

**Eljárás CCR5 által mediált betegségek szubsztituált  
benzanilidekkel történő kezelésére és megelőzésére**

KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány olyan (I) általános képletű vegyületekre

**Ar-A-E**

(I)

— amelyek képletében

Ar jelentése adott esetben szubsztituált arilcsoport;

A jelentése ~~A jelentése~~  $-\text{CONR}^{46}$ - általános képletű csoport,  $-\text{NHCO}-$ ,  $-\text{NHCH}_2-$  vagy  $-\text{CH}_2\text{NH}-$  képletű csoport, ahol  $\text{R}^{46}$  jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport; és

E jelentése szubsztituált arilcsoport —  
vegyületekre vonatkozik, amelyek a CCR5 receptor ligandjai, agonistái vagy antagonistái.

A találmánytárgyát képezi CCR5 ligandok új alkalmazása bizonyos emlősökben, előnyösen emberekben előforduló betegségek, egyebek mellett például asztma és atópiás rendellenességek (például atopíc dermatitis és allergiák), rheumatoid arthritis, sarcoidosis és egyéb fibrotikus betegségek, atherosclerosis, psoriasis, autoimmun betegségek, például sclerosis multiplex, gyulladáscélbetege és HIV-fertőzés ~~történő~~ kezelésére. Ezenkívül, mivel a COPD-ben (chronic obstructive pulmonary disease) CD8+ T-sejtek is részt vesznek, amelyek felszaporodásában szerepet játszhat a CCR5, a CCR5 antagonistái felhasználást nyerhetnek a COPD kezelésében is. Mivel a CCR5 egyben egy olyan ~~ko~~receptor, amely lehetővé teszi a HIV-nek a sejtekbe történő bejutását, a szelektív receptor ligandok felhasználhatók a HIV-fertőzés kezelésére is.

teljesen ~~don~~: (I)

Sány

**Eljárás CCR5 által mediált betegségek szubsztituált  
benzanilidekkel történő kezelésére és megelőzésére**

A találmány olyan szubsztituált benzanilidekre vonatkozik, amelyek a CC-CCR5, jelenlegi jelöléssel CCR5 [NATURE MEDICINE, 2, 1174-1178 (1996)] CC kemokin receptor ligandjai, agonistái vagy antagonistái. A találmány ezeikvül kiterjed CCR5 által mediált betegségek kezelésére és megelőzésére is.

A T-sejtek nemcsak az infekciózus anyagokra adott immunválasz kulcsreagulátorai, hanem valószínűleg kritikus szerepet játszanak különféle krónikus betegségekben a gyulladásos reakció megindításában és fennmaradásában is. A korábbiakban igazolást nyert, hogy a T-sejtek, különösen a CD4+ T-sejtek nagyobb számban vannak jelen, illetve fokozottan aktivált állapotban vannak rheumatoid arthritisben szenvedő betegek ízületi hártyájában [M. J. Elliott and R. N. Maini, INT. ARCH. ALLERGY IMMUNOL., 104, 112-1125 (1994)], asztmás betegek bronchialis nyálkahártyájában [C. J. Corrigan and A. B. Kay, IMMUNOL. TODAY, 13, 501-506 (1992)], sclerosis multiplexes elváltozásokban [R. Martin and H. F. McFarland, CRIT. REV. CLIN. LAB. SCI., 32, 121-182 (1995)], psoriasis elváltozásokban [J. L. Jones, J. Berth-Jone, A. Fletcher, and P. E. Hutchinson, J. PATHOL., 174, 77-82 (1994)], valamint az atherosclerosis zsírrétegeiben [R. Ross., ANNU. REV. PHYSIOL., 57, 791-804 (1995)].

