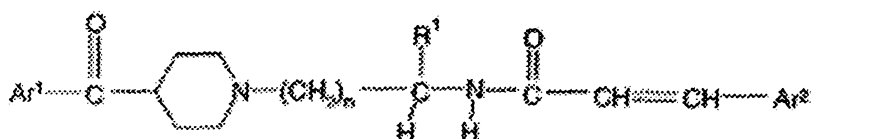


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

CCR-3 inhibitor hatása piperidin-származékok, eljárás az előállításukra és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények.

KIVONAT

A jelen találmány tárgya az (I) általános képletű vegyületek



szabad vagy só formájában, amelyben

Ar^1 jelentése egy vagy több halogénatommal helyettesített fenilcsoport,

Ar^2 jelentése fenil- vagy naftilcsoport, amely helyettesítetlen vagy egy vagy több szubsztituenssel van helyettesítve az alábbiak közül: halogénatom, ciano-, hidrox-, nitro-, C_1 - C_8 -alkil, C_1 - C_8 -haloalkil-, C_1 - C_8 -alkoxi-, vagy C_1 - C_8 -alkoxi-karbonil-csoport,

R^1 jelentése hidrogénatom vagy adott esetben hidrox-, C_1 - C_8 -alkoxi-, acil-oxi-, $-\text{N}(\text{R}^2)\text{R}^3$ csoporttal, halogénatommal, karboxi-, C_1 - C_8 -alkoxi-karbonil-, $-\text{CON}(\text{R}^4)\text{R}^5$ vagy egyértékű ciklusos szerves csoporttal helyettesített C_1 - C_8 -alkil-csoport,

R^2 és R^3 mindegyikének jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy C_1 - C_8 -alkil-csoport, vagy R^2 jelentése hidrogénatom és R^3 jelentése acil- vagy SO_2R^6 csoport, vagy R^2 és R^3 nitrogénatommal együtt, amelyhez azok kapcsolódnak, 5- vagy 6-tagú heterociklusos csoportot jelentenek,

R^4 és R^5 mindegyikének jelentése, egymástól függetlenül, hidrogénatom vagy C_1-C_8 -alkil-csoport, vagy R^4 és R^5 nitrogénatommal együtt, amelyhez azok kapcsolódnak, 5- vagy 6-tagú heterociklusos csoportot jelentenek, R^6 jelentése C_1-C_8 -alkil-, C_1-C_8 -haloalkil-csoport, vagy adott esetben C_1-C_8 -alkil-csoporttal helyettesített fenilcsoport, és n értéke 1, 2, 3 vagy 4, azzal a feltétellel, hogy amikor Ar^1 jelentése p-klór-fenil-csoport és R^1 jelentése hidrogénatom, Ar^2 nem fenil- vagy p-nitro-fenil-csoport.

A jelen találmány szerinti vegyületeket gyógyszerként alkalmazzák. A találmány kiterjed a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre is.

R

CCR-3 inhibitor hatású piperidin-származékok előállítása és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények

A jelen találmány tárgya szerves vegyületek, azok előállítása és azok alkalmazása gyógyszerként.

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A jelen találmány egyik tárgya az (I) általános képletű vegyületek



szabad vagy só formájában, amelyben

Ar¹ jelentése egy vagy több halogénatommal helyettesített fenilcsoport,

Ar² jelentése fenil- vagy naftilcsoport, amely helyettesítetlen vagy egy vagy több szubsztituenssel van helyettesítve az alábbiak közül: halogénatom, ciano-, hidrox-, nitro-, C₁-C₈-alkil, C₁-C₈-haloalkil-, C₁-C₈-alkoxi-, vagy C₁-C₈-alkoxi-karbonil-csoport,

R¹ jelentése hidrogénatom vagy adott esetben hidrox-, C₁-C₈-alkoxi-, acil-oxi-, -N(R²)R³ csoporttal, halogénatommal, karboxi-, C₁-C₈-alkoxi-karbonil-, -CON(R⁴)R⁵ vagy egyértékű ciklusos szerves csoporttal helyettesített C₁-C₈-alkil-csoport,

R² és R³ mindegyikének jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy C₁-C₈-alkil-csoport, vagy R² jelentése hidrogénatom és R³ jelentése acil- vagy SO₂R⁶ csoport, vagy R² és R³ nitrogénatommal együtt, amelyhez azok kapcsolódnak, 5- vagy 6-tagú heterociklusos csoportot jelentenek,

R⁴ és R⁵ mindegyikének jelentése, egymástól függetlenül, hidro-

génatom vagy C_1-C_8 -alkil-csoport, vagy R^4 és R^5 nitrogénatommal együtt, amelyhez azok kapcsolódnak, 5- vagy 6-tagú heterociklusos csoportot jelentenek,

R^6 jelentése C_1-C_8 -alkil-, C_1-C_8 -haloalkil-csoport, vagy adott esetben C_1-C_8 -alkil-csoporttal helyettesített fenilcsoport, és n értéke 1, 2, 3 vagy 4,

azzal a feltétellel, hogy amikor Ar^1 jelentése p-klór-fenil-csoport és R^1 jelentése hidrogénatom, Ar^2 nem fenil- vagy p-nitro-fenil-csoport.

A leírásban használt kifejezéseknek az alábbi jelentésük van:

„ C_1-C_8 -alkil-csoport” a jelen szóhasználatban egyenes láncú vagy elágazott C_1-C_8 -alkil-csoport, amely lehet, például, metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, izobutil-, szek-butil-, terc-butil-, egyenes vagy elágazott pentil-, egyenes vagy elágazott hexil-, egyenes vagy elágazott heptil-, vagy egyenes vagy elágazott oktilcsoport. Előnyösen C_1-C_4 -alkil-csoport.

„ C_1-C_8 -alkoxi-csoport” a jelen szóhasználatban egyenes vagy elágazott C_1-C_8 -alkoxi-csoport, amely lehet, például, metoxi-, etoxi-, n-propoxi-, izopropoxi-, n-butoxi-, izobutoxi, szek-butoxi-, terc-butoxi-, egyenes vagy elágazott pentoxi-, egyenes vagy elágazott hexil-oxi-, egyenes vagy elágazott heptil-oxi, vagy egyenes vagy elágazott oktil-oxi-csoport. Előnyösen, a C_1-C_8 -alkoxics csoport C_1-C_4 -alkoxi-csoport.

„ C_1-C_8 -haloalkil-csoport” a jelen szóhasználatban egy vagy több

halogénatommal, előnyösen egy, kettő vagy három halogénatommal helyettesített, a fentiekben meghatározott C_1-C_8 -alkil-csoport.

„Acilcsoport” a jelen szóhasználatban alkil-karbonil-csoport, például, C_1-C_8 -alkil-karbonil-csoport, amelyben a C_1-C_8 -alkil-csoport lehet, például, cikloalkil-karbonil-csoport, például, C_3-C_8 -cikloalkil-karbonil-csoport, amelyben a C_3-C_8 -cikloalkil-csoport jelentése lehet, például, ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil-, cikloheptil- vagy ciklooktilcsoport; a gyűrűben egy vagy két heteroatomos, – nitrogén-, oxigén vagy kén – 5- vagy 6-tagú heterociklil-karbonil-csoport, mint például furil-karbonil- vagy piridil-karbonil-csoport; aril-karbonil-csoport, például, C_6-C_{10} -aril-karbonil, mint például benzil-karbonil vagy fenil-etil-karbonil-csoport. Előnyösen, az acilcsoport jelentése C_1-C_4 -alkil-karbonil-csoport.

„Acil-oxi-csoport” a jelen szóhasználatban alkil-karbonil-oxi-csoport, például C_1-C_8 -alkil-karbonil-oxi, ahol a C_1-C_8 -alkil-csoport a fentiekben említett, adott esetben egy vagy több halogénatommal helyettesített C_1-C_8 -alkil-csoportok egyike lehet; cikloalkil-karbonil-oxi-csoport, például C_3-C_8 -cikloalkil-karbonil-oxi, ahol a C_3-C_8 -cikloalkil, például ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil-, cikloheptil- vagy ciklooktil-csoport lehet; a gyűrűben nitrogén-, oxigén- és kénatom közül egy vagy több heteroatomot tartalmazó 5- vagy 6-tagú heterociklusos karbonil-oxi-csoport, mint például furil-karbonil-oxi vagy piridil-karbonil-oxi; aril-karbonil-oxi-csoport, például C_6-C_{10} -aril-karbonil-oxi, mint például

benzoil-oxi-csoport; vagy aralkil-karbonil-oxi, például C_6-C_{10} -aril- C_1-C_4 -alkil-karbonil-oxi-csoport, mint például benzil-karbonil-oxi- vagy fenil-etil-karbonil-oxi-csoport. Előnyösen az acil-oxi-csoport C_1-C_4 -alkil-karbonil-oxi-csoport.

„Halogén” a jelen szóhasználatban fluort, klórt, brómot vagy jódot, előnyösen fluort, klórt vagy brómot jelent.

Az Ar^1 -ban, a fenil-csoport egy, két vagy három, előnyösen a fluor- és a klóratom közül választott egy vagy két halogén-atommal szubsztituálva lehet. Amikor egy halogénatom szubsztituens van, előnyösen az a jelzett karbonilcsoporthoz viszonyítva para-helyzetben van. Amikor két vagy három halogénatom szubsztituens van, előnyösen az egyik a jelzett karbonilcsoport viszonyítva para-helyzetben van és legalább a többiek egyike a jelzett karbonilcsoporthoz viszonyítva orto-helyzetben van.

Az Ar^2 , mint helyettesített fenilcsoport, például egy, két, három, négy vagy öt, előnyösen egy, két vagy három fentiekben említett szubsztituenssel szubsztituálva lehet. Ar^2 lehet például monoszubsztituált fenilcsoport, amelyben a szubsztituens, előnyösen, a $-CH=CH-$ csoporthoz viszonyítva orto- vagy meta-helyzetben, halogén-, ciano-, nitro- vagy C_1-C_4 -alkoxi-csoport. Az Ar^2 alternatív módon lehet, például diszubsztituált fenilcsoport, amelyben a szubsztituensek, előnyösen halogénatom, ciano-, hidroxil-, nitro-, C_1-C_4 -alkoxi-, C_1-C_4 -alkil- vagy C_1-C_4 -haloalkil-csoport, különösen két halogén-szubsztituens

(azonos vagy eltérő halogénatom), két C_1-C_4 -alkoxi-csoport, két $C_1-C_4-C_4$ -alkil-csoport, két C_1-C_4 -haloalkil-csoport, egy halogénatom és egy cianocsoport, egy halogénatom és egy C_1-C_4 -haloalkil-csoport, egy ciano- és egy C_1-C_4 -alkoxi-csoport, egy hidroxil- és egy C_1-C_4 -alkil-csoport, vagy egy hidroxil- és egy C_1-C_4 -alkoxi-csoport. Az Ar^2 alternatív módon lehet, például triszubsztituált fenilcsoport, amelyben a szubsztituensek, előnyösen, halogénatom, hidroxil-, C_1-C_4 -alkoxi-, és C_1-C_4 -alkoxi-karbonil, különösen három halogénatom szubsztituens (azonosak vagy kettő vagy három eltérő halogénatom), vagy két C_1-C_4 -alkoxi-csoport és egy halogénatom, hidroxil- vagy C_1-C_4 -alkoxi-karbonil-csoport. Az Ar^2 alternatív módon lehet, például pentaszubsztituált fenilcsoport, amelyben a szubsztituensek, előnyösen, halogénatom, különösen fluoratom. Különösen előnyös Ar^2 csoportok a ciano-fenil-, különösen a meta-ciano-fenil-csoport, és a diszubsztituált fenilcsoport, ahol az egyik szubsztituens, előnyösen a $-CH=CH-$ csoporthoz viszonyítottan orto-helyzetű C_1-C_4 -alkoxi-csoport, és a másik, előnyösen, a C_1-C_4 -alkoxi-csoporthoz viszonyítottan para-helyzetű C_1-C_4 -alkoxi-csoport, halogénatom, cianocsoport vagy C_1-C_4 -alkil-csoport.

R^1 amikor adott esetben szubsztituált C_1-C_8 -alkil-csoport, akkor előnyösen adott esetben szubsztituált C_1-C_4 -alkil-csoport, különösen C_1-C_4 -alkil-csoport vagy szubsztituált metil- vagy etilcsoport. Amikor R^1 gyűrűs szerves csoporttal van helyettesítve, az utóbbi lehet egy karbociklusos vagy

heteociklusos csoport, például egy C_3 - C_{15} -karbociklusos csoport vagy egy vagy több, előnyösen egy, kettő vagy három, nitrogén, oxigén vagy kén, gyűrű-heteroatomos 5-7-tagú heterociklusos csoport. A C_3 - C_{15} -karbociklusos csoport lehet, például egy 3-8 szénatomos cikloalifás csoport, előnyösen C_5 - vagy C_6 -cikloalkil, mint például ciklopentil-, metil-ciklopentil- vagy ciklohexilcsoport. A C_3 - C_{15} -karbociklusos csoport alternatív módon lehet, például C_6 - C_{15} aromás csoport, mint például fenilcsoport, amely szubsztituálatlan vagy szubsztituált C_1 - C_8 -alkil-, C_1 - C_8 -alkoxi-csoporttal, halogénatommal, cianocsoporttal, $-\text{CON}(\text{R}^4)\text{R}^5$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ vagy C_1 - C_8 -alkilszulfonil-amino-csoporttal, ahol az R^4 és az R^5 jelentése a fentiekben meghatározott. A heterociklusos csoportnak lehet a gyűrűben egy nitrogén, oxigén vagy kénatomja és vagy lehet két nitrogénatomja, vagy egy oxigén és egy vagy két nitrogénatomja, vagy egy kénatomja és két nitrogénatomja a gyűrűben. A heterociklusos csoport előnyösen egy heterociklusos aromás csoport, különösen 5- vagy 6-tagú heterociklusos csoport, mint például furil-, imidazolil-, tiazolil- vagy piridil-csoport. Különösen előnyös vegyületekben, R^1 jelentése hidroxil-, fenil-, vagy a nitrogén-, oxigén- vagy kénatom közül egy vagy két gyűrű-heteroatomos heterociklusos aromás csoporttal bíró 5- vagy 6-tagú heterociklusos aromás csoport.

