használjuk. A fő frakció 15,3 g, 71 % bézs színű szilárd, cím szerinti vegyületet eredményez.

NMR: ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,49-1,72 (2H, m), 1,97 (2H, m), 2,31 (2H, m), 2,88 (2H, m), 3,81 (2H, s), 3,88 (1H, m), 6,12 (1H,

m, felcserélhető), 7,31-7,53 (2H, m), 7,58 (1H, d, J = 8,44 Hz), 7,96-8,15 (2H, m).

b) lépés

1-[(6-Fluor-2-kinolil)-metil]-4-amino-piperidin előállítása

100 ml 1N nátrium-hidroxidot hozzácsepegtetünk 0,5 óra alatt 24,8 g, 69 mmól a) lépésben kapott vegyülethez 140 ml monoglimben. Enyhe exotermikusság után az elegyet szobahőmérsékleten 2 órát keverjük, majd bepároljuk és 100 ml vízben és 100 ml etil-éterben felvesszük. A vizes fázist 3x100 ml etil-éterben felvesszük. Az éteres szerves fázisokat nátrium-szulfát felett szárítjuk, majd leszűrve és bepárolva sötétbarna L1 folyadékot kapunk. A vizes fázist 3x100 ml diklór-metánnal újra extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfát felett szárítjuk, majd leszűrve és bepárolva sötétbarna L2 folyadékot kapunk. Az anyalúgokat 100 ml 30 %-os nátrium-hidroxiddal kezeljük. Diklór-metánnal extraháljuk, a szerves fázisokat nátrium-szulfáttal szárítjuk, leszűrjük, bepárolva sötétbarna L3 folyadékot kapunk. A három frakciót (L1, L2 és L3) diklór-metánban újra oldva egyesítjük, nátrium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük, és bepárolva terméket kapunk, amelyet szilikagélen keresztül leszűrve tisztítunk. Eluáló szerként kloroform és metanol 2:1 arányú elegyét használjuk. A fő frakció 15,5 g, 86 % narancspiros olajat eredményez, amely a cím szerinti vegyületnek felel meg.

NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,30-1,60 (4H, m), 1,79 (2H, m), 2,17 (2H, m), 2,68 (1H, m), 2,85 (2H, m, felcserélhető), 3,74 (2H, s), 7,32-7,53 (2H, m), 7,61 (1H, d, J = 9,71 Hz), 7,97-8,14 (2H, m).

c) lépés

1-[(6-Fluor-2-kinolil)-metil]-4-[(2-bifenil)-karbonil-amino]-piperidin (B-2) vegyület előállítása

Az 1. példa c) lépése szerinti protokollt követve és a b) lépésben kapott vegyületből és 2-karboxi-bifenilből kiindulva a cím szerinti vegyületet állítjuk elő.

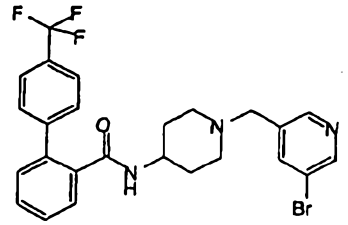
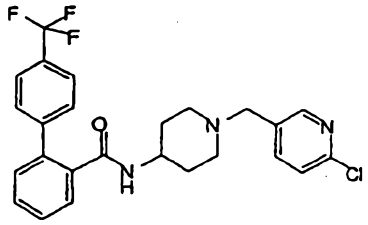
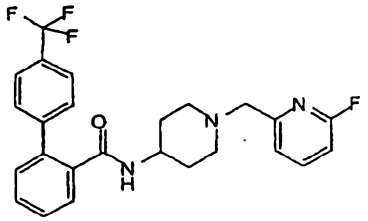
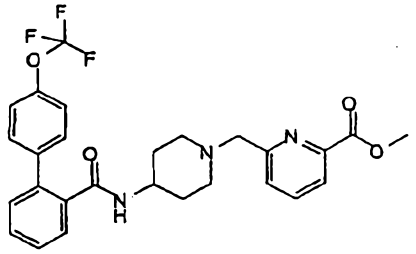
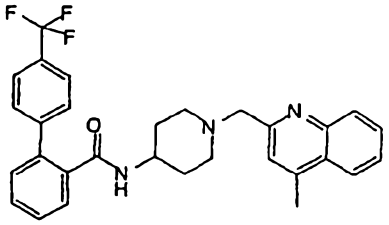
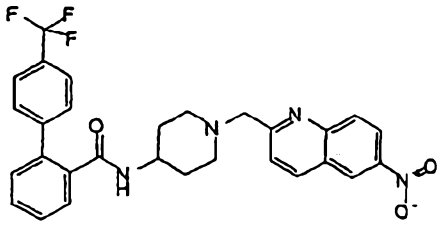
8. példa