A különféle kemotaktikus faktorok képződésére adott válaszreakcióban a T-sejtek és egyéb inflammatós sejtek a szövetekbe migrálnak. Az ilyen faktorok körébe tartozik a kemokinek-

ként ismert 8-12 kDa-os proteineknek egy szuperfamiliaja. Ezeknek a proteineknek közös szerkezeti jellemzői közé tartozik 3-4 konzervált ciszteincsoportnak a jelenléte. A RANTES (Regulated upon Activation Normal T cell Expressed and Secreted) a kemokin család CC ágának egy 8 kDa-os protein tagja. Ezek a proteinek G-proteinnel kapcsolt receptorok kölcsönhatásán keresztül erősítik és aktiválják az immunsejteket és az inflammációs sejteket. A CC ágat egy, az első két ciszteincsoport közötti köztes aminosavcsoporthiánya határozza meg, és az ilyen családtagok váltják ki a mononukleáris sejteket, az eozinofileket és a bazofilek migrációját [M. Baggiolini, B. Dewald, and B. Moser, *Adv. IMMUNOL.*, 55, 97-179 (1994); és J. J. Oppenheim, C. O. C. Zachariae, N. Mikaida, and K. Matsushima, *ANNU. REV. IMMUNOL.*, 9, 617-648 (1991)].

A RANTES kiváltja a T-sejteket, bazofileket, eozinofileket, monocitákat és mastsejteket kemotaxisát. A RANTES-t eredetileg egy, a T-sejtek antigénaktivációja után később indukált géntermékként azonosították [T. J. Schall, J. Jongstra, B. J. Dyer, J. Jorgensen et al., *J. IMMUNOL.*, 141, 1018-1025 (1988)], azonban később kimutatták, hogy RANTES-t szintetizálnak és szekretálnak eltérő sejtek is, amilyenek — egyebek mellett — például a következők: epithelialis és endothelialis sejtek [C. Stellato, L. A. Beck, G. A. Gorgone, D. Proud et al., *J. IMMUNOL.*, 155, 410-418 (1995); és A. Marfaing-Koka, O. Devergne, G. Gorgone, A. Portier et al., *J. IMMUNOL.*, 154, 1870-1878 (1994)], synovialis fibroblasztok [P. Rathanaswami, M. Hachicha, M. Sadick, T. J. Schall et al., *J. BIOL. CHEM.*, 268, 5834-5839 (1993)], valamint

dermalis fibroblasztok [M. Sticherling, M. Kupper, F. Koltrowitz, E. Bornscheuer *et al.*, *J. INVEST. DERMATOL.*, 105, 585-591 (1995)], mesangialis sejtek [G. Wolf, S. Aberle, F. Thaiss *et al.*, *KIDNEY INT.*, 44, 795-804 (1994)] és vérlemezkék [Y. Koameyoshi, A. Dorschner, A. I. Mallet, E. Christophers *et al.*, *J. EXP. MED.*, 176, 587-592 (1992)]. Jóllehet normál szövetekben általában nem detektálnak RANTES mRNS-t [J. M. Pattison, P. J. Nelson, and A. M. Krensky, *CLIN. IMMUNOTHER.*, 4, 1-8 (1995)], fokozott mennyiségű mRNS-t vagy proteint találtak mononukleáris infiltrációval kapcsolatos betegségekben. Például *in situ* hibridizáció alkalmazásával látható tettek RANTES mRNS-t kilökődött renalis allograftokban [J. M. Pattison, P. J. Nelson, and A. M. Krensky, *CLIN. IMMUNOTHER.*, 4, 1-8 (1995); és K. C. Nadeau, H. Azuma, and N. I. Tilney, *PROC. NATL. ACAD. USA*, 92, 8729-8733 (1995)], atopiás dermatitisben szenvedő, antigén kezelésen átesett betegek bőrében [S. Ying, L. Taborda-Barata, Q. Meng, M. Humbert *et al.*, *J. EXP. MED.*, 181, 2153-2159 (1995)], valamint szívtranszplantáció utáni akcelerált atherosclerosisban átesett szív-koszorúér endothelialis sejtekben [J. M. Pattison, P. J. Nelson, and A. M. Krensky, *CLIN. IMMUNOTHER.*, 4, 1-8 (1995)]. A RANTES esetén fokozott immunreaktív proteint detektáltak bronchoalveolaris öblítőfolyadékban [R. Alam, J. York, M. Boyers *et al.*, *AM. J. RESP. CRIT. CARE MED.*, 149, A951 (1994)] és asztmás betegek köpetében [C. M. Gelder, P. S. Thomas, D. H. Yates, I. M. Adcock *et al.*, *THORAX*, 50, 1033-1037 (1995)].