Szabad vagy só formájában az előnyös I általános képletű vegyületek közé tartoznak azok, amelyekben Ar^1 jelentése a karbonilcsoporthoz para-helyzetben lévő, fluorral vagy klórral

szubsztituált fenilcsoport és adott esetben a karbonilcsoport-hoz orto-helyzetben halogénatommal tovább vagy szubsztituálva, Ar^2 jelentése halogénatom, ciano-, nitro- és $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkoxi-csoport közül választott szubsztituenssel monoszubsztituált fenilcsoport; a halogénatom, ciano-, hidrox-, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkoxi-, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkil-, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -haloalkil-, és nitrocsoport közül választott, azonos vagy különböző, két szubsztituenssel szubsztituált fenilcsoport, a halogénatom, hidrox-, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkoxi- és $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkoxi-karbonil-csoport közül választott, azonos vagy különböző, három szubsztituenssel szubsztituált fenilcsoport, R^1 jelentése hidrogénatom, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkil-csoport vagy hidrox-csoporttal szubsztituált $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkilcsoport, $\text{C}_3\text{-C}_8$ -cikloalkil-, fenil-, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkilszulfonil-amino-csoporttal szubsztituált fenilcsoport vagy a nitrogén-, oxigén- és kénatom közül választott egy vagy több gyűrű-heteroatomos, 5- vagy 6-tagú heterociklusos aromás csoport, és n értéke 1 vagy 2.

Szabad vagy só formájában, előnyösek továbbá azok az általános képletű vegyületek, amelyekben Ar^1 jelentése a karbonilcsoport-hoz para-helyzetben lévő fluorral vagy klórral szubsztituált fenilcsoport, Ar^2 jelentése a -CH=CH- csoporttal orto-helyzetben lévő $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkoxi-csoporttal és a $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkoxi-csoport-hoz para-helyzetben lévő cianocsoporttal, halogénatommal vagy $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkoxi-csoporttal szubsztituált fenilcsoport, R^1 jelentése hidroxicssoporttal

szubsztituált C_1 - C_4 -alkil-csoport, fenilcsoport, C_1 - C_4 -alkilszulfonil-amino-csoporttal szubsztituált fenilcsoport vagy a nitrogén-, oxigén- és kénatom közül választott egy vagy két gyűrű-heteroatomos, 5- vagy 6-tagú heterociklusos aromás csoport, és n értéke 1.

Az I általános képletű vegyületek képesek savaddíciós sók, különösen gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sók képzésére. Az I általános képletű vegyület gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sói közé tartoznak a szervetlen savak, például a hidrogénhalogenidek, mint például a hidrogén-fluorid, a hidrogén-klorid, a hidrogén-bromid vagy a hidrogén-jodid, a salétromsav, a kénsav, a foszforsav sói; és szerves savak, például alifás monokarbonsavak, mint például a hangyasav, az ecetsav, trifluor-ecetsav, propionsav és vajsav, alifás hidroxisavak, mint például a tejsav, citromsav, borkősav vagy malonsav, dikarbonsavak, mint például a maleinsav vagy borostyánkősav, aromás karbonsavak, mint például a benzoésav, a p-klór-benzoésav, difenil-ecetsav vagy trifenil-ecetsav, aromás hidroxisavak, mint például az o-hidroxibenzoésav, p-hidroxibenzoésav, 1-hidroxinaftalin-2-karbonsav vagy 3-hidroxinaftalin-2-karbonsav sói és a szulfonsavak, mint például a metánszulfonsav vagy benzolszulfonsav sói. Ezeket a sókat az I általános képletű vegyületekből ismert sóképző eljárásokkal állíthatjuk elő.

A savas, például karboxilcsoportot tartalmazó I általános

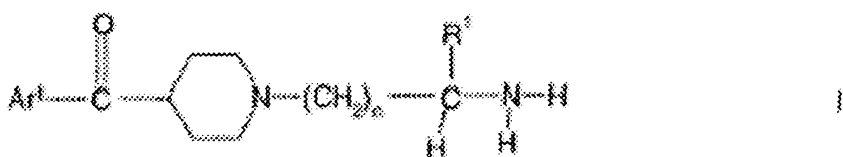
képletű vegyületek szintén képesek bázissal, különösen gyógyászati lag elfogadható bázisokkal, mint például amilyeneket a szakterületen jól ismernek, sokat képezni; alkalmas ilyen sók közé tartoznak a fémsók, különösen az alkálifém- vagy alkáliföldfém-sók, mint például a nátrium, a magnézium vagy a kalciumsók, vagy a sók ammóniával vagy gyógyászati lag elfogadható aminokkal vagy heterociklusos bázisokkal, mint például etanol-aminokkal, benzil-aminokkal vagy piridinnel. Ezeket a sókat az I általános képletű vegyületekből ismert sôt képző eljárásokkal állíthatjuk elő.

Amikor R^1 jelentése hidrogéntől eltérő, az I általános képletű vegyületben R^1 kapcsolódó szénatom aszimmetrikus, amely esetben a vegyületek különálló optikai izomer formákban vagy azok keverékének, mint például racém vagy diasztereomer elegyek alakjában vannak. A jelen találmány magában foglalja mindkét különálló optikailag aktív R és S izomereket, akár csak azok keverékeit, például racém vagy diasztereomer keverékeit.

A találmány különösen előnyös vegyületei azok, amelyeket alábbi példákban, különösen a 4, 9, 10, 15, 18, 19, 20, 21, 23, 24, 25, 28, 29, 30, 37, 38, 40, 42, 43, 44 és 45. példákban ismertetünk.

A jelen találmány egy eljárást is biztosít az I általános képletű vegyületek előállítására, amelyben

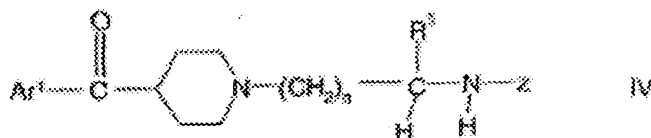
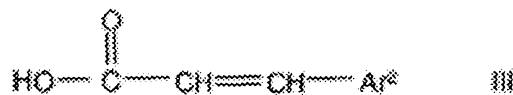
(i) (A) II általános képletű vegyületet reagáltatjuk



III általános képletű vegyülettel

vagy annak egy amidot képező származékával, amelyben Ar^1 , Ar^2 , R^1 és n jelentése a fentiekben meghatározott, vagy

(B) egy III általános képletű vegyületet, vagy annak



amidot képező származékát egy IV általános képletű vegyülettel reagáltatunk,

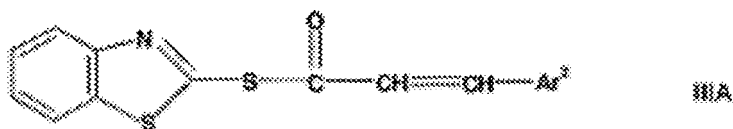
amelyben Ar^1 , R^1 és n jelentése a fentiekben meghatározott és Z a nitrogénatomhoz kémiaiilag kapcsolt szilárdfázisú szubsztrátot jelöl, és a kapott terméket a szubsztrátról Z -nek hidrogénnel történő helyettesítésével leválasztjuk; és

(ii) a terméket szabad vagy só formájában kinyerjük.

Az eljárás (A) változatában, a II általános képletű vegyület szabad vagy só formájában lehet. A (A) eljárásváltozatot ismert módszerek alkalmazásával valósíthatjuk meg, például a II általános képletű vegyületet a III általános képletű vegyület savhalogenidjével, különösen savkloridjával, ismert amidképző eljárások alkalmazásával reagáltatjuk. Hagyományosan, a szabad vagy só formájában lévő II általános képletű vegyületet a III általános képletű szabad karbonsavval reagáltatjuk, például ismert eljárások alkalmazásával, mint például tercier amin és peptid kapcsoló anyag, mint például egy foszfóniumsó,

2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-urónium-tetrafluor-borát vagy diizopropil-karbodiimid jelenlétében; ezt a reakciót inert szerves oldószerben, például halogénezett szénhidrogénben, mint például diklór-metán végezhetjük el; a reakcióhőmérséklet hagyományosan 0-40°C, előnyösen szobahőmérséklet.

Az (A) eljárásváltozatot megvalósító másik módszerben, II általános képletű vegyületet, előnyösen só formájában, III általános képletű sav amidot képező származékával reagáltatjuk, amely egy IIIA általános képletű tioészter vegyület,



amelyben Ar^2 jelentése a fentiekben meghatározott. A reakciót ismert eljárások vagy analóg módon az alábbi példákban ismertett eljárások alkalmazásával hajthatjuk végre. Végrehajthatjuk egy tercier bázis, mint például N-metil-morfolin jelenlétében. Ezt hagyományosan egy szerves oldószerben, előnyösen alkoholban, mint például etanolban végezzük el. A reakcióhőmérséklet, például 30-60°C, hagyományosan 40-50°C lehet.

A (B) eljárásváltozatot ismert eljárások alkalmazásával hajthatjuk végre, például a szubsztrát-kötő vegyületet szabad savval reagáltatunk ismert peptid kapcsoló körülmények között, például egy tercier amin és egy peptid kapcsoló anyag, mint például amilyeneket a fentiekben ismertettünk, jelenlétében. A reakciót egy inert oldószerben, mint például dimetil-formamidban (DMF) végezhetjük el. Alkalmas hőmérsékletek 0-40°C,

A III általános képletű vegyületet kereskedelemben is beszerezhetjük vagy ismert módszerekkel előállíthatjuk. A IIIA általános képletű vegyületeket egy III általános képletű savnak 2,2'-dibenzotiazolil-diszulfiddal történő reakciójából kaphatjuk trifenil-foszfín és egy tercier bázis, mint például N-metil-morfolin jelenlétében, például ahogy a példákban ismertetjük.

A II általános képletű vegyületeket egy V általános képletű vegyületnek egy VI általános képletű vegyülettel történő reagáltatásával állíthatjuk elő, amely képletekben Ar^1 , R^1 és n jelentése a fentiekben meghatározott, azzal a kikötéssel hogy amikor R^1 egy reaktív funkciós csoportot, mint például hidroxicsoporthat tartalmaz, a reaktív csoport lehet védett formában, például egy tercier-butoxi-csoportként egy védett hidroxicsoporthat, R^7 jelentése hidrogén vagy egy amin-védő csoport, például egy terc-butoxi-karbonil-csoport és X jelentése halogénatom és, ahol R^7 jelentése egy védőcsoport, a termékben hidrogénnel helyettesítendő R^7 , és ahol a termékben R^1 egy védett funkciós csoportot tartalmaz, a védőcsoportot hidrogénnel helyettesítjük. Amikor R^7 jelentése hidrogén, az V általános képletű vegyület és a VI általános képletű vegyület sója közötti reakció az US4559349 számú szabadalmi leírásban ismerte-

tett módon hajthatjuk végre. Amikor R^7 jelentése egy védőcsoport, az V általános képletű és a VI általános képletű vegyületek közötti reakciót ismert eljárásokkal végezhetjük el, például egy tercier szerves bázis, mint például trietil-amin vagy 1,8-diazabiciklo [5.4.0]undek-7-én (DBU) jelenlétében, hagyományosan egy inert szerves oldószerben, például poláros oldószerben, mint például dimetil-formamidban, a reakcióhőmérséklet alkalmasan 0-40°C, előnyösen szobahőmérséklet. Egy R^7 védőcsoport hidrogénnel történő helyettesítését ismert eljárásokkal végezhetjük el; például ahol R^7 jelentése terc-butoxi-karbonil, egy karbonsavas, például trifluor-ecetsavas kezeléssel. Az R^1 védőcsoport helyettesítését ismert eljárásokkal végezhetünk el, például amikor R^1 egy étercsoportként, mint például terc-butoxi-csoportként védett hidroxicsoporthat tartalmaz, HBr-es kezeléssel egy karbonsavban, mint például ecetsavban; amikor R^7 jelentése egy védőcsoport, a kezelés az R^7 csoportot szintén hidrogénnel helyettesíti. Az V és VI általános képletű vegyületek ismertek vagy ismert eljárásokkal állíthatjuk elő.

Ahol a védett funkciós csoportokra vagy védőcsoportokra hivatkoztunk, a védőcsoportokat a funkciós csoport természetének megfelelően választhatjuk ki, például a „Protective Groups in Organic Synthesis”, T.W.Greene and P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons Inc, Second Edition, 1991 – szakirodalmi helyen ismeretnek megfelelően, amely hivatkozásban a védőcsoportoknak hidrogénnel történő helyettesítésére alkalmas eljárásokat is

ismertetnek.

A II általános képletű vegyületeket V általános képletű vegyületnek VII általános képletű vegyülettel, ahol R^1 , R^7 és n jelentése a fentiekben meghatározott és egy redukálószerrel, mint például nátrium-ciano-bórhidrid vagy nátrium-triacetoxi-bórhidrid történő reagáltatásával is előállíthatjuk, például ismert redukatív aminálási eljárások alkalmazásával, hagyományosan egy inert szerves oldószerben, például egy éterben, mint például tetrahidrofuránban (THF), a reakcióhőmérséklet alkalmasan 0-40°C, és ahol R^7 jelentése védőcsoport, azt hidrogénnel helyettesítjük. A VII általános képletű vegyületek ismert vegyületek vagy ismert eljárásokkal előállíthatjuk.