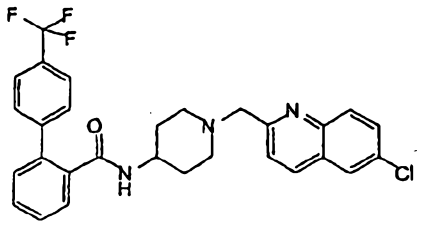
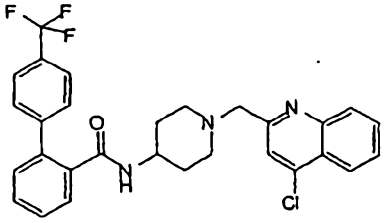
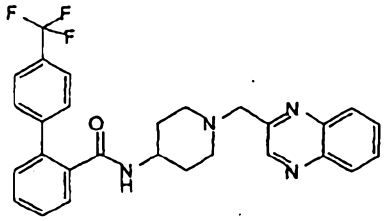
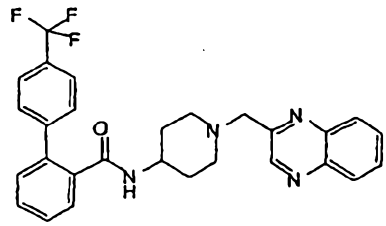
1-[(2-Kinolil)-metil]-4-[(2-bifenil)-karbonil-amino]-piperidin (B-6 vegyület) előállítása

0,39 g, 1,7 mmól nátrium-triacetoxi-bórhidridet nitrogénáramban hozzáadunk 0,36 g, 1,3 mmól 4-[(2-bifenil)-karbonil-amino]-piperidin és 0,22 g, 1,4 mmól 2-formil-kinolin 15 ml 1,2-diklór-etános oldatához, és az elegyet szobahőmérsékleten 4 napig keverjük. A kapott elegyet telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk és diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, bepárolva szilárd anyagot kapunk, amelyet szilikagélen kromatográfiásan tisztítunk, etil-acetát, diklór-metán és metanol 4,5:4,5:1 arányú elegyével eluálunk. A fő frakciót diizopropil-éterben diszpergálva 0,2 g, 27 % cím szerinti vegyületet kapunk.

8a. példa

Az alábbi vegyületek előállítása:

Szerkezet	op. és/vagy MS	NMR δ (ppm)	Eljárás
		(DMSO-d_6) 1,35 (2H, m), 2,1 (2H, m), 2,65 (2H, m), 3,50 (2H, s), 3,60 (1H, m), 7,45-7,65 (m, 6H), 7,80 (2H, m), 8,0 (1H, m), 8,20 (1H, m), 8,65 (1H, m).	2. példa
		($CDCl_3$) 1,20 (2H, m), 1,75 (2H, m), 2,20 (2H, m), 2,65 (2H, m), 3,50 (2H, s), 3,95 (1H, m), 7,35 (1H, m), 7,45 (1H, m), 7,50-7,70 (m, 5H), 7,70 (3H, m), 8,35 (1H, m).	2. példa
	MS: M+1= 458,2		2. példa
		(DMSO-d_6) 1,50 (2H, m), 2,20-2,40 (2H, m), 3,70-3,90 (3H, m), 7,50-8,40 (12H)	4. példa
		($CDCl_3$) 1,15 (2H, m), 1,65 (2H, m), 2,15 (2H, m), 2,50-2,65 (2H, m),3,65 (2H, s), 3,80 (1H, m), 5,05 (1H, m), 7,30-7,65 (11H), 7,85 (1H, m), 7,95 (1H, m).	2. példa
	202 °C	($CDCl_3$) 1,15 (2H, m), 1,60 (2H, m), 2,20 (2H, m), 2,60 (2H, m), 3,60-3,85 (3H, m), 5,05 (1H, m), 7,30-7,75 (9H, m), 8,10 (1H, m), 8,20 (1H, m), 8,35 (1H, m).	2. példa