Számos olyan receptort azonosítottak, amely megköti a RANTES-t. Például a HEK 293 sejtekben vagy CHO sejtekben

expresszált CCR5 megköti a RANTES-t. Ez a receptor T-sejtekben, valamint monocitákban és makrofágokban, azaz a krónikus gyulladásos reakció fenntartásában jelentős szerepet játszó immunsejtekben/inflammatiós sejtek expresszálódik. A CCR5 farmakológiai jellemzése hasonlóságokat mutat az izolált T-sejteken megfigyelt RANTES kötőhellyel. Ebből következően a RANTES-nek a CCR5-re kifejtett hatásának az antagonizálása, valamint a CCR5 más természetes ligandjainak az antagonizálása gátolja a T-sejteknek a gyulladásos helyeken történő felszaporodását, és új terápiás megoldást nyújt az atópiás és az autoimmun rendellenességek kezelésére.

Mivel a T-sejtek CCR5-öt expresszálnak, a CCR5 szelektív receptor ligandjai, különösen antagonistái vélhetően előnyös hatást gyakorolnak emlősökben, előnyösen emberekben az olyan betegségekre, amilyenek — egyebek mellett — például a következők: asztma és atópiás rendellenességek (például atopiás dermatitis és allergiák), rheumatoid arthritis, sarcoidosis és egyéb fibrotikus betegségek, atherosclerosis, psoriasis, autoimmun betegségek, például sclerosis multiplex, valamint gyulladásos bélbetegség. Ezenkívül, mivel a COPD-ben (chronic obstructive pulmonary disease) CD8+ T-sejtek is részt vesznek, amelyek felszaporodásában szerepet játszhat a CCR5, a CCR5 antagonistái felhasználást nyerhetnek a COPD kezelésében is. Mivel a CCR5 egyben egy olyan ko-receptor, amely lehetővé teszi a HIV-nek a sejtekbe történő bejutását, a szelektív receptor ligandok felhasználhatók a HIV-fertőzés kezelésére is.

A korábbiakban már beszámoltak arról, hogy az (I) általá-

nos képletű vegyületek egyik alcsoportja 5-HT receptor aktivitással rendelkezik (WO 95/15954., WO 95/17398., WO 95/26328., WO 96/06079. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentés, 2 276 161. és 2 276 165. számú nagy-britanniai szabadalmi leírás, WO 95/30675., WO 95/17401., WO 96/31508., WO 97/10824., WO 96/11934., WO 96/19477., WO 97/17350., WO 97/34900., WO 97/34901., WO 97/35862., WO 97/19070., WO 95/32967., WO 97/07120. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentés, 3 931 195. és 4 000 143. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás).

Arra a felismerésre jutottunk, hogy a nem-peptid vegyületeknek ez az osztálya, különösen az (I) általános képletű szubsztituált benzanilidek CCR5 receptor ligandokként funkcionálnak, és így alkalmazást nyerhetnek a CCR5 receptor mechanizmusok által mediált betegségek kezelésében és megelőzésében.

A jelen találmány egyik tárgya CCR5 ligandok új alkalmazása bizonyos emlősökben, előnyösen emberekben előforduló betegségek, egyebek mellett például asztma és atópiás rendellenességek (például atopiás dermatitis és allergiák), rheumatoid arthritis, sarcoidosis és egyéb fibrotikus betegségek, atherosclerosis, psoriasis, autoimmun betegségek, például sclerosis multiplex, gyulladáscsökkentő bélbetegség és HIV-fertőzés történő kezelésére. A CCR5 ligandokként történő felhasználásra alkalmas vegyületek előnyös csoportját alkotják az alábbiakban ismertetett (I) általános képletű vegyületek.

Felismertük, hogy az (I) általános képletű szubsztituált vegyületek CCR5 receptor ligandok. Felsimertük továbbá, hogy a

CCR5 receptor mechanizmusoknak az (I) általános képletű receptor ligandokkal vagy gyógyászatiilag elfogadható sóikkal történő szelektív gátlása új terápiás és preventív megoldást jelenthet különféle olyan betegségek kezelésére, amilyenek — egyebek mellett — például a következők: asztma és atópiás rendellenességek (például atopiás dermatitis és allergiák), reumatoid arthritis, sarcoidosis és egyéb fibrotikus betegségek, atherosclerosis, psoriasis, autoimmun betegségek, például sclerosis multiplex, valamint gyulladáscélzó bélbetegség. Ezenkívül, mivel a COPD-ben (chronic obstructive pulmonary disease) CD8+ T-sejtek is részt vesznek, amelyek felszaporodásában szerepet játszhat a CCR5, a CCR5 antagonistái felhasználást nyerhetnek a COPD kezelésében is. Mivel a CCR5 egyben egy olyan ko-receptor, amely lehetővé teszi a HIV-nek a sejtekbe történő bejutását, a szelektív receptor ligandok felhasználhatók a HIV-fertőzés kezelésére is.