A II általános képletű vegyületeket, ahol R^1 jelentése hidro-metil-csoport, egy V általános képletű vegyület reagáltatásával állíthatjuk elő VIIa általános képletű (R)-4-formil-2,2-dimetil-oxazolidin-3-karbonsav terc-butil-észterrel és egy redukálószerrel, mint például nátrium-triacetoxi-bórhidriddel, például a fentiekben az V és VII általános képletű vegyületekhez ismertetett körülmények között, a terméket egy alkalmas reagenssel reagáltatva az oxazolidinyűrű felhasítására és a nitrogénhez kötött észtercsoport hidrogénnel való helyettesítésére, például hidrogén-kloriddal etanolban vagy dioxánban, ahogy a későbbi példákban ismertetjük, amely esetben a II általános képletű vegyületet hidrogén-klorid sóként nyerjük ki. Az V és VIIa általános képletű vegyületek reakcióterméket, például ahol az kívánatos az enantiometrikus tisztaság javítá-

sa, kezelhetjük az oxazolidingyűrű hasítása előtt egy optikailag aktív savval, mint például di-O,O-benzoil-L-borkősavval. A VIIa általános képletű vegyületet A D Campbell és társai által a Synthesis 1707-1709 (1988) vagy G Ageno és társai által a Tetrahedron 51, 8121-8134 (1995) szakirodalmi helyeken ismertett módon állíthatjuk elő.

A II általános képletű vegyületeket, ahol R^1 jelentése C_1 - C_8 -alkoxi-metil vagy acil-oxi-metil, olyan II általános képletű vegyület megfelelő éterezésével vagy acilezésével állíthatjuk elő, amelyben R^1 jelentése hidroximetil-csoport.

A IV általános képletű vegyületeket V általános képletű vegyület reagáltatásával állíthatjuk elő egy VIII általános képletű vegyülettel, ahol R^1 , Z és n jelentése a fentiekben meghatározott, például ismert eljárások alkalmazásával, mint például reakcióval egy inert oldószerben, mint például DMF-ben egy terciér amin jelenlétében, hagyományosan 40-60°C-os hőmérsékleten. A VIII általános képletű vegyületeket IX általános képletű vegyületnek, ahol R^1 , Z és n jelentése a fenti, jóddal történő reakciójával, például ismert eljárások alkalmazásával, mint egy inert szerves oldószerben, mint például THF és acetonitril elegyében egy triaril-foszfin és imidazol jelenlétében, hagyományosan 10-40°C-os hőmérsékleten. A IX általános képletű vegyületeket a X általános képletű vegyületeknek, ahol R^1 és n jelentése a fenti, aminocsoporttal reaktív, mint például aldehidcsoportot tartalmazó szilárd Z szubsztráttal történő reagáltatásával állíthatjuk elő. Ilyen szilárdfázisú szub-

sztrátok, köztük módosított gyantákkal, különösen módosított polisztirol gyantákkal, kereskedelmileg beszerezhetők. A X általános képletű vegyületek ismertek vagy ismert módszerekkel állítható elő.

A szabad formában lévő I általános képletű vegyületek hagyományos módon átalakíthatók sóformába és viszont. A szabad vagy só formájában lévő vegyületeket a kristályosításhoz felhasznált oldószert tartalmazó hidrát vagy szolvát formájában kaphatjuk meg. Az I általános képletű vegyületek ki tudjuk nyerni a reakciókeverékekből és hagyományos módon tudjuk megtisztítani. Izomereket, mint például enantiomereket, kaphatunk szokásos módon, például frakcionált kristályosítással vagy a megfelelő aszimmetrikusan szubsztituált, például optikailag aktív, kiindulási anyagokból aszimmetrikus szintézissel.

Szabad vagy gyógyászatilag elfogadható só formájában lévő I általános képletű vegyületek, amelyekre a továbbiakban mint a találmány anyagaira hivatkozunk, gyógyszerekként alkalmasak. Ennek megfelelően a jelen találmány egy I általános képletű vegyületet gyógyászati alkalmazásra is biztosít szabad vagy gyógyászatilag elfogadható só formájában. A jelen találmány szerinti anyagok CCR-3 receptor antagonistaként működnek, ezáltal gátolva a gyulladást okozó, különösen eozinofil sejtek beszívargását és aktiválódását, és gátolva allergiás választ. A jelen találmány szerinti anyagok gátló tulajdonságait az alábbi vizsgálattal mutatjuk be:

CCR-3 kötődési vizsgálat

Ebben a vizsgálatban a jelen találmány szerinti anyagok hatását humán eotaxinnak humán CCR-3-ra való kötődésén határoztuk meg. Humán CCR-3-at expresszázó rekombináns sejteket fogtunk be búzacsíra (wheatgerm) agglutinin (WGA) poli(vinil-toluidén) (PVT) SPA gyöngyökkel (beszerezhető az Amershamtól), egy különleges reakción keresztül a WGA és a sejtek felületén lévő glikoproteinek szénhidrát maradéka között. [^{125}I]-humán eotaxin (beszerezhető az Amershamtól) specifikusan kötődik a CCR-3- receptorokhoz megkötve az SPA gyöngyökhöz legközelebbi a [^{125}I]-humán eotaxint. A [^{125}I]-humán eotaxinból kibocsátott α -részecskék, az eotaxin közelsége által, a gyöngyökben lévő fluorofort gerjeszti és fényt ad. Oldatban lévő szabad [^{125}I]-humán eotaxin nincs közvetlen kapcsolatban a szcintillációval és emiatt nem bocsát ki fényt. A szcintillációs számlálás ezért azt méri, hogy a vizsgált vegyület milyen mértékben gátolja az eotaxin kötődését a CCR-3-hoz.

Vizsgálati puffer készítése: 5,96 g HEPES-t és 7,0 g nátrium-kloridot oldottunk fel desztillált vízben és 1M vizes CaCl_2 -ot (1ml) és 1M vizes MgCl_2 -ot (5 ml) adtunk hozzá. 5 g szarvasmarha szérum albumint és 0,1 g nátrium-azidot oldottunk fel ezután az oldatban és a kapott puffert 4°C-on tároltuk. Egy Complete® proteáz inhibitor koktél-tablettát (Boehringer forgalmazású) adtunk minden 50 ml pufferbe az felhasználás napján.

Homogenizációs puffer készítése: 2,42 g trisz-bázist oldottunk fel desztillált vízben, az oldat pH-ját 7,6-ra állítottuk sósavval és az oldatot desztillált vízzel 1 l végső térfogatra hígítottuk. A kapott puffert 4°C-on tároltuk. Egy Complete® proteáz inhibitor koktél-tablettát (Boehringer forgalmazású) adtunk minden 50 ml pufferbe az felhasználás napján.

Membránok készítése: konfluens patkány bazofil leukémiás sejteket stabilan expresszáló CCR3-at távolítottunk el szövettenyésztő lombikokból enzimmentes sejt disszociációs puffert alkalmazva és foszfát-pufferelt sóoldatban újrassuszpendálva. A sejteket centrifugáltuk (800 g, 5 perc), a pelletet újrassuszpendáltuk jéghideg homogenizációs pufferben 1 ml homogenizációs puffert használva fel minden gramm sejtre és jégen 30 percig inkubáltuk. A sejteket jégen homogenizáltuk egy üvegmozsárban törővel 10 ütéssel. A homogenizátumot centrifugáltuk (800 g, 5 perc, 4°C), a felúszó részt továbbcentrifugáltuk (48000 g, 30 perc, 4°C) és a pelletet 10% (v/v) glicerint tartalmazó homogenizációs pufferben újra feloldottuk. A membránkészítmény fehérjetartalmát Bradford-módszerrel (Anal. Biochem. (1976) 72:248) becsültük meg és aliquot-részeket fagyasztottunk le hirtelen és -80°C-on tároltuk.

A vizsgálatot 250 µl végső térfogatban hajtottuk végre egy Optiplate (Canberra Packard) (optikai lap) mindenegyik mélyedésében. Az Optiplate kiválasztott mélyedéseibe 5% DMSO-t (0,01 nM – 10 µM koncentrációk) tartalmazó Vizsgálati Puffer-

ben lévő vizsgálati vegyület 50 µl-ernyi oldatait adtuk hozzá. A teljes megkötődés meghatározására 50 µl, 5% DMSO-t tartalmazó Vizsgálati Puffer adtunk a többi kiválasztott mélyedéseibe. A nem specifikus kötődés meghatározására, 5% DMSO-t tartalmazó Vizsgálati Pufferben lévő 50 µl-ernyi 100nM humán eotaxint (R&D Systems) a további kiválasztott mélyedésekbe. Mindegyik mélyedésbe 5% DMSO-t tartalmazó Vizsgálati Pufferben lévő 50 µl-ernyi 250 pM (hogy 50 pM koncentrációt adjon minden mélyedésben) koncentrációjú [¹²⁵I]-humán eotaxint (Amersham), Vizsgálati Pufferben lévő 50 µl WGA-PVT SPA gyöngyöket (hogy a végső koncentrációja 1,0 mg gyöngy legyen minden mélyedésben) és Vizsgálati Pufferben lévő 100 µg fehérje koncentrációjú (hogy a végső koncentráció 10 µg fehérje legyen minden mélyedésben) 100 µl membránkészítményt adtunk. A lapot ezután 4 órán keresztül szobahőmérsékleten inkubáltuk. A lapot TopSeal-S-nek (Canberra Packard) a gyártó használati útmutatója szerint alkalmazva leszigeteltük. A kapott szcintillációkat egy Canberra Packard TopCount alkalmazásával számoltuk, hogy mindegyik mélyedésnél 1 percig számoltuk. A vizsgálati vegyületnek azt a koncentrációját, amelynél 50%-os gátlás következik be (IC₅₀), hagyományos módon koncentráció-gátlás (inhibíció) görbéből határoztuk meg.

Az alábbi példák vegyületeinek 1 µl-nél alacsonyabb IC₅₀ értékei voltak a fenti vizsgálatban. Például, az 1, 2, 4, 7, 9, 13, 20, 23, 25, 28, 30, 40, 43. és 44. példák vegyületeinek 125, 68, 13, 15, 5, 26, 8, 10, 11, 2, 13, 14, 6, 22 és 25

IC₅₀ (nM) értékei voltak.

A példák legtöbb vegyülete szelektivitást mutat a CCR-3 megkötésének gátlására az alfa-1 adrenerg receptor megkötésének gátlásához képest. Az alfa-1 adrenerg receptoron a jelen találmány szerinti anyagok inhibíciós tulajdonságait az alábbi vizsgálatban határoztuk meg:

Sprague-Dawley hím patkányokból származó agykérgeket szét-daraboltuk és 10 térfogatnyi jéghideg 0,32 M jéghideg cukoroldatban (1 mM MgCl₂ dihidrátot és 1 mM K₂HPO₄-et tartalmazó) üveg/teflon homogenizátorral homogenizáltuk. A membránokat 1000x g-ével 15 percen keresztül centrifugáltuk, a pelletet félretettük és a centrifugálást megismételtük. A felülúszó részeket összeöntöttük és 18000 x g-vel 15 percen keresztül centrifugáltuk. A pelletet 10 térfogatnyi vízben ozmotikusan összeráztuk és 30 percen keresztül jégen tartottuk. A szuszpenziót 39000 x g 20 percig centrifugáltuk 20 mM Trisz-t tartalmazó és 7,4-es pH-jú Krebs-Henseleit pufferben (1,17 mM vízmentes MgSO₄, 4,69 mM KCl, 0,7 mM vízmentes K₂HPO₄, 0,11 M NaCl, 11 mM D-glükóz és 25 mM NaHCO₃), és 2 napon keresztül -20°C-on tartottuk. A membránokat ezután 20-23°C-on felolvasztottuk, háromszor mostuk Krebs-Henseleit pufferre 18000 x g-n történő 15 perces centrifugálással, 4°C-on egy éjszakán át hagytuk és ismét háromszor mostuk. A végső pelletet egy üveg/teflon homogenizálóval 125 ml/100 membrán arányban ugyanabban a pufferben újraszuszpendáltuk. Egy mintát vettünk a fehérjekoncentráció meghatározására (a Bradford féle vizsgálatot

[¹²⁵I]-humán eotaxint (Amersham), Vizsgálati Pufferben lévő 50 µl WGA-PVT SPA gyöngyöket (hogy a végső koncentrációja 1,0 mg gyöngy legyen minden mélyedésben) és Vizsgálati Pufferben lévő 100 µg fehérje koncentrációjú (hogy a végső koncentráció 10 µg fehérje legyen minden mélyedésben) 100 µl membránkészítményt adtunk. A lapot ezután 4 órán keresztül szobahőmérsékleten inkubáltuk. A lapot TopSeal-S-nek (Canberra Packard) a gyártó használati útmutatója szerint alkalmazva leszigeteltük. A kapott szcintillációkat egy Canberra Packard TopCount alkalmazásával számoltuk, hogy mindegyik mélyedésnél 1 percig számoltuk. A vizsgálati vegyületnek azt a koncentrációját, amelynél 50%-os gátlás következik be (IC₅₀), hagyományos módon koncentráció-gátlás (inhibíció) görbéből határoztuk meg.

Az alábbi példák vegyületeinek 1 µl-nél alacsonyabb IC₅₀ értékei voltak a fenti vizsgálatban. Például, az 1, 2, 4, 7, 9, 13, 20, 23, 25, 28, 30, 40, 43. és 44. példák vegyületeinek 125, 68, 13, 15, 5, 26, 8, 10, 11, 2, 13, 14, 6, 22 és 25 IC₅₀(nM) értékei voltak.