		($CDCl_3$) 1,10 (2H, m), 1,60 (2H, m), 2,15 (2H, m), 2,55 (2H, m), 3,65 (2H, s), 3,75 (1H, m), 7,30 (1H, m), 7,35 (9H, m), 7,75 (1H, m), 7,85 (2H, m)	3. példa
	173 °C	($CDCl_3$) 1,30 (2H, m), 1,80 (2H, m), 2,30 (2H, m), 2,70 (2H, m), 3,80 (2H, s), 3,90 (1H, m), 7,30 (1H, m), 7,35 (10H, m), 8,0 (1H, m), 8,15	2. példa
 dimetánszulfonát	135-138 °C	(DMSO-d_6) 1,60-2,15 (4H, m), 2,45 (6H, s), 3,20-3,80 (4H, m), 4,15 (1H, m), 4,80 (2H, m), 7,75 (6H, m), 7,85 (2H, m), 8,30 (2H, m), 8,55 (2H, m), 9,15 (1H, s), 11 (1H	
 maleát	116-118 °C		

valamint az 1-[6-karboxil-3-piridil-metil]-4-[(4'-trifluor-metoxi-2-bifenil)-karbonil-amino]-piperidin előállítása

9. példa

MTP hatás gátlásának analízise

A mikroszomális triglicerid transzfer protein (MTP) hatásának gátlását a következő protokoll szerint vizsgáltuk.

Az MTP hatásának egy vegyület által történő gátlását mennyiségileg úgy állapíthatjuk meg, ha megfigyeljük egy jelzett triglicerid donor részecskéről akceptor részecskére történő transzferének gátlását MTP jelenlétében. Az MTP előállítási el-

járása Wetterau és Zilversmit módszerén alapul (Biochem. Biophys. Acta (1986) 875 : 610). Néhány grammnyi aranyhörcsög májat többször öblítünk 0 °C-on 250 mmól szacharózoldatban. A következő lépéseket +4 °C-on végezzük. 50 %-os homogenátumot állítunk elő 250 mmól szacharózban teflon malom alkalmazásával, majd 10 percig 10000xg-nél +4 °C-on centrifugáljuk. A felülúszót ezután 105.000xg-nél 75 percig centrifugáljuk +4 °C-on. A felülúszót eltávolítjuk és a mikroszomális pelletet a kiindulási máj grammjára számított 3 ml, 150 mmól (pH=8,0) trisz/HCl oldatban felvesszük. 1 ml-es alikvótokat tárolunk –80 °C-on felhasználásig.

1 ml mikroszóma frakciót felolvasztunk, majd hozzáadunk 12 ml hűtött, 50 mmól trisz/HCl-t, 50 mmól kálium-kloridot, 5 mmól magnézium-kloridot tartalmazó, pH=7,4 értékű puffert és 1,2 ml deoxikolátot 0,54 %-os vizes oldat formájában. 30 percig inkubáljuk +4 °C-on enyhe rázás közben, majd a szuszpenziót 105.000xg-nél 75 percig centrifugáljuk. Az oldódó MTP-t tartalmazó felülúszót 150 mmól trisz/HCl-ből, 40 mmól nátrium-kloridból, 1 mmól EDTA-ból, 0,02 % nátrium-azidból álló, pH=7,4 értékű pufferben dializáljuk (literenként ötször 2-3 napig). Az MTP-t +4 °C-on tároljuk, legalább 30 napig stabil marad, és ebben a formájában használjuk a kísérletben.

A donor részecskéket (liposzómákat) 208 µl L-foszfatidilkolinból (10 mg/ml) kloroformban és 480 µl [3H]-trioleinből (0,5 mCi/ml) toluolban állítjuk elő. Keverés után az oldatot nitrogénáramban bepároljuk, 6 ml-nyi, 50 mmól trisz/HCl-t, 50 mmól kálium-kloridot, 50 mmól magnézium-kloridot tartalmazó, pH=7,4 értékű pufferben felvesszük, és ultrahangos fürdőben inkubáljuk

30 percig szobahőmérsékleten. A liposzómákat +4 °C-on tároljuk és minden használat előtt újra ultrahangozzuk 10 percig.