A találmány szerinti felhasználásban alkalmazható vegyületek körébe tartoznak — egyebek mellett — például a következő dokumentumokban ismertetett CCR5 ligandok: (WO 95/15954., WO 95/17398., WO 95/26328., WO 96/06079. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentés, 2 276 161. és 2 276 165. számú nagy-britanniai szabadalmi leírás, WO 95/30675., WO 95/17401., WO 96/31508., WO 97/10824., WO 96/11934., WO 96/19477., WO 97/17350., WO 97/34900., WO 97/34901., WO 97/35862., WO 97/19070., WO 95/32967., WO 97/07120. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentés, 3 931 195. és 4 000 143. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás).

A CCR5 ligandokként történő felhasználásra alkalmas vegyületek előnyös csoportját alkotják az alábbiakban ismertetendő (I) általános képletű vegyületek.

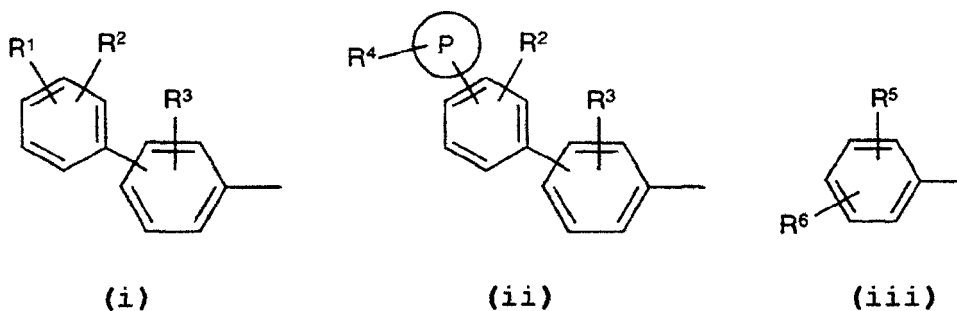
A találmány szerinti felhasználásra alkalmas vegyületek egyik előnyös csoportját tehát az (I) általános képletű vegyületek

### Ar-A-E

(I)

— amelyek képletében

Ar jelentése (i), (ii) vagy (iii) általános képletű csoport;



ahol

$R^1$  és  $R^2$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 2-6 szénatomos alkenilcsoport, 2-6 szénatomos alkinilcsoport, 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkenilcsoport, arilcsoport,  $-(CH_2)_aNR^7R^8$ ,  $-(CH_2)_aNR^7COR^9$ ,  $-(CH_2)_a-NR^7CO_2R^{10}$ ,  $-(CH_2)_aNR^7SO_2R^{11}$ ,  $-(CH_2)_aCONR^{12}R^{13}$  általános képletű csoport, 1-6 szénatomos hidroxi-alkil-csoport, adott esetben 1-4 szénatomos alkoxicssoporttal vagy hidroxicssoporttal szubsztituált (1-4 szénatomos alkoxi)-alkil-csoport,  $-(CH_2)_aCO_2(1-6$  szénatomos alkil),  $-(CH_2)_bOC(O)R^{14}$ ,