A példák legtöbb vegyülete szelektivitást mutat a CCR-3 megkötésének gátlására az alfa-1 adrenerg receptor megkötésének gátlásához képest. Az alfa-1 adrenerg receptoron a jelen találmány szerinti anyagok inhibíciós tulajdonságait az alábbi vizsgálatban határoztuk meg:

Sprague-Dawley hím patkányokból származó agykérgeket szétdaraboltuk és 10 térfogatnyi jéghideg 0,32 M jéghideg cukoroldatban (1 mM MgCl₂ dihidrátot és 1 mM K₂HPO₄-et

tartalmazó) üveg/teflon homogenizátorral homogenizáltuk. A membránokat 1000x g-ével 15 percen keresztül centrifugáltuk, a pelletet félretettük és a centrifugálást megismételtük. A felülúszó részeket összeöntöttük és 18000 x g-vel 15 percen keresztül centrifugáltuk. A pelletet 10 térfogatnyi vízben ozmotikusan összeráztuk és 30 percen keresztül jégen tartottuk. A szuszpenziót 39000 x g 20 percig centrifugáltuk 20 mM Trisz-t tartalmazó és 7,4-es pH-jú Krebs-Henseleit pufferben (1,17 mM vízmentes $MgSO_4$, 4,69 mM KCl, 0,7 mM vízmentes K_2HPO_4 , 0,11 M NaCl, 11 mM D-glükóz és 25 mM $NaHCO_3$), és 2 napon keresztül $-20^{\circ}C$ -on tartottuk. A membránokat ezután $20-23^{\circ}C$ -on felolvasztottuk, háromszor mostuk Krebs-Henseleit pufferre 18000 x g-n történő 15 perces centrifugálással, $4^{\circ}C$ -on egy éjszakán át hagytuk és ismét háromszor mostuk. A végső pelletet egy üveg/teflon homogenizálóval 125 ml/100 membrán arányban ugyanabban a pufferben újraszuszpendáltuk. Egy mintát vettünk a fehérjekoncentráció meghatározására (a Bradford Vizsgálatot alkalmazva gamma globulin standarddal) és a maradékot alikvot részekre osztottuk és $-80^{\circ}C$ -on tároltuk. A kapott membránokat egy radioligandum kötés vizsgálatnak vetettük alá. A vizsgálatot háromszor végezzük el, [^{125}I]-HEAT-et (Amersham) (40 pM, $K_d: 58,9 \pm 18,7$ pM), jelöletlen vizsgálati vegyületet és membránt (57,1 $\mu g/ml$) tartalmazó 96 mélyedéses lapokat használtunk, hogy a végső térfogat 250 μl legyen (50 mM Trisz-bázist és 0,9% (v/v) NaCl-t tartalmazó vizsgálati puffer, pH 7,4). A lapokat $37^{\circ}C$ -on inkubáltuk 60 percig, amely

után gyorsan vákuumszűrtük Whatman GF/C 96 mélyedé-
szűrőlapokon. Mindegyik lapot ezután háromszor mostuk 10 ml
jéghideg vizsgálati pufferrel egy Brandel Cell harvester
(Brandel-féle sejtgűjtő) (Gaithersburg, MD) alkalmazásával. A
lapok 50°C-on 3 órán keresztül történő szárítását követően, 40
μl Microscint 20-at adtunk mindegyik mélyedésbe, a lapokat
szobahőmérsékleten 20 percig inkubáltuk és a megmaradt
radioaktivitást egy Packard Topcount NXT szcintillációs
számlálóval határoztuk meg. A vizsgálati vegyületek tárolt
oldatait kezdetben 100%-os DMSO-ban oldottuk fel és vizsgálati
pufferrel hígítottuk a kívánt koncentrációkra, hogy 1%-os
(térftérft) DMSO koncentrációt adjon.

A vizsgálati vegyületnek azokat a koncentrációit, amelyen
50%-os inhibíció következik be (IC_{50}) koncentráció-inhibíció
görbéből határoztuk meg szokásos módon. Az 1, 2, 4, 7, 9, 13,
20, 23, 25, 28, 30, 38, 40, 43. és 44. példák vegyületeinek
rendre 210, 221, 94, 48, 58, 53, 89, 131, 387, 72, 121, 1519,
215, 356 és 331 IC_{50} (nM) értékei voltak ebben a vizsgálatban.

Figyelembe véve a CCR-3 kötődésének gátlását, a jelen
találmány szerinti szerek alkalmasak CCR-3-mal kapcsolatban
lévő állapotok, különösen gyulladásos vagy allergiás állapotok
kezelésében. A találmánnyal kapcsolatos kezelés szimptomatikus
vagy profilaktikus lehet.

Ennek megfelelően, a jelen találmány szerinti szerek
alkalmasak a gyulladásos vagy dugulással járó légúti
megbetegedések kezelésében, például a szöveti veszély, tüdő

hiperreaktivitás, átalakulás vagy betegség előrehaladásának csökkenésében megnyilvánulva. A gyulladásos vagy a dugulással járó légúti megbetegedések – amelyekhez a jelen találmány alkalmazható – közé tartozik bármilyen típusú vagy eredetű asztma, ideértve mind a belsőleges (nem-allergiás) asztmát és a külsőleges (allergiás) asztmát, a enyhe lefolyású asztmát, a közepes lefolyású asztmát, a súlyos asztmát, a hörghurutos asztmát, a fizikai terheléssel indukált asztmát, a foglalkozással összefüggő asztmát és a bakteriális vagy vírusos fertőzéssel indukált asztmát. Az asztma kezelésébe beleértjük, mint átfogó kezelését azoknak a betegeknek, például 4 vagy 5 év alattiaknak, akik asztmás légzési tüneteket mutatnak és „asztmás kisgyermek”-ként diagnosztizáltak vagy diagnosztizálhatók, és a jelentős orvosi vonatkozású és mostanában gyakran kezdeti vagy korai fázisú asztmásokként azonosított betegkategóriának a kezelését is. (A kényelem kedvéért ezt sajátos asztmás állapotot „asztmás kisgyermek szindróma”-ként nevezzük.)

Az asztma kezelésében a profilaktikus hatékonyság a tüneti roham, például az akut asztmatikus vagy hörgő-összerándulási roham gyakoriságának vagy súlyosságának csökkenésében, a tüdőfunkcióban bekövetkező javulásban vagy a megjavult légúti hiperreaktivitásban nyilvánul meg. Megnyilvánulhat még egyéb, tüneti terápia iránti igény csökkenésében, vagyis a tüneti roham visszaszorítására vagy megszüntetésére irányuló terápia, például gyulladásgátló (például corticosteroid) vagy bronchus-

tágító iránti igény csökkenésében, amikor a roham bekövetkezik. Az asztma esetében a profilaktikus előny, különösen láthatóvá válik a „reggeli süllyedés” (morning dipping) hajlamos betegeknél. A „reggeli süllyedés” az asztmások lényeges részéhez kötődő és, például hajnali 4 és 6 közötti, vagyis szokásosan, bármilyen előzetes gyógyszeres tüneti asztmaterápiától lényegesen távoli időben bekövetkező asztmás rohammal jellemzett, ismert asztmás szindróma, tünet-együttes.

Más gyulladásos vagy dugulósos légúti megbetegedések és állapotok, amelyhez a jelen találmány alkalmazható, közé tartoznak az akut tüdőkárosodás (ALI), akut/felnőtt légzési kimerüléssel szindróma (ARDS), krónikus elzáródással járó tüdőbaj, légúti- vagy tüdő megbetegedések (COPD, COAD vagy COLD), beleértve a krónikus bronchitist vagy az ezzel kapcsolatos nehézleghzést, tüdőtágulást, és más gyógyszeres terápia, különösen más inhalációs gyógyszeres terápia következtében kialakuló légúti hiperaktivitás súlyosbodását is. A találmány szintén alkalmazható bármilyen típusú vagy eredetű bronchitisz, ideértve, például az akut, arahidikus (arachidic), hurutos, diftériás, krónikus vagy sorvadásos (phthinoid) bronchitisz kezelésére. További gyulladásos vagy elzáródással járó légúti megbetegedések, amelyhez a jelen találmány alkalmazható, közé tartozik bármilyen típusú és eredetű, porbelégzés okozta tüdőmegbetegedés (a tüdő egy gyulladásos, általában foglalkozással összefüggő, gyakran

légúti elzáródással kísért, akár krónikus, akár akut, és ismételt porbelégzéssel kiváltott megbetegedése), beleértve, például az aluminozist, antrakózist, azbesztózist, mészporbelégzés okozta tüdőbántalmat, ptilosist, sziderózist, szilkózist, dohánypormérgezést és a gyapotpor belégzése okozta tüdőbántalmat (byssinosis).

Gyulladásellenes aktivitásának köszönhetően, különösen az eozinofil aktivitást gátlással kapcsolatban, a jelen találmány szerinti anyagok szintén hasznosak az említett eozinofil rendellenességek, például eozinofilia kezelésében, különösen az említett eozinofil légúti megbetegedések (például magában foglalva a tüdőszövetek beteges eozinofil beszűrődését), beleértve a hipereozinofiliát, amikor az hatással van a légutakra és/vagy a tüdőre, akár például a Löffler-szindrómát, az eozinofil tüdőgyulladást, parazita (különösen a metazoon) okozta fertőzést (beleértve a trópusi eozinofiliát), a hörgőkről a tüdőszövetre terjedő aszpergillózist, poliarteritis csomót (beleértve a Churg-Strauss szindrómát), az eozinofil granulómát követő vagy kísérő eozinofiliával kapcsolatos légúti rendellenességeket és a gyógyszerreakció által okozott, légutakra ható eozinofiliával kapcsolatos rendellenességeket.

A jelen találmány szerinti szerek szintén hasznosak a bőr gyulladásos vagy allergiás állapotainak, például a bőr pikkelysömör, kontakt bőrgyulladás, atopikus bőrgyulladás, szőrhullásos terület, változó formájú erythemia, herpeszszerű

bőrgyulladás, szklerodermia, bőrpigmenthiány (vitiligo), hiperszenzitív érgyulladás, csalánkiütés (urticaria), bullous pemphigoid, lupus erythematosus, pemphigus, epidermolysis bullosa acquisita, és a bőr más gyulladásos vagy allergiás állapotainak kezelésében.

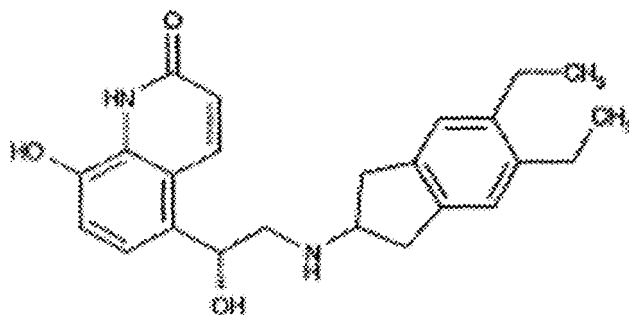
A jelen találmány szerinti szereket szintén alkalmazhatjuk más betegségek vagy állapotok kezelésére, különösen olyan betegségek vagy állapotok kezelésére, amelyeknek gyulladásos komponensük van, például a szem betegségeinek és állapotainak, mint például kötőhártya-gyulladás, szaruhártya- és kötőhártya-gyulladásos száradás, és tavaszi kötőhártya-gyulladás kezelésére, az orra ható betegségek, köztük az allergiás nátha, például az atrófiás, krónikus vagy szezonális nátha kezelésére, gastrointestinalis szerv gyulladásos állapotainak, például bélbetegség, mint például fekélyes vastagbélgyulladás (ulcerative colitis) és Crohn-féle betegség kezelésére, csont és ízületek betegségeinek, ideértve a reumás ízületi gyulladás, pszoriázisos ízületi gyulladás, ízületi merevséget okozó csigolyagyulladás és szisztematikus szklerózis kezelésére, és más betegségek kezelésére, mint például érelmeszesedés, összetett szklerózis, diabétesz (I típusú), vészes miaszténia, hiper IgE szindróma és akut és krónikus allográf kivetés, például szív-, vese-, máj-, tüdő- vagy csontvelő-átültetést követően.

A gyulladásos állapotok, például a gyulladásos légúti megbetegedések gátlásában a jelen találmány szerinti szereket

hatásosságát légúti gyulladásos vagy más gyulladásos állatmodellen, például egér vagy patkány modellen demonstrálhatjuk, például ahogy azt Szarka és társai a J. Immunol. Methods (1997) 202:49-57; Renzi és társai az Am. Rev. Respir. Dis. (1993) 148:932-939; Tsuyuki és társai a J. Clin. Invest. (1995) 96:2924-2931; és Cernadas és társai (1999) az Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 20:1-8 szakirodalmi helyeken ismertették.

A jelen találmány szerinti anyagok szintén alkalmasak segédterápiás szerekként más gyógyhatású anyagokkal, mint például gyulladásgátló, hörgőtágító vagy antihisztamin gyógyhatású anyagokkal kombinálva történő alkalmazásra, különösen dugulósos vagy gyulladásos légúti, mint például a fentiekben ismertetett megbetegedések kezelésében, például ilyen gyógyszerek terápiás aktivitását növelő szerekként vagy a szükséges adagolás vagy az ilyen gyógyhatású anyagok potenciális mellékhatásait csökkentő eszközöként. Egy jelen találmány szerinti anyagot más gyógyhatású anyaggal keverhetünk kész gyógyászati készítményben vagy adagolhatjuk elkülönítve, egy időben a másik gyógyhatású anyaggal vagy előtte vagy az után. Ilyen gyulladást gátló gyógyhatású anyagok közé tartoznak a szteroidok, különösen a glükokortikoszteroidok, mint például budezonid, beklametazon, flutikazon, ciklezonid vagy mometazon, LTB₄ antagonisták, mint például azok amelyeket az US5451700 számú szabadalmi leírásban ismertetnek, az LTD₄ antagonisták, mint amilyen a montelukaszt

és zafirlukaszt, a dopamin receptor antagonisták, mint például



a cabergolin, brómkriptin, ropinirol és a 4-hidroxi-
-7-[2-[[2-[[3-(2-fenil-etoxi)-propil]szulfonil]-etil]-amino]-
-etil]-2(3H)-benzotiazolon és a gyógyászatilag elfogadható sói
(hidroklorid só a Viozan® - AstraZeneca), és PDE4 inhibitorok,
mint például az Ariflo® (GlaxoSmith Kline), Roflumilast (Byk
Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591
(Schering-Plugh), és PD189659 (Parke-Davis). Ilyen hörgőtágító
gyógyszerek közé tartoznak az antikolinerg vagy antimuszkarin
szerek, különösen ipratrópium-bromid, oxitrópium-bromid és
tiotrópium-bromid, és béta-2 adrenoceptor antagonisták, mint
például salbutamol, terbutalin, salmeterol és, különösen,
formoterol és azok gyógyászatilag elfogadható sói, és a
WO00/75114 számú nemzetközi közzétételi iratban - a
dokumentumot hivatkozással leírásunkba beépítettük -
ismertetett I általános képletű vegyületek (szabad vagy só
vagy szolvát formában), előnyösen annak példáiban megadott
vegyületek, különösen az alábbi általános képletű vegyület
és annak gyógyászatilag elfogadható sója. Segédterápiás anti-
hisztamin gyógyszeranyagok, köztük a cetirizin-hidroklorid,
acetaminofen, klemasztin-fumarát, prometazin, loratidin,
deszloratidin, difenhidramin és fexofenadin hidroklorid. A

találmány anyagainak és szteroidok, béta-2 antagonisták, PDE4 inhibitorok vagy LTD4 antagonisták keverékeit alkalmazhatjuk, például COPD vagy, különösen, az asztma kezelésében. A találmány anyagainak és antikolinerg vagy antimuszkarin szerek, PDE4 inhibitorok, dopamin receptor antagonisták vagy LTB4 antagonisták keverékét alkalmazhatjuk, például, asztma vagy, különösen, COPD kezelésében.