Az akceptor részecskék biotinilezett, kis sűrűségű lipoproteinek (biot-LDL). Ezeket a részecskéket Amersham cég szállítja.

A reakcióelegyet kezeletlen, fél-üregű fehér lemezeken (Corning Costar) állítjuk elő az alábbi anyagok hozzáadásával: 5 μl, 50 mmól HEPES-t, 150 mmól nátrium-kloridot, 0,1 tömeg/térfogat% BSA-t, 0,05 tömeg/térfogat% nátrium-azidot tartalmazó puffer, pH=7,4; 5 μl liposzóma; 5 μl biot-LDL; 5 μl tesztvegyület DMSO-ban; 5 μl MTP. 18-24 órán keresztül inkubáljuk 37 °C-on, majd a reakciót szteptavidinnel kondenzált 100 μl Amersham SPA (szcintillációs közelítési kísérlet) gyöngyök hozzáadásával befagyasztjuk, és a radioaktivitást Top Count (Packard) alkalmazásával legalább 1 órával később megmérjük. A trigliceridek transzferének egy vegyület által történő gátlását az átvitt radioaktivitás csökkenése tükrözi. Egy adott vegyület esetében a gátlási százalékot a reakcióelegyben vegyületet nem tartalmazó kontrollal összevetve határozzuk meg.

Az eredményeket IC_{50} értékben fejezzük ki, amely az a koncentráció, ami az MTP 50 %-os gátlását teszi lehetővé. Ezeket az eredményeket az alábbi 3. táblázatban összegezzük néhány találmány szerinti reprezentatív vegyület vonatkozásában.

3. táblázat

Példaszám	IC_{50} (nM)
A-5	65
A-7	84
A-8	26

10. példa

Apo B Hep G2 humán sejtvonalban történő kiválasztásának analízise

A találmány szerinti vegyület hatékonyságát úgy értékeljük ki, hogy megmérjük az apo B Hep G2 sejtekben történő kiválasztásának gátlását.

A Hep G2 sejteket (ECACC – 85011430) modellként használjuk a lipoproteinek májban történő in vitro kiválasztásának tanulmányozásánál (Dixon J. és Ginsberg H. – J. Lipid. Res. – 1993, 34:167-179).

A Hep G2 sejteket Dulbecco-féle módosított Eagle közegben tenyésztjük, amely 10 % marha magzati szérumot tartalmaz (DMEM és FCS – Gibco), 96-üregű lemezeken, 5 %-os széndioxid atmoszférában, 24 óra hosszat (kb. 70 %-os összefolyás).

A tesztvegyületeket feloldjuk 2 vagy 10 mmól-nál dimetilszulfoxidban. 1:3,16 arányú sorozathígításokat állítunk elő DMSO-ban, és 1:200 arányban hozzáadjuk (Robot Multimek Beckman) a tenyésztő közeghez (200 µl), végül 24 órát inkubáljuk a Hep G2 sejteket tartalmazó különböző üregekben.

A 24-órás tenyészet felülúszóját, melyet 1:5 arányban hígítunk (foszfát-pufferezett fiziológiás sóoldat : 1 % borjúszérum

albumint tartalmazó PBS), szendvics-ELISA mószer szerint vizsgálunk, amely humán apo B-re specifikus.

Az eredményeket IC_{50} értékben fejezzük ki, azaz olyan koncentrációban, amely az apo B Hep G2 sejtekben történő kiválasztását 50 %-kal gátolja.

Ezeket az eredményeket az alábbi 4. táblázatban összegezzük néhány találmány szerinti reprezentatív vegyület vonatkozásában.

4. táblázat

Példaszám	IC_{50} (nM)
A-5	3
A-7	74
A-8	2

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sója, hidrátja, szolvátja vagy sztereoizomerje - ahol

Z jelentése bifenilcsoport, amely adott esetben szubsztituált a 2'-, 3'-, 4'-, 5'- és 6'-helyzetben egy vagy több trihalogén-metil- vagy trihalogén-metoxi-csoporttal;

Het jelentése adott esetben egy vagy több halogénatommal, ciano-, nitro-, 1-6 szénatomos alkil-, 6-12 szénatomos aril-, 1-6 szénatomos alkoxi-, hidroxil-, 1-6 szénatomos tio-alkoxi-, karboxil- vagy 1-6 szénatomos alkoxi-karbonil-csoporttal szubsztituált kinolil-, kinoxalil- vagy piridilcsoport.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyület, ahol Z jelentése adott esetben szubsztituált 2-bifenil-csoport.