$-\text{CR}^{15}=\text{NOR}^{16}$ ,  $-\text{CNR}^{15}=\text{COR}^{16}$ ,  $-\text{COR}^{17}$ ,  $-\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$ ,  
 $-\text{CONR}^{12}(\text{CH}_2)_c\text{O}$  (1-4 szénatomos alkil),  $-\text{CONR}^{12}(\text{CH}_2)_a\text{CO}_2\text{R}^{18}$ ,  
 $-\text{CONHNR}^{19}\text{R}^{20}$ ,  $-\text{CONR}^{12}\text{SO}_2\text{R}^{21}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^{22}$  általános képletű cso-  
port, ciano-, trifluor-metil-csoport,  $-\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $-\text{NR}^7\text{COR}^9$ ,  
 $-\text{NR}^{23}\text{CO}(\text{CH}_2)_a\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$ ,  $-\text{NR}^{23}\text{CONR}^{23}\text{R}^{24}$ ,  $-\text{NR}^7\text{CO}_2\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^{11}$ ,  
 $-\text{N}=\text{CNR}^{23}\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$  általános képletű csoport, nitro-, hidro-  
xicsoport, 1-6 szénatomos alkoxicsoport, 1-6 szénatomos  
hidroxi-alkoxi-csoport, (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szén-  
atomos alkoxi)-csoport,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$ ,  $-\text{SR}^{27}$ ,  $-\text{SOR}^{28}$ ,  
 $-\text{SO}_2\text{R}^{28}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$  általános képletű csoport vagy halo-  
génatom;

a értéke 1, 2, 3 vagy 4;

$\text{R}^7$  és  $\text{R}^8$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6  
szénatomos alkilcsoport, vagy az  $-\text{NR}^7\text{R}^8$  általános képletű  
csoport öt- vagy hattagú, adott esetben oxocsoporttal  
szubsztituált heterociklusos csoportot képez, amely ha a  
gyűrű hattagú, a gyűrűben adott esetben egy oxigén- vagy  
kénatomot tartalmazhat;

$\text{R}^9$  jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy  
(1-4 szénatomos alkoxi)-alkil-csoport;

$\text{R}^{10}$  jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport;

$\text{R}^{11}$  jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport;

$\text{R}^{12}$  és  $\text{R}^{13}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy  
1-6 szénatomos alkilcsoport, az  $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$  általános képletű  
csoport öt- vagy hattagú, telített heterociklusos csoport-  
tot képez, amely ha a gyűrű hattagú, a gyűrűben adott  
esetben egy oxigén- vagy kénatomot tartalmazhat;

b értéke 0, 1, 2 vagy 3;

$R^{14}$  jelentése adott esetben 1-6 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport;

$R^{15}$  és  $R^{16}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

$R^{17}$  jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

c értéke 1, 2 vagy 3;

$R^{18}$  jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

$R^{19}$  és  $R^{20}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

$R^{21}$  jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

$R^{22}$  jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben egy vagy két, a következők közül kiválasztott szubsztituenst hordoz: 1-6 szénatomos alkilcsoport, 1-6 szénatomos alkoxicsoport, hidroxicsoport vagy  $-NR^7R^8$  általános képletű csoport;

$R^{23}$  és  $R^{24}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

$R^{25}$  és  $R^{26}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, az  $-NR^{12}R^{13}$  általános képletű csoport öt- vagy hattagú, telített heterociklusos csoportot képez, amely ha a gyűrű hattagú, a gyűrűben adott esetben egy oxigén- vagy kénatomot tartalmazhat;

$R^{27}$  jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

$R^{28}$  jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport;

P jelentése 5-7 tagú, heteroatomként 1-4 oxigén- és/vagy nitrogén- és/vagy kénatomot tartalmazó heterociklusos cso-

port;

$R^3$  és  $R^4$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkenilcsoport, 1-6 szénatomos hidroxialkilcsoport, (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-csoport,  $-\text{CONR}^{29}\text{R}^{30}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^{31}$  általános képletű csoport, ciano-, aril-, trifluor-metil-csoport,  $-\text{NR}^{29}\text{R}^{30}$  általános képletű csoport, nitro-, hidroxycsoport, 1-6 szénatomos alkoxicsoport, acil-oxi-csoport vagy halogénatom;

$R^{29}$ ,  $R^{30}$  és  $R^{31}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

$R^5$  jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 1-6 szénatomos alkoxicsoport vagy halogénatom;