A találmány más alkalmas keverékei gyulladást gátló szerekkel azok, amelyek más kemokin receptorok antagonistáival, például CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 és CCR-10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, különösen CCR-5 antagonistákkal, mint például a Schering-Plough antagonisták SC-351125, SCH-55700 és SCH-D, Takeda antagonistákkal, mint például az N-[[4-[[[6,7-dihidro-2-(4-metil-fenil)-5H-benzocikloheptén-8-il]-karbonil]-amino]-fenil]-metil]-tetrahidro-N,N-dimetil-2H-pirán-4-amínium-klorid (TAK 770), és az US6166037 számú szabadalmi leírásban (különösen a 18. és 19. igénypontokban), a WO00/66558 (különösen a 8. igénypont), és a WO00/66559 (különösen a 9. igénypont) közzétételi iratokban ismertetett CCR-5 antagonistákkal együtt vannak.

Az eddigieknek megfelelően a találmány eljárást is biztosít a CCR-3-mal kapcsolatban lévő állapot, például gyulladásos vagy allergiás állapot, különösen gyulladásos vagy elzáródással járó légúti megbetegedés kezelésére, amely tartalmazza a kezelt, különösen humán kezelt gyógyszerkészítését,

az I általános képletű vegyületnek a kezelt szükségletének megfelelő, hatásos mennyiségében, szabad vagy az alábbiakban ismertetésre kerülő gyógyászatilag elfogadható só formájában. A találmány másik vonatkozásában az I általános képletű vegyület alkalmazását biztosítja, szabad vagy az alábbiakban ismertetésre kerülő gyógyászatilag elfogadható só formájában, egy CCR-3-mal kapcsolatban lévő állapot, például gyulladásos vagy allergiás állapot, különösen gyulladásos vagy elzáródással járó légúti megbetegedés kezelésére szolgáló gyógyszer előállítására.

A jelen találmány szerinti anyagokat megfelelő módon adagolhatjuk, például orálisan, például, tabletta vagy kapszula formájában; parenterálisan, például intravénásan; inhalációval, például a gyulladásos vagy elzáródással járó légúti megbetegedések kezelésében; intranazálisan, például, allergiás nátha (rhinitis) kezelésében; topikálisan a bőrön, például atopikus dermatitisz kezelésében; vagy rektálisan, például gyulladásos bélbántalom kezelésében.

Egy további vonatkozásban, a jelen találmány aktív hatóanyagként az I általános képletű vegyületet, szabad vagy gyógyászatilag elfogadható só formájában, adott esetben egy gyógyászatilag elfogadható hígítószer vagy annak hordozójával együtt, tartalmazó gyógyászati készítményt is szolgáltat. A készítmény tartalmazhat segéd terápiás anyagot, mint például a fentiekben ismertetett gyulladás gátló vagy hörgőtágító gyógyszeranyagsanyagot. Ilyen készítményeket hagyományos

hígítószeresek vagy kötőanyagok és a galenikus szakterületen ismert technikák alkalmazásával állíthatunk elő. Így az orális adagolási formák közé tartozhatnak tabletták és kapszulák. Topikális gyógyszerelésre szolgáló készítmények krémek, balzsamok, gélek vagy transzdermális adagoló rendszerek, például tapaszok formáit vehetik fel. Inhalálásra szolgáló készítmények tartalmazhatnak aeroszol vagy más porlasztható készítményeket vagy száraz porkészítményeket.

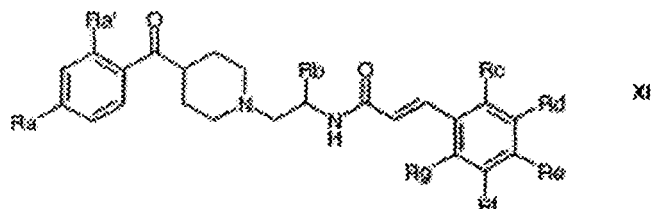
A jelen találmány magában foglal (A) egy jelen találmány szerinti anyagot inhalálható formában, például aeroszol vagy más porlasztható készítményben vagy inhalálható szemcsés, például mikronizált formában, (B) egy inhalálható gyógyszert, amely egy jelen találmány szerinti anyagot tartalmaz inhalálható formában; (C) egy gyógyászati terméket, amely ilyen jelen találmány szerinti anyagot tartalmaz inhalálható formában egy inhalációs eszközzel társítva; és (D) egy a jelen találmány szerinti anyagot inhalálható formában tartalmazó inhalációs eszközt.

A jelen találmány szerinti anyagoknak a jelen találmány gyakorlatában alkalmazott dózisa természetesen változik, például a konkrét kezelési körülménytől, a kívánt hatástól és a gyógyszerelés módjától. Általában, a napi adagolás inhalációval történő kezelésre 0,01-30 mg/kg, míg orális gyógyszerelésre alkalmas napi adagolás 0,01-100 mg/kg.

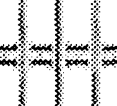
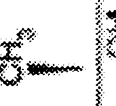
A találmányt az alábbi példákkal mutatjuk be.

1-47. példák

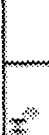
Az I általános képletű vegyületeket, amelyek az alábbi XI általános képletnek is megfelelnek

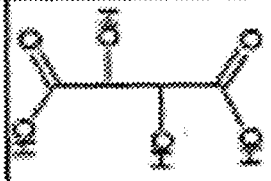


és azok előállítási eljárásait az alábbi táblázatban mutatjuk be, az eljárásokat a későbbiekben ismertetjük. Ra' jelentése mindegyik példában H-atom kivéve a 12. példát, ahol a jelentése F-atom. A táblázatban a jellemző tömegspektroszkópiás ([MH]⁺) adatokat és, ahol a példában só szerepel, a só képző sav azonosítóját is bemutatjuk.

28	F		OCH ₃	H	H	CN	H	516.5	-	A
29	F		OCH ₃	H	H	Br	H	571.1	-	A
30	F		OCH ₃	H	H	CN	H	516.6	-	B
31	F		OCH ₃	H	H	CN	H	516.5	-	A
32	F		H	H	CH ₃	H	H	395.4	CF ₃ CO ₂ H	C
33	F		F	F	F	F	F	471.3	CF ₃ CO ₂ H	C
34	F		H	CF ₃	H	CF ₃	H	517.4	CF ₃ CO ₂ H	C
35	F		H	NO ₂	H	H	H	426.3	CF ₃ CO ₂ H	C
36	F		H	COOCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	499.9	CF ₃ CO ₂ H	C
37	F		OCH ₃	H	H	CN	H	466.1	-	F
38	Cl		OCH ₃	H	H	CN	H	482.2	-	B
39	F		H	H	H	CN	H	420.5	-	B
40	Cl		OCH ₃	H	H	Cl	H	491.1	CF ₃ CO ₂ H	C

Example No	Ra	Rb	Rc	Rd	Re	Rf	Rg	MS	Salt form	Method
1	F	H	H	CN	H	H	H	406.1	CF ₃ CO ₂ H	C
2	F		H	CN	H	H	H	496.8	-	B
3	F		H	CN	H	H	H	448.5	-	B
4	F		OCH ₂ CH ₃	H	H	Br	H	591.3	-	B
5	F	H	H	CN	OCH ₃	H	H	436.2	CF ₃ CO ₂ H	C
6	F	H	OCH ₃	H	H	OCH ₃	H	441.3	CF ₃ CO ₂ H	C
7	F	H	OCH ₃	H	H	Br	H	491.2	CF ₃ CO ₂ H	C
8	F		H	CN	H	H	H	497.4	CH ₃ CO ₂ H	A
9	F		OCH ₃	H	H	Br	H	580.2	-	A
10	F	H	OH	H	H	Cl	H	431.7	CF ₃ CO ₂ H	C
11	F	H	OCH ₃	H	H	F	H	429.0	CF ₃ CO ₂ H	C
12	F	H	OCH ₃	H	H	Br	H	508.6	CF ₃ CO ₂ H	C
13	Cl	H	OCH ₃	H	H	Br	H	506.7	CF ₃ CO ₂ H	C
14	F	H	OCH ₃	H	H	CN	H	436.0	CF ₃ CO ₂ H	C
15	F	H	OCH ₃	H	H	Cl	H	445.2	CF ₃ CO ₂ H	C
16	F	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	Cl	H	459.3	CF ₃ CO ₂ H	C
17	F	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	Cl	H	473.3	CF ₃ CO ₂ H	C

18	F	H		H	H	Cl	H	473.3	CF ₃ CO ₂ H	C
19	F	H		H	H	Br	H	519.2	CF ₃ CO ₂ H	C
20	F	H		H	H	Br	H	519.2	CF ₃ CO ₂ H	C
21	F	H		H	H	CH ₃	H	425.3	CF ₃ CO ₂ H	C
22	F	H		H	H	CH ₃	H	433.3	CF ₃ CO ₂ H	C
23	F		H	H	CN	H	486.4	-	-	A
24	F		OCH ₃	H	H	OCH ₃	H	521.4	-	A
25	F		OCH ₃	H	H	Br	H	521.2	-	B
26	F		H	H	CN	H	503.4	-	-	A
27	F		OCH ₃	H	H	OCH ₃	H	624.4	-	D,A

41		Cl	H	OCH ₃	H	H	CN	H	452.0	CH ₃ COH	C
42		F	OH	OCH ₃	H	H	Br	H	533.3	.	
43		Cl	OH	OCH ₃	H	H	Br	H	537.0	.	E
44		F		OCH ₃	H	H	CN	H	527.6	.	A
45		F	OCH ₃	OCH ₃	H	H	CN	H	480.5	.	F
46		Cl	OH	OCH ₃	H	H	CN	H	482		G
47		Cl	OH	OCH ₃	H	H	CN	H	482	.	G

'A' eljárás**((R)-2-Hidroxi-1-piridin-3-il-metil-etil)-karbaminsav terc-butil-észter előállítása**

Dimetoxi-etánban (18 ml) lévő (R)-2-terc-butoxi-karbonil-amino-3-piridin-3-il-propionsav (0,9g 3,37 mmól) oldatához N-metil-morfolint (0,44 ml, 4,04 mmól) és izobutil-klór-formiátot (0,48 ml, 3,71 mmól) adtunk hozzá. A reakciókeveréket szobahőmérsékleten 20 percig kevertettük és ezután leszűrtük. A szűrletet vizes nátrium-borhidrid oldattal (25 ml, 10,11 mmól) kezeltük és a reakciókeveréket azonnal vízzel (200 ml) hígítottuk. A keverést 1 órán keresztül folytattuk szobahőmérsékleten. A reakciókeveréket etil-acetát és a víz között megosztottuk. A szerves fázist leválasztottuk, magnézium-szulfát felett megszáritottuk és bepároltuk. A nyersterméket flash szilícium-dioxidos kromatográfiával (EtOAc elúció) tisztítottuk, hogy ((R)-2-hidroxi-1-piridin-3-il-metil-etil)-karbaminsav terc-butil-észtert kapjunk. $[MH]^+$ 253,5.

((R)-2-Bróm-1-piridin-3-il-metil-etil)-karbaminsav terc-butil-észter előállítása

Diklór-metánban (10 ml) lévő ((R)-2-hidroxi-1-piridin-3-il-metil-etil)-karbaminsav terc-butil-észter (0,43, 1,70 mmól) oldatához szén-tetrabromidot (0,33 g, 2,04 mmól) és tri-fenil-foszfint (0,23 g, 1,70 mmól) adtunk hozzá. A reakciókeveréket szobahőmérsékleten 2 órán keresztül

kevertettük, leszűrtük, és a szűrletet az etil-acetát és sósav (1M) között megosztottuk. A vizes fázist elválasztottuk, telített nátrium-bikarbonát oldattal semlegesítettük és diklór-metánba extraháltuk. A diklór-metánt magnézium-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk, hogy ((R)-2-bróm-1-piridin-3-il-metil-etil)-karbaminsav terc-butil-észtert kapjunk. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,29 (s 9H), 3,05 (dd J 14,3 9,8 1H), 3,18 (dd J 14,3 4,9 1H), 3,51 (d J 4,9 2H) 4,07-4,16 (m 1H) 7,84 (dd J 7,9 5,9 1H), 8,35 (d J 7,9 1H), 8,65 (d, J 5,4 1H), 8,86 (s, 1H).