3. Az előző igénypontok bármelyike szerinti vegyület, ahol Z jelentése 4'-trifluor-metil-2-bifenil- vagy 4'-trifluor-metoxi-2-bifenil-csoport.

4. Az előző igénypontok bármelyike szerinti vegyület, ahol Het jelentése 3-piridil-, 2-piridil-, 2-kinolil-, 2-kinoxalil- vagy 4-kinolil-csoport, ahol a piridil-, kinoxalil- és kinolilcsoport adott esetben szubsztituált.

5. A 4. igénypont szerinti vegyület, ahol a piridilcsoport adott esetben egy vagy több metil-, metoxicsoporttal vagy halogénatommal szubsztituált.

6. Az előző igénypontok bármelyike szerinti vegyület, amely a következő lehet:

- 1-(3-piridil-metil)-4-[(4'-trifluor-metil-2-bifenil)-karbonil-amino]-piperidin;
- 1-(3-piridil-metil)-4-[(4'-trifluor-metil-2-bifenil)-karbonil-amino]-piperidin-fumarát;
- 1-(3-piridil-metil)-4-[(4'-trifluor-metil-2-bifenil)-karbonil-amino]-piperidin-maleát;
- 1-(3-piridil-metil)-4-[(4'-trifluor-metil-2-bifenil)-karbonil-amino]-piperidin-hidroklorid;
- 1-(6-metil-2-piridil-metil)-4-[(4'-trifluor-metil-2-bifenil)-karbonil-amino]-piperidin;
- 1-(2-piridil-metil)-4-[(4'-trifluor-metil-2-bifenil)-karbonil-amino]-piperidin;
- 1-[(2-metil-3-piridil)-metil]-4-[(4'-trifluor-metil-2-bifenil)-karbonil-amino]-piperidin;
- 1-(2-kinolil-metil)-4-[(4'-trifluor-metil-2-bifenil)-karbonil-amino]-piperidin;
- 1-(4-kinolil-metil)-4-[(4'-trifluor-metil-2-bifenil)-karbonil-amino]-piperidin;
- 1-(6-metoxi-2-kinolil-metil)-4-[(4'-trifluor-metil-2-bifenil)-karbonil-amino]-piperidin;
- 1-(6-fluor-2-kinolil-metil)-4-[(4'-trifluor-metil-2-bifenil)-karbonil-amino]-piperidin;
- 1-[3-piridil-metil]-4-[(4'-trifluor-metoxi-2-bifenil)-karbonil-amino]-piperidin;
- 1-[(6-fluor-2-kinolil)-metil]-4-[(2-bifenil)-karbonil-amino]-piperidin;
- 1-[(6-fluor-2-kinolil)-metil]-4-[(4'-trifluor-metil-2-bifenil)-karbonil-amino]-piperidin-fumarát;

- 1-[(6-fluor-2-kinolil)-metil]-4-[(4'-trifluor-metil-2-bifenil)-karbonil-amino]-piperidin-maleát,
- 1-[(6-fluor-2-kinolil)-metil]-4-[(4'-trifluor-metil-2-bifenil)-karbonil-amino]-piperidin-hidroklorid;
- 1-(2-kinolil-metil)-4-[(4'-trifluor-metil-2-bifenil)-karbonil-amino]-piperidin-hidroklorid;
- 1-[(4-kinolil)-metil]-4-[(4'-trifluor-metil-2-bifenil)-karbonil-amino]-piperidin-hidroklorid;
- 1-[(6-fluor-2-kinolil)-metil]-4-[(4'-trifluor-metoxi-2-bifenil)-karbonil-amino]-piperidin;
- 1-[(6-metoxi-2-kinolil)-metil]-4-[(4'-trifluor-metoxi-2-bifenil)-karbonil-amino]-piperidin;
- 1-[(4-kinolil)-metil]-4-[(4'-trifluor-metoxi-2-bifenil)-karbonil-amino]-piperidin;
- 1-[(2-kinoxalil)-metil]-4-[(4'-trifluor-metil-2-bifenil)-karbonil-amino]-piperidin;
- 1-[(2-kinolil)-metil]-4-[(2-bifenil)-karbonil-amino]-piperidin;
- 1-[(6-metil-2-piridil)-metil]-4-[(2-bifenil)-karbonil-amino]-piperidin;
- 1-[(2-kinolil)-metil]-4-[(4'-trifluor-metoxi-2-bifenil)-karbonil-amino]-piperidin;
- 1-[(2-metil-3-piridil)-metil]-4-[(4'-trifluor-metoxi-2-bifenil)-karbonil-amino]-piperidin;
- 1-[(6-metil-2-piridil)-metil]-4-[(4'-trifluor-metoxi-2-bifenil)-karbonil-amino]-piperidin;

vagy a vegyület gyógyászatilag elfogadható sója, hidrátja, szolvátja vagy sztereroizomerje.

7. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű amint, ahol Het jelentése az 1. igénypont szerinti, (III) általános képletű karbonsavval, ahol Z jelentése az 1. igénypontban megadott, vagy a karbonsav aktivált származékával kondenzálunk.

8. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (IV) általános képletű aldehidet, ahol Het jelentése az (I) képletnél megadott, (VII) általános képletű aminnal reagáltatunk, ahol Z jelentése az (I) képletnél megadott, redukáló szer jelenlétében.

9. A 8. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy redukáló szerként alkálifém-triacil-oxi-bórhidridet használunk.

10. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (VIII) általános képletű halogenidet, ahol Het jelentése az (I) képletnél megadott, (VII) általános képletű amiddal reagáltatunk, ahol Z jelentése a fenti.

11. (II) általános képletű vegyület, ahol Het jelentése az 1. igénypontban az (I) általános képletre megadott.

12. (VI) általános képletű vegyület, ahol Het jelentése az (I) képletnél megadott.

13. Gyógyászati készítmény, amely legalább egy, az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet tartalmaz, adott esetben egy vagy több segédanyaggal kombinálva.

14. A 13. igénypont szerinti készítmény mikroszomális triglicerid transzfer protein (MTP) inhibitorként.

15. A 13. igénypont szerinti készítmény apoprotein B kiválasztás inhibitorként.

16. A 13-15. igénypontok bármelyike szerinti készítmény diabétesszel összefüggő hiperkoleszterinémia, hipertrigliceridémia, hiperlipidémia, hasnyálmirigy-gyulladás, hiperglikémia, elhízás, ateroszklerózis és diszlipidémia kezelésére.

17. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti vegyület vagy a 13-16. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény alkalmazása mikroszomális triglicerid transzfer protein gátlására alkalmas gyógyszer előállítására.

18. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti vegyület vagy a 13-16. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény alkalmazása apoprotein B kiválasztás gátlására alkalmas gyógyszer előállítására.

19. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti vegyület vagy a 13-16. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény alkalmazása diabétesszel összefüggő hiper-koleszterinémia, hipertrigliceridémia, hiperlipidémia, hasnyálmirigy-gyulladás, hiperglikémia, elhízás, ateroszklerózis és diszlipidémia kezelésére szolgáló gyógyszer előállítására.

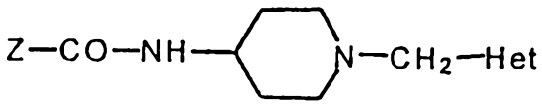
Merck Patent GmbH helyett
a meghatalmazott:

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

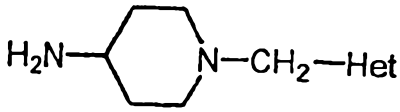
Kerény Judit
szabadalmi ügyvivő

1 oldal aláírás
2006. 05. 04.

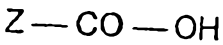
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



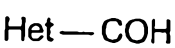
(I)



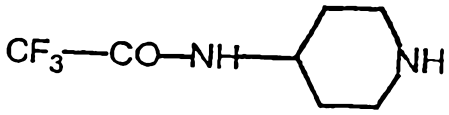
(II)



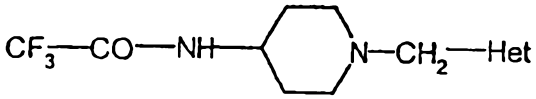
(III)



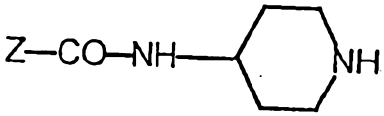
(IV)