{(R)-2-[4-(4-fluor-benzoil)-piperidin-1-il]-1-piridin-3-il-metil-etil}-karbaminsav terc-butil-észter előállítása

(4-Fluor-fenil)-piperidin-4-il-metanont (0,15 g, 0,73 mmól) adtunk ((R)-2-bróm-1-piridin-3-il-metil-etil)-karbaminsav terc-butil-észter (0,21 g, 0,66 mmól) és 1,8 diazabiciklo[5.4.0]undec-7-én (0,12 ml, 0,79 mmól) dimetil-formamidban (3 ml) lévő oldatát. A reakciókeveréket szobahőmérsékleten 24 órán keresztül kevertettük mielőtt az etil-acetát és a víz között megosztottuk. A etil-acetátot magnézium-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk. A nyersterméket flash szilícium-dioxidos kromatográfiával (97:3 diklór-metán:metanolos elúció) tisztítottuk, hogy {(R)-2-[4-(4-fluor-benzoil)-piperidin-1-il]-1-piridin-3-il-metil-etil}-kàrbaminsav terc-butil-észtert kapjunk. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,36 (s, 9H), 1,68-1,85 (br m, 4H), 2,00-2,38 (br m, 4H), 2,78-2,91 (m, 4H),

3,05-3,19 (m 1H), 3,81-3,93 (m 1H) 7,05 (t J 8,8 2H),
7,12-7,18 (m 1H), 7,48 (d J 7,9 1H), 7,85-7,93 (dd J 8,8 5,4
2H), 8,36 (d J 1,5 1H), 8,40 (dd J 4,9 1,5 1H).

[1-((R)-2-Amino-3-piridin-3-il-propil)-piperidin-4-il]-

-(4-fluor-fenil)-metanon előállítása

{(R)-2-[4-(4-fluor-benzoil)-piperidin-1-il]-1-piridin-
-3-il-metil-etil}-karbaminsav terc-butil-észter (0,149 g, 0,34
mmól) diklór-metánban (2 ml) lévő oldatához trifluor-ecetsavat
(0,5 ml) adtunk és a reakciókeveréket szobahőmérsékleten 1
órán keresztül kevertettük. A reakciókeveréket bepároltuk és
a maradékot sósavban (1M) felvettük, az oldatot nátrium-
-hidroxid oldattal (4M) meglúgosítottuk és a csapadékot
diklór-metánba extraháltuk. A diklór-metánt magnézium-szulfát
felett szárítottuk és bepároltuk, hogy [1-((R)-2-amino-
-3-piridin-3-il-propil)-piperidin-4-il]-(4-fluor-fenil)-meta-
nont kapjunk. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,63-1,85 (m 4H),
1,88-2,00 (m 1H), 2,08-2,32 (m 5H), 2,50 (dd J 13,5 7,9 1H),
2,67 (dd J 13,5 4,9 1H), 2,78-2,98 (m, 2H), 3,04-3,20 (m, 2H),
7,04 (t J 8,8 2H), 7,17 (dd J 6,9 4,9 1H) 7,48 (d J 7,9 1H),
7,88 (dd, J 8,8 5,4 2H), 8,33-8,45 (m, 2H).

**(E)-3-(3-Ciano-fenil)-N-{(R)-2-[4-(4-fluor-benzoil)-piperidin-
-1-il]-1-piridin-3-il-metil-etil}-akrilamid előállítása**

(E)-3-(4-Ciano-fenil)-akrilsav (0,022 g, 0,126 mmól)
diklór-metánban (1ml) lévő oldatához trietil-amint (0,016 ml,

0,126 mmól) és (benzotriazo-1-il-oxi)-tripirrolidino-foszfónium-hexafluor-foszfátot (0,06 g, 0,116 mmól) adtunk. A reakciókeveréket szobahőmérsékleten 5 percig kevertettük és ezután 1-((R)-2-amino-3-piridin-3-il-propil)-piperidin-4-il]-(4-fluor-fenil)-metanon (0,036 g, 0,105 mmól) diklór-metánban (1 ml) lévő oldatát adtuk. A keverést további 1,5 órán keresztül folytattuk, ezután a reakciókeveréket leszűrtük. A szűrletet bepároltuk és a nyersterméket flash szilícium-dioxidos kromatográfiával (diklór-metán:metanol:ecetsav, 10:0,5:0,05) tisztítottuk, hogy (E)-3-(3-Ciano-fenil)-N-((R)-2-[4-(4-fluor-benzoil)-piperidin-1-il]-1-piridin-3-il-metil-etil}-akrilamidot kapjunk. $[MH]^+$ 497,4.

'B' eljárás

{ (R)-1-Benzil-2-[4-(4-fluor-benzoil)-piperidin-1-il]- -1-piridin-3-il-metil-etil}-karbaminsav-terc-butil-észter előállítás

((R)-1-Benzil-2-oxo-etil)-karbaminsav-terc-butil-észter (0,5 g, 2,0 mmól), (4-fluor-fenil)-piperidin-4-il-metanon (0,414 g, 2,0 mmól) és nátrium-triacetoxi-borhidrid (0,638 g, 3,0 mmól) tetrahidrofuránban (20 ml) lévő oldatát szobahőmérsékleten 24 órán keresztül kevertettük. Az oldószert bepároltuk és a maradékot diklór-metánban újra feloldottuk és telített nátrium-bikarbonát oldattal mostuk. A nyersterméket flash szilícium-dioxidos kromatográfiával (etil-acetát:hexán,

3:1 elúció) tisztítottuk, hogy {(R)-1-benzil-2-[4-(4-fluor-benzoil)-piperidin-1-il]-1-piridin-3-il-metil-etil}-karbaminsav-terc-butyl-észtert kapjunk. $[MH]^+$ 441,3.

[1-((R)-2-Amino-3-fenil-propil)-piperidin-4-il]-(4-fluor-fenil)-metanon előállítása

{(R)-1-benzil-2-[4-(4-fluor-benzoil)-piperidin-1-il]-1-piridin-3-il-metil-etil}-karbaminsav-terc-butyl-észter (1,12 g, 2,54 mmól) és trifluor-ecetsav (3 ml) diklór-metánban (6 ml) lévő oldatát szobahőmérsékleten 3 órán át kevertettük. Az oldószert bepároltuk és a maradékot sósavban (2M) vettük fel, etil-acetáttal mostuk és nátrium-hidroxid oldattal (4M) pH 8-9 értékre lúgosítottuk. A szuszpenziót diklór-metánnal extraháltuk, a diklór-metánt magnézium-szulfát felett szárítottuk és az oldószert bepároltuk, hogy [1-((R)-2-amino-3-fenil-propil)-piperidin-4-il]-(4-fluor-fenil)-metanont kapjunk. $[MH]^+$ 341,7.

(E)-N-((R)-1-Benzil-2-[4-(4-fluor-benzoil)-piperidin-1-il]-etil)-3-(3-ciano-fenil)-akrilamid előállítása

(E)-3-(4-ciano-fenil)-akrilsav (0,042 g, 0,242 mmól) diklór-metánban (1ml) lévő oldatához trietil-amint (0,046 ml, 0,330 mmól) és (benzo-triazo-1-il-oxi)-tripirrolidino-foszfónium-hexafluor-foszfátot (0,126 g, 0,242 mmól) adtunk hozzá. A reakciókeveréket szobahőmérsékleten 5 percig kevertettük és ezután [1-((R)-2-amino-3-fenil-propil)-

-piperidin-4-il]-(4-fluor-fenil)-metanon (0,075, 0,220 mmól) diklór-metánban (1 ml) lévő oldatát adtuk hozzá. A keverést további 3 órán keresztül folytattuk, ezután a reakciókeveréket diklór-metánnal (25 ml) hígítottuk és telített nátrium-bikarbonát oldattal és telített sóoldattal mostuk. A diklór-metánt magnézium-szulfát felett széárítottuk és az oldószert bepároltuk. A nyersterméket flash szilícium-dioxidos kromatográfiával (etil-acetát:hexán, 5:1 elúció) tisztítottuk, hogy (E)-N-{(R)-1-benzil-2-[4-(4-fluor-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-3-(3-ciano-fenil)-akrilamidot kapjunk, $[MH]^+$ 496,8.

'C' eljárás

(E)-3-(5-Bróm-2-metoxi-fenil)-N-{2-[4-(4-klór-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-akrilamid előállítása

2-(Formil-3-metoxi-fenoxi)-etil-polisztírol (AMEBA) gyanta (Novabiochem) (6,85 g, 3,33 mmól) metanol/diklór-metán (60 ml, 1:1 v/v) elegyben lévő szuszpenziójához 2-amino-etanolt és nátrium-triacetoxi-borhidridet (4,00 g, 18,85 mmól) adtunk és az elegyet 16 órán át rázattuk 20°C-on, ezután leszűrtük. A gyantát metanollal, DMF-el és diklór-metánnal mostuk, ezután vákuum alatt szárítottuk. Egy THF/acetonitril elegyet (50 ml, 1:1 v/v) adtunk a szárított gyantához, majd ezt követően jódot (4,80 g, 18,85 mmól), imidazolt (1,28 g, 18,85 mmól) és trifenil-foszfint (4,90 g, 18,85 mmól) adtunk hozzá. A gyantát

THF-el mostuk és ezután vákuum alatt szárítottuk. A frissen előállított gyantához (0,50 g, 0,35 mmól) DMF-ben (2 ml) feloldott (4-klór-fenil)-piperidin-4-il-metanon-hidroklorid (0,18 g, 0,70 mmól) és diizopropil-etil-amin (0,36 g, 2,8 mmól) oldatát adtuk hozzá. A keveréket 50°C-on 16 órán át melegítettük és ezután leszűrtük. A gyantát DMF-el mostuk. A mosott gyantához (E)-3-(5-bróm-2-metoxi-fenil)-akrilsavat (0,27 g, 1,05 mmól), 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-urónium-tetrafluor-borátot (0,34 g, 1,05 mmól), diizopropil-etil-amint (0,29 g, 1,05 mmól) és DMF-t (4 ml) adtunk hozzá és az elegyet 20°C-on 16 órán át rázattuk, ezután DMF-el és metanollal mostuk, amely után trifluor-ecetsav/diklór-metánnal (6 ml, 1:1 v/v) kezeltük 20°C-on 1 órán keresztül, hogy eltávolítsuk a gyantából a terméket. A kapott elegyet leszűrtük és a szűrletet vákuum alatt bepároltuk, hogy megkapjuk a terméket, [MH]⁺ 506,7.

'D' eljárás

{ (R)-1-(4-Amino-benzil)-2-[4-(4-fluor-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-karbaminsav-terc-butyl-észter előállítása

[(R)-2-[4-(4-fluor-benzoil)-piperidin-1-il]-1-(4-nitro-benzil)-etil]-karbaminsav-terc-butyl-észter (1,41 g, 2,90 mmól) 0°C-ra hűtött, ecetsavban (11 ml) lévő oldatához kalcium-klorid vizes oldatát (4 ml, 0,47 M) és cinkport (3,9 g, 59,6 mmól) adtunk. A reakciókeveréket 0°C-on 35 percen keresztül kevertük és ezután celit-pogácsán keresztül leszűrtük. A

szűrletet bepároltuk és a maradékot vízben feloldottuk és vizes nátrium-bikarbonát oldattal meglúgosítottuk és diklór-metánba extraháltuk. A diklór-metánt magnézium-szulfát felett szárítottuk és lepároltuk, hogy {(R)-1-(4-amino-benzil)-2-[4-(4-fluor-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-karbaminsav-terc-butyl-észtert kapjunk, $[MH]^+$ 456,5.

[(R)-2-[4-(4-Fluor-benzoil)-piperidin-1-il]-etil]-karbaminsav-terc-butyl-észter előállítása

{(R)-1-(4-Amino-benzil)-2-[4-(4-fluor-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-karbaminsav-terc-butyl-észter diklór-metánban (15 ml) lévő, 0°C-ra lehűtött oldatához trietil-amint (0,37 ml, 2,65 mmól) és metánszulfonil-kloridot (0,192 ml, 2,49 mmól) adtunk. A reakciókeveréket hagytuk szobahőmérsékletre felmelegedni 1 órás keverés közben, ezután vízzel és telített sóoldattal mostuk, magnézium-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk. A nyersterméket flash szilícium-dioxidos kromatográfiával (etil-acetát:hexán, (6:1)-(1:0) gradiens elúció) tisztítottuk, hogy [(R)-2-[4-(4-fluor-benzoil)-piperidin-1-il]-etil]-karbaminsav-terc-butyl-észtert kapjunk. $[MH]^+$ 534,7.

'E' eljárás

(S)-4-[4-(4-Klór-benzoil)-piperidin-1-il-metil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-karbonsav-terc-butyl-észter előállítása

(R)-4-formil-2,2-dimetil-oxazolidin-3-karbonsav-terc-butil-észter (0,5 g, 2,18 mmól) tetrahydrofuránban (15 ml) lévő oldatához (4-klór-fenil)-piperidin-4-il-metanont (0,49 g, 2,18 mmól) és nátrium-triacetoxi-borhidridet (0,69 g, 3,27 mmól) adtunk, és a reakciókeveréket 3,5 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük. Az oldószeret lepároltuk és a maradékot az etil-acetát (50 ml) és telített nátrium-bikarbonát oldat (50 ml) között megosztottuk. Az etil-acetátot magnézium-szulfát felett szárítottuk és lepároltuk. A nyersterméket flash szilícium-dioxidos kromatográfiával (etil-acetát:hexán, 1:1 elúció) tisztítottuk, hogy (S)-4-[4-(4-klór-benzoil)-piperidin-1-il-metil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-karbonsav-terc-butyl-észtert kapjunk, $[MH]^+$ 437,2.

[1-((S)-2-Amino-3-hidroxi-propil)-piperidin-4-il]-(4-klór-fenil)-metanon-hidroklorid előállítása

(S)-4-[4-(4-klór-benzoil)-piperidin-1-il-metil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-karbonsav-terc-butyl-észtert (0,68 g, 1,55 mmól) adtunk sósav etanolos oldatához (5 ml, 5,5 M). A reakciókeveréket szobahőmérsékleten 1 órán át kevertettük, ezután szárazra pároltuk, hogy [1-((S)-2-Amino-3-hidroxi-propil)-piperidin-4-il]-(4-klór-fenil)-metanon-hidrokloridot kapjunk. $[MH]^+$ 297,0.