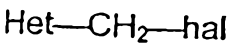
(V)



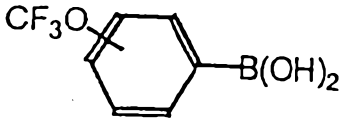
(VI)



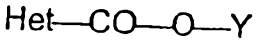
(VII)



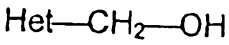
(VIII)



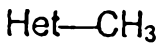
(XI)



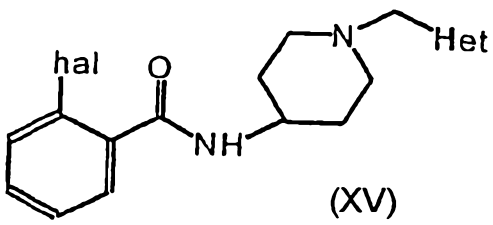
(XII)



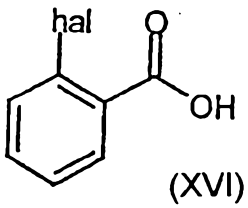
(XIII)



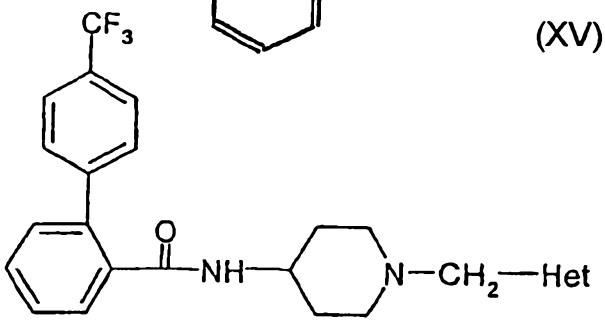
(XIV)



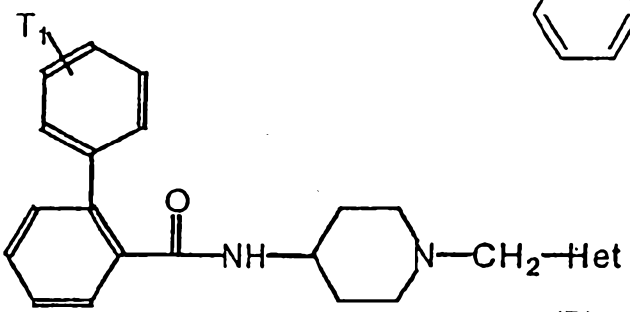
(XV)



(XVI)



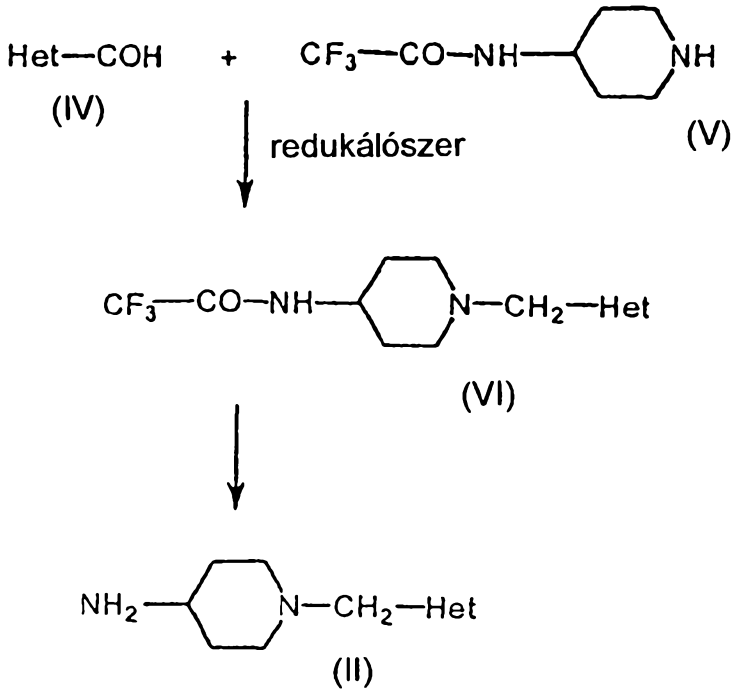
(A)



(B)

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

1. reakcióvázlat



2. reakcióvázlat