(E)-3-(5-Ciano-2-metoxi-fenil)-akrilsav előállítása

Palládium(II)-acetát (0,77 g, 3,42 mmól) *N,N*-dimetil-acetamidban (375 ml) lévő szuszpenziójához tetraetil-ammónium-kloridot (19,36 g, 114,5 mmól), diciklohexil-metil-amint (35,1 g, 174,5 mmól), és 3-bróm-4-metoxi-benzonitrilt (25,51 g, 118,0 mmól) adtunk nitrogénatmoszférában. A szuszpenziót 100-105 °C-ra melegítettük, amelyen *t*-butil-akrilátot (14,82 g, 114,5 mmól) 45 perc időtartam alatt adtunk hozzá lassú ütemben. 100°C-on további 30-60 perces keverés után, az oldatot szobahőmérsékletre lehűtöttük és TBME-vel (375 ml) meghígítottuk. A kapott kétfázisú keveréket 10 percen keresztül hevesen kevertettük. A (felső) TBME fázist egymás után vízzel (100 ml), 10%-os vizes citromsavval (100 ml) és 25%-os vizes NaCl oldattal (100 ml) mostuk. Az egyesített vizes fázisokat TBME-vel (100 ml) extraháltuk. Aktív szén (0,4 g) hozzáadása után, az egyesített TBME fázisokat 10 percig hevesen kevertettük és leszűrtük. Vízmentes Na₂SO₄-et (10 g) adtunk hozzá és a kapott szuszpenziót további 10 percen át kevertettük és leszűrtük. A szűrletet csökkentett nyomás alatt 50-70 ml térfogatra betöményítettük és, 25-30 perces időtartam alatt, szobahőmérsékleten vízmentes trifluor-ecetsavhoz (150 ml) adtuk hozzá. A kapott oldatot szobahőmérsékleten 60 percen át kevertettük (csapadékképzés), jégfürdőben 0-5 °C-ra lehűtöttük, és etil-acetáttal (410 ml) meghígítottuk. 0°C-on 60 perces további heves keverés után, a szuszpenziót leszűrtük. A maradékot vákuum alatt 45-50°C-on megszáritottuk, hogy kristályos szilárdanyagként (*E*)-3-(5-ciano-2-metoxi-fenil)-

-akrilsavat nyerjük, olvadáspont: 252-253 °C. MS (ES): $[M-H]^-$ 202.

(E)-N-{(S)-2-[4-(4-Klór-benzoil)-piperidin-1-il]-1-hidroxi-metil-etil}-3-(5-ciano-2-metoxi-fenil)-akrilamid előállítása

(E)-3-(5-ciano-2-metoxi-fenil)-akrilsav (0,31 g, 1,55 mmól), trietil-amin (0,2 ml, 1,55 mmól) és 2-(1H benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-urónium-tetrafluor-borát (0,49 g, 1,55 mmól) diklór-metánban (5 ml) lévő oldatát hozzáadtuk [1-((S)-2-amino-3-hidroxi-propil)-piperidin-4-il]-(4-klór-fenil)-metanon-hidroklorid és trietil-amin (0,4 ml, 3,1 mmól) diklór-metánban lévő oldatához, és a reakciókeveréket szobahőmérsékleten 1 órán át kevertettük. A reakciókeveréket diklór-metánnal (20 ml) meghígítottuk, egymást követően telített nátrium-bikarbonát oldattal (25 ml) és sóoldattal (25 ml) mostuk, ezután magnézium-szulfát felett szárítottuk. Az oldószert lepároltuk és a nyers maradékot flash szilícium-dioxidos kromatográfiával (metanol:diklór-metán; 5:95) tisztítottuk, hogy (E)-N-{(S)-2-[4-(4-klór-benzoil)-piperidin-1-il]-1-hidroxi-metil-etil}-3-(5-ciano-2-metoxi-fenil)-akrilamidot kapjunk. $[MH]^+$ 482,2.

'F' eljárás

(S)-4-[4-(4-Fluor-benzoil)-piperidin-1-il-metil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-karbonsav-terc-butyl-észter előállítása

Száraz tetrahydrofuranban (50 ml) lévő (4-fluor-fenil)-piperidin-4-il-metanon (3,5 g, 17 mmól) oldatához (R)-4-formil-2,2-dimetil-oxazolidin-3-karbonsav-terc-butil-észtert (3,9 g, 17 mmól) és nátrium-triacetoxi-borhidridet (5,4 g, 25 mmól), és a reakciókeveréket 18 órán át kevertettük szobahőmérsékleten. A reakciókeveréket leszűrtük és az oldószert lepároltuk, így fehér szilárdanyagot kaptunk. A szilárdanyagot diklór-metánban (50 ml) vettük fel és telített nátrium-bikarbonát oldattal (50 ml), vízzel (2x50 ml) és sóoldattal (50 ml) mostuk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk, hogy kinyerjük a terméket, $[MH]^+$ 420,9.

[1-((S)-2-Amino-3-hidroxi-propil)-piperidin-4-il]-(4-fluor-fenil)-metanon-hidroklorid előállítása

(S)-4-[4-(4-fluor-benzoil)-piperidin-1-il-metil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-karbonsav-terc-butil-észter (4,9 g, 11,7 mmól) etanolban (25 ml) lévő szuszpenziójához dioxánban lévő (25 ml, 4M) hidrogén-kloridot adtunk. A kapott tiszta oldatot 4 órán át kevertettük környezeti hőmérsékleten, amely idő alatt fehér csapadék képződött. A reakciókeveréket 0°C-ra lehűtöttük és a csapadékot leszűrtük, hogy kinyerjük a terméket, $[MH]^+$ 281,6.

(E)-N-{(S)-2-[4-(4-Fluor-benzoil)-piperidin-1-il]-1-hidroxi-metil-etil}-3-(5-ciano-2-metoxi-fenil)-akrilamid

[1-((S)-2-amino-3-hidroxi-propil)-piperidin-4-il]-
 -(4-fluor-fenil)-metanon-hidroklorid (1,8 g, 5,7 mmól) és
 diizopropil-etil-amin (2,0 ml, 11,4 mmól) diklór-metánban (45
 ml) lévő oldatához (E)-3-(5-ciano-2-metoxi-fenil)-akrilsavat
 (1,1 g, 5,7 mmól) adtunk, majd ezt követően (2-(1H
 benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-urónium-tetrafluor-borá-
 tot (1,83 g, 5,7 mmól). A reakciókeveréket környezeti
 hőmérsékleten 4,5 órán át kevertettük, ezután leszűrtük és a
 szűrletet vízzel (50 ml), telített nátrium-bikarbonát oldattal
 (50 ml), vízzel (50 ml) és sóoldattal (50 ml) mostuk. A
 szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítottuk, az
 oldószert lepároltuk és a maradékot flash szilícium-dioxidos
 kromatográfiával (diklór-metán:metanol; (98:2)-(92:8) elúciós
 gradiens), hogy megkapjuk a terméket, [MH]⁺ 466,1.

'G' eljárás

**(S)-4-[4-(4-Klór-benzoil)-piperidin-1-il-metil]-2,2-dimetil-
 -oxazolidin-3-karbonsav-terc-butyl-észter-dibenzoil-L-tartarát**
 (kétbázisú)

Nátrium-borhidrid (2,40 g, 63,55 mmól) lehűtött (0°C)
 száraz toluolban (50 ml) szuszpenziójához inert gázatmoszféra
 alatt ecetsavat (11,45 g, 189,9 mmól) adtunk 1 óra időtartam
 alatt. A keverést környezeti hőmérsékleten 5 órán át
 folytattuk, míg abbamaradt a hidrogénfejlődés (=1.
 szuszpenzió). Egy külön lombikban, 4-(4-klór-benzoil)-

-piperidin-hidrokloridot (amelyet N-formil-4-(4-klór-benzoil)-
-piperidin és acetil-klorid reakciójával kaptunk) (5,51 g,
21,18 mmól) szuszpendáltunk száraz toluolban (20 ml)
szobahőmérsékleten. Trietil-amint (2,57 g, 25,42 mmól) adtunk
hozzá és (R)-4-formil-2,2-dimetil-oxazolidin-3-karbonsav-terc-
-butil-észter (5,59 g, 24,36 mmól) toluolos oldatát (55 ml)
adtuk hozzá csepegtetve 45 perc alatt keveréssel. A keverést
további 20 percen át folytattuk, mielőtt az 1. szuszpenziót
lassan hozzáadtuk keverés közben 60 perc időtartam alatt. A
kapott szuszpenziót környezeti hőmérsékleten addig
kevertettük, míg a TLC a kiindulási anyag teljes
elfogyasztását (14 óra) mutatta, ezután lassan egy NaHCO_3 (25
g, 297,6 mmól) vízben (120 ml) lévő oldatához adtuk. A kapott
emulziót 20 °C-on 60 percen át kevertettük, a keverék vizes
fázisát leválasztottuk és a szerves fázist kétszer egymásután
20 ml 10%-os vizes NaHCO_3 oldattal és vízzel mostuk. Az
összegyűjtött vizes fázis pH-jának szilárd Na_2CO_3 -mal 9,5-re
történő beállítása után, a vizes fázisokat toluollal (2x25 ml)
extraháltuk. Celitet (0,5 g) adtunk az összegyűjtött szerves
fázishoz, amelyet ezt követően leszűrtük és szárazra pároltuk,
hogy kinyerjük a szabad bázist, amelyet izopropanolban (35 ml)
vettünk fel és reflux hőmérsékletre melegítettünk fel. A
di-O,O-benzoil-L-borkősav (4,0 g, 10,6 mmól) izopropanolban
(10 ml) lévő oldatát adtuk hozzá cseppenként. 79-81 °C-on 20
percig tartó keverés után, az elegyet lehűtöttük, tec-butyl-
-metil-észterrel (TBME) meghígítottuk és a 0°C-on

kikristályosodott terméket leszűrtük, hideg (0°C-os) TBME-izopropanol 1:2 arányú elegyével (15 ml) és hideg (0 °C-os) TBME-vel (3x5 ml) mostuk, és vákuum alatt szárítottuk. A szárított terméket izopropanolból átkristályosítottuk, az ezt követő vákuum alatti szárítással a cím szerinti terméket kaptuk kristályos szilárdanyagként, op: 174°C.

S (ES+): [M]⁺ 437.

[1-((S)-2-Amino-3-hidroxi-propil)-piperidin-4-il]-(4-klór-fenil)-metanon-dihidroklorid előállítása

(S)-4-[4-(4-Klór-benzoil)-piperidin-1-il-metil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-karbonsav-terc-butyl-észter-dibenzoil-L-tartarátot (kétfázisú) (4,0 g, 3,2 mmól) szuszpendáltunk n-butyl-acetátban (40 ml). Vizes (32%) sósavat (2,18 g, 19,2 mmól) adtunk hozzá és az elegyet környezeti hőmérsékleten addig kevertettük, míg a TLC a kiindulási anyag teljes elfogyasztását mutatta (2 óra). A szuszpenziót jégfürdőben 3 órán át továbbkevertettük, és leszűrtük. A szilárdanyagot hideg (0°C) n-butyl-acetáttal (2x5 ml) mostuk, és vákuum alatt 45-50 °C-on szárítottuk a cím szerinti terméket adva szintelen kristályos anyagként, op.: 232-237 °C. MS(ES+): [MH]⁺ 297.

(E)-3-(5-ciano-2-metoxi-fenil)-tioakrilsav-S-benzotiazol-2-il-észter előállítása

2,2'-Dibenzotiazolil-diszulfid (4,0 g, 12,0 mmól) és trifenil-foszfin (3,15 g, 12,0 mmól) CH₂Cl₂-ben (60 ml) lévő

szuszpenzióját 25°C-on 30 percen át intenzíven kevertettük. Egy jégfürdőben 0°C-ra hűtés után (E)-3-(5-ciano-2-metoxi-fenil)-akrilsavat (az 'E' eljárásban ismertettek szerint állítva elő) (2,24 g, 11,0 mmól) adtunk hozzá, amelyet N-metil-morfolin (1,21 ml, 11,0 mmól) követett. A szuszpenziót intenzíven kevertettük és egy éjszaka alatt hagytuk szobahőmérsékletre lehűlni. Szobahőmérsékleten további 24 órás keverés után a kapott csapadékot 0°C-on leszűrtük és hideg (0°C) CH₂Cl₂-lel (10 ml) mostuk. Vákuum alatt 35°C-on történő szárítást követően a cím szerinti terméket kaptuk kristályos por formájában, op.: 183-185 °C. MS(EI): [M]⁺ 352.

(E)-N-{(S)-1-[4-(4-Klór-benzoil)-piperidin-1-il-metil]-2-hidroxi-etil}-3-(5-ciano-2-metoxi-fenil)-akrilamid-hemi-(L)-tartarát előállítása

[1-((S)-2-Amino-3-hidroxi-propil)-piperidin-4-il]-(4-klór-fenil)-metanon-dihidroklorid (9,24 g, 25,0 mmól) etanolban (250 ml) lévő szuszpenziójához N-metil-morfolint (2,53 g, 25,0 mmól) adtunk. A szuszpenziót 45°C-on 30 percen át kevertettük, ezután (E)-3-(5-ciano-2-metoxi-fenil)-tioakrilsav-S-benzotiazol-2-il-észtert (4,40 g, 12,5 mmól) adtunk hozzá, a szuszpenziót etanollal (20 ml) hígítottuk meg, és a keverést 45°C-on 3 órán át folytattuk. További tioésztert (2,64 g, 7,5 mmól) adtunk hozzá és a szuszpenziót további 4 órán át folytattuk 45°C-on. A tioészter végső részletét (1,76 g, 5,0 mmól) adtuk hozzá és további 3 óra keverés után további

N-metil-morfolint (1,26 g, 12,46 mmól) adtunk hozzá és a keverést egy éjszakán át folytattuk az utolsó adag *N*-metil-morfolin (1,26 g, 12,46 mmól) hozzáadása előtt. A szuszpenziót azonnal leszűrtük és a szűrletet csökkentett nyomáson megszárítottuk. A maradékot CH₂Cl₂-ben (250 ml) vettük fel és ezt követően 10%-os vizes Na₂CO₃-tal (2x100 ml) és 10%-os vizes NaCl-dal (4x100 ml) mostuk. A szerves fázist Celittel (1 g) kevertük el, leszűrtük, és szárazra pároltuk. A maradékot vákuum alatt megszárítottuk és etanolban (130 ml) vettük fel. 35°C-on L-borkósav (4,5 g, 30,0 mmól) etanolban (100 ml) lévő oldatát adtuk hozzá keverés közben és a kapott szuszpenziót 50-55 °C-on addig kevertettük, míg tiszta oldat képződött. Amikor a kristályos zavarosság alakult ki, a szuszpenziót lassan 0°C-ra hűtöttük és jégfürdőn további 45 percen át kevertettük, a csapadék leszűrése előtt, hideg (0°C) etanollal (20 ml) mostuk, és etanolból kristályosítottuk a cím szerinti terméket nyerve ki, op.: 90-120 °C (bomlás). MS (ES+): [MH]⁺ 482.

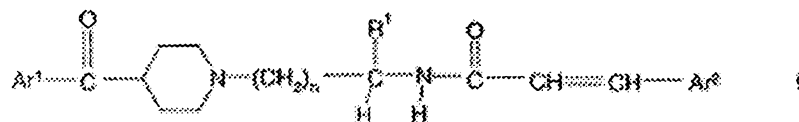
(E)-N-{(S)-1-[4-Klór-benzoil]-piperidin-1-il-metil}-2-hidroxi-etil}-3-(5-ciano-2-metoxi-fenil)-akrilamid előállítás

10%-os vizes Na₂CO₃-ot (100 ml) adtunk szobahőmérsékleten keverés közben (E)-N-{(S)-1-[4-(4-Klór-benzoil)-piperidin-1-il-metil]-2-hidroxi-etil}-3-(5-ciano-2-metoxi-fenil)-akrilamid-hemi-(L)-tartarát (6,32 g, 10,0 mmól) CH₂Cl₂-ben (150 ml) és vízben (50 ml) lévő szuszpenziójához. Környezeti

hőmérsékleten 30 perc keverés után a fázisokat elválasztottuk és a vizes fázist CH_2Cl_2 -dal (100 ml) extraháltuk. Az összegyűjtött CH_2Cl_2 fázisokat 10%-os vizes NaCl-dal (2x100 ml) extraháltuk, Celittel (500 mg) kevertük el és leszűrtük, hogy csökkentett nyomás alatt történt lepárlás után egy színtelen habot kapjunk. Butil-acetát (200 ml) hozzáadása után tiszta oldat képződött, amelyet 80°C -ra felmelegítettünk és hagytuk szobahőmérsékletre lehűlni. TBME-vel (150 ml) történő hígítás után a szuszpenziót 0°C -ra lehűtöttük, a kicsapatott kristályokat leszűrtük, hideg (0°C) butil-acetát/TBME 1:1 arányú (50 ml) elegyével mostuk és vákuum alatt $45\text{--}50^\circ\text{C}$ -on szárítottuk, hogy (E)-N-{(S)-1-[4-Klór-benzoil)-piperidin-1-il-metil]-2-hidroxi-etil}-3-(5-ciano-2-metoxi-fenil)-akrilamidot kapjunk. Mp.: $162\text{--}163^\circ\text{C}$. MS (EI): $[\text{MH}]^+$ 482.

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyület



szabad vagy só formájában, amelyben

Ar¹ jelentése egy vagy több halogénatommal helyettesített fenilcsoport,

Ar² jelentése fenil- vagy naftilcsoport, amely helyettesítetlen vagy egy vagy szubsztituenssel van helyettesítve az alábbiak közül: halogénatom, ciano-, hidrox-, nitro-, C₁-C₈-alkil, C₁-C₈-haloalkil-, C₁-C₈-alkoxi-, vagy C₁-C₈-alkoxi-karbonil-csoport,

R¹ jelentése hidrogénatom vagy adott esetben hidrox-, C₁-C₈-alkoxi-, acil-oxi-, -N(R²)R³ csoporttal, halogénatommal, karboxi-, C₁-C₈-alkoxi-karbonil-, -CON(R⁴)R⁵ vagy egyértékű ciklusos szerves csoporttal helyettesített C₁-C₈-alkil-csoport, R² és R³ mindegyikének jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy C₁-C₈-alkil-csoport, vagy R² jelentése hidrogénatom és R³ jelentése acil- vagy SO₂R⁶ csoport, vagy R² és R³ nitrogénatommal együtt, amelyhez azok kapcsolódnak, 5- vagy 6-tagú heterociklusos csoportot jelentenek,

R⁴ és R⁵ mindegyikének jelentése, egymástól függetlenül, hidrogénatom vagy C₁-C₈-alkil-csoport, vagy R⁴ és R⁵ nitrogénatommal együtt, amelyhez azok kapcsolódnak, 5- vagy 6-tagú heterociklusos csoportot jelentenek,

R^6 jelentése C_1-C_8 -alkil-, C_1-C_8 -haloalkil-csoport, vagy adott esetben C_1-C_8 -alkil-csoporttal helyettesített fenilcsoport, és n értéke 1, 2, 3 vagy 4, azzal a feltétellel, hogy amikor Ar^1 jelentése p-klór-fenil-csoport és R^1 jelentése hidrogénatom, Ar^2 nem fenil- vagy p-nitro-fenil-csoport.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben Ar^2 jelentése monoszubsztituált fenilcsoport, amelyben a szubsztituens halogénatom, ciano-, nitro- vagy C_1-C_4 -alkoxi-csoport; vagy diszubsztituált fenilcsoport, amelyben a szubsztituenseket halogénatom, ciano-, hidroxil-, nitro-, C_1-C_4 -alkoxi-, C_1-C_4 -alkil és C_1-C_4 -halogén-alkil-csoport közül választjuk; vagy triszubsztituált fenilcsoport, amelyben a szubsztituenseket halogénatom, hidroxil-, C_1-C_4 -alkoxi- és C_1-C_4 -alkoxi-karbonil-csoport közül választjuk; vagy pentaszubsztituált fenilcsoport, amelyben a szubsztituensek halogénatomok.

3. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben R^1 jelentése C_1-C_4 -alkilcsoport, amely adott esetben hidroxil-, C_1-C_8 -alkoxi-, aciloxi-csoporttal, halogénatommal, karboxi-, C_1-C_8 -alkoxi-karbonil-, $-CON(R^4)R^5$ csoporttal van szubsztituálva vagy egy egyértékű ciklusos szerves csoport.

4. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben

Ar^1 jelentése a karbonilcsoporthoz viszonyítva parahelyzetben fluorral vagy klórral szubsztituált és adott esetben a karbonilcsoporthoz viszonyítva orto helyzetben halogénnel szubsztituált fenilcsoport,

Ar^2 jelentése halogénnel, ciano-, nitro- vagy C_1 - C_4 -alkoxi-csoporttal monoszubsztituált fenilcsoport, két szubsztituenssel szubsztituált fenilcsoport, amely szubsztituensek azonosak vagy eltérőek és halogén, ciano-, hidroxil-, C_1 - C_4 -alkoxi-, C_1 - C_4 -alkil-, C_1 - C_4 -halogén-alkil- és nitrocsoport közül választjuk ki vagy három szubsztituenssel szubsztituált fenilcsoport, amely szubsztituensek azonosak vagy eltérőek és halogén-, hidroxil-, C_1 - C_4 -alkoxi és C_1 - C_4 -alkoxi-karbonil-csoport közül választjuk ki,

R^1 jelentése hidrogénatom, C_1 - C_4 -alkil-csoport vagy hidroxilal szubsztituált C_1 - C_4 -alkil-csoport, C_3 - C_8 -cikloalkil-, fenilcsoport, C_1 - C_4 -alkilszulfonil-amino-csoporttal szubsztituált fenilcsoport vagy a nitrogén, oxigén és a kén közül egy vagy több gyűrű-heteroatomot tartalmazó 5- vagy 6-tagú heterociklusos aromás csoport, és n értéke 1 vagy 2.

5. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben

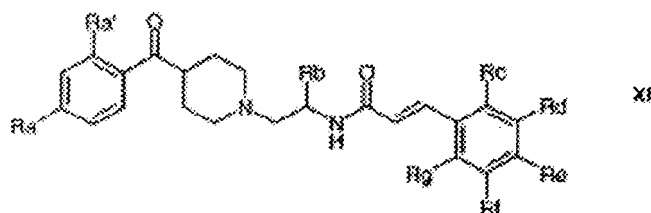
Ar^1 jelentése a karbonilcsoporthoz viszonyítva para helyzetben fluorral vagy klórral szubsztituált fenilcsoport,

Ar^2 jelentése az $-CH=CH-$ csoporthoz viszonyítva orto helyzetben

C₁-C₄-alkoxi-csoporttal és a C₁-C₄-alkoxi-csoporthoz viszonyítva para helyzetben cianocsoporttal, halogénatommal vagy C₁-C₄-alkoxi-csoporttal szubsztituált fenilcsoport,

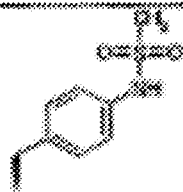
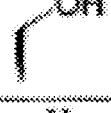
R¹ jelentése hidrox-, fenilcsoporttal szubsztituált C₁-C₄-alkil-csoport, C₁-C₄-alkilszulfonil-amino-csoporttal szubsztituált fenilcsoport vagy a gyűrűben nitrogén-, oxigén- és kénatom közül egy vagy több heteroatomot tartalmazó 5- vagy 6-tagú heterociklusos aromás csoport, és
n értéke 1.

6. Egy IX általános képletű vegyület



szabad vagy só formájában, amelyben Ra' jelentése hidrogénatom és Ra, Rb, Rc, Re, Rf és Rg meghatározása az alábbi táblázat szerinti

Ra	Rb	Rc	Rd	Re	Rf	Rg
F	H	H	CN	H	H	H
F		H	CN	H	H	H
F		H	CN	H	H	H
F		OCH ₂ CH ₃	H	H	Br	H
F	H	H	CN	OCH ₃	H	H
F	H	OCH ₃	H	H	OCH ₃	H
F	H	OCH ₃	H	H	Br	H
F		H	CN	H	H	H
F		OCH ₃	H	H	Br	H
F	H	OH	H	H	Cl	H
F	H	OCH ₃	H	H	F	H
Cl	H	OCH ₃	H	H	Br	H
F	H	OCH ₃	H	H	CN	H
F	H	OCH ₃	H	H	Cl	H
F	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	Cl	H
F	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	Cl	H
F	H		H	H	Cl	H
F	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	Br	H
F	H		H	H	Br	H
F	H	OCH ₃	H	H	CH ₃	H
F	H		H	H	CH ₃	H
F		H	H	H	CN	H
F		OCH ₃	H	H	OCH ₃	H
F		OCH ₃	H	H	Br	H

F		H	H	H	CN	H
F		OCH ₃	H	H	OCH ₃	H
F		OCH ₃	H	H	CN	H
F		OCH ₃	H	H	Br	H
F		OCH ₃	H	H	CN	H
F		OCH ₃	H	H	CN	H
F	H	H	H	CH ₃	H	H
F	H	F	F	F	F	F
F	H	H	CH ₃	H	CH ₃	H
F	H	H	NO ₂	H	H	H
F	H	H	COOCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃
F		OCH ₃	H	H	CN	H
Cl		OCH ₃	H	H	CN	H
F		H	H	H	CN	H
Cl		OCH ₃	H	H	Cl	H
Cl	H	OCH ₃	H	H	CN	H
F		OCH ₃	H	H	Br	H

Cl		OCH ₃	H	H	Br	H
F		OCH ₃	H	H	CN	H
F		OCH ₃	H	H	CN	H

vagy Ra és Ra' jelentése fluor, Rb, Rd, Re és Rg jelentése hidrogénatom, Rc jelentése metoxicsoport és Rf jelentése brómatom.

7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti vegyület gyulladásgátló, hörgőtágító, antihisztamin gyógyszeralapanyaggal elegyítve.

8. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti vegyület gyógyszerként történő alkalmazásra.

9. Gyógyászati készítmény, amely aktív hatóanyagként az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet tartalmazza, adott esetben annak egy gyógyászatilag elfogadható hígító anyagával vagy hordozójával együtt.

10. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti vegyület alkalmazása CCR-3-mal összefüggésben lévő állapot kezelésére szolgáló gyógyszer előállítására.

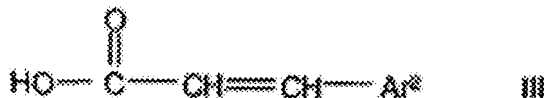
11. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti vegyület alkalmazása gyulladásos vagy allergiás állapot, különösen gyulladásos vagy elzáródással járó légúti megbetegedés kezelésére szolgáló gyógyszer előállítására.

12. Eljárás az (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben

(i) (A) II általános képletű vegyületet reagáltatjuk

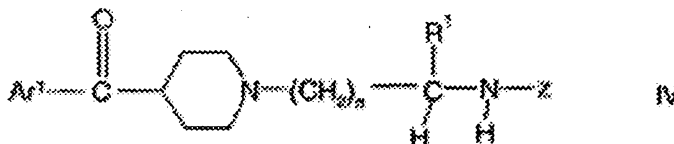


III általános képletű vegyülettel



vagy annak egy amidot képező származékával, amelyben Ar¹, Ar², R¹ és n jelentése a fentiekben meghatározott, vagy

(B) egy III általános képletű vegyületet, vagy annak



amidot képező származékát egy IV általános képletű vegyülettel reagáltatunk,

amelyben Ar¹, R¹ és n jelentése a fentiekben meghatározott és Z a nitrogénatomhoz kémiaiilag kapcsolt szilárdfázisú szubsztrátot jelöl, és a kapott terméket a szubsztrátról Z-nek hidrogénnel történő helyettesítésével leválasztjuk; és

(ii) a terméket szabad vagy só formájában kinyerjük.

rajz nélkül

2003.06.24. PR

Parragh Gáborné dr.
A Magyar Tudományos Akadémia
tagja
az S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Iroda
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099