$R^6$  jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, adott esetben hidroxicsoporttal vagy oxocsoporttal szubsztituált 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport, 1-6 szénatomos hidroxialkilcsoport, 3-6 szénatomos hidroxialkenilcsoport, 3-6 szénatomos hidroxialkinilcsoport,  $-(\text{CH}_2)_d\text{OR}^{32}$ ,  $-(\text{CH}_2)_d\text{COR}^{33}$ ,  $-(\text{CH}_2)_d\text{CR}^{34}=\text{NOR}^{35}$ ,  $-\text{CONR}^{36}\text{R}^{37}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^{38}$  általános képletű csoport, hidroxicsoport,  $-(\text{CH}_2)_e\text{R}^{39}$ ,  $-\text{NR}^{36}\text{R}^{37}$ ,  $-\text{SR}^{40}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^{41}\text{R}^{42}$  általános képletű csoport vagy halogénatom;

$d$  értéke 0, 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6;

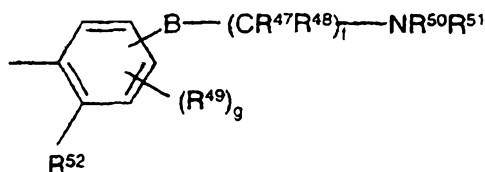
$R^{32}$  jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, 1-6 szénatomos hidroxialkilcsoport vagy 2-5 szénatomos alkanoilcsoport;

$R^{33}$  jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

- $R^{34}$  jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;
- $R^{35}$  jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;
- $R^{36}$  és  $R^{37}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy az  $-NR^{36}R^{37}$  általános képletű csoport telített, öt- vagy hattagú, adott esetben oxocsoporttal szubsztituált heterociklusos csoportot képez, amely ha a gyűrű hattagú, a gyűrűben adott esetben egy oxigén- vagy kénatomot, iminocsoportot vagy  $>NR^{43}$  általános képletű csoportot tartalmazhat, ahol
- $R^{43}$  jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport,  $-COR^{44}$  vagy  $-CO_2R^{45}$  általános képletű csoport, amelyben  $R^{44}$  és  $R^{45}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;
- $R^{38}$  jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;
- e értéke 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6;
- $R^{39}$  jelentése 1-6 szénatomos alkoxics csoport, karboxics csoport, (1-6 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport vagy  $-CONR^{36}R^{37}$  általános képletű csoport;
- $R^{40}$  jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport;
- $R^{41}$  és  $R^{42}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport; vagy alternatív módon
- $R^5$  és  $R^6$  adott esetben 1-6 szénatomos alkilcsoporttal, 1-6 szénatomos alkoxics csoporttal vagy halogénatommal szubsztituált kondenzált benzolgyűrűt képez;
- amennyiben Ar jelentése (i), (ii) vagy (iii) általános képletű csoport, és A jelentése  $-CONR^{46}-$  általános képletű csoport,  $-NHCO-$ ,  $-NHCH_2-$  vagy  $-CH_2NH-$  képletű csoport, ahol  $R^{46}$  jelentése

se hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, akkor

E jelentése (a) általános képletű csoport;



(a)

$R^{47}$  és  $R^{48}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

$R^{49}$  jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport,  $-CO_2R^{53}$ ,  $-NHCO_2R^{54}$  általános képletű csoport, hidroxicssoport, 1-6 szénatomos alkoxicsoport vagy halogénatom, ahol

$R^{53}$  jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, és

$R^{54}$  jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport;

$R^{50}$  és  $R^{51}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport, aralkilcsoport, vagy azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, egy adott esetben szubsztituált, 5-7 tagú, heteroatomként egy vagy két oxigén- és/vagy nitrogén- és/vagy kénatomot tartalmazó heterociklusos csoportot képez;

B jelentése oxigénatom,  $-S(O)_h-$  általános képletű csoport, ahol

$h$  értéke 0, 1 vagy 2,

$-CR^{55}=CR^{56}-$  vagy  $-CR^{55}R^{56}-$  általános képletű csoport, ahol

$R^{55}$  és  $R^{56}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy

$-NR^{57}-$  általános képletű csoport, ahol

$R^{57}$  jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy fenil-(1-6 szénatomos alkil)-csoport;

$R^{52}$  jelentése hidrogénatom, vagy

$R^{52}$  és  $R^{46}$  együtt egy D csoportot képez, ahol

D jelentése  $-(CR^{58}R^{59})_i-$  általános képletű csoport, ahol

i értéke 2, 3 vagy 4, valamint

$R^{58}$  és  $R^{59}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy

D jelentése  $-(CR^{58}R^{59})_j-G-$  általános képletű csoport, ahol

j értéke 0, 1, 2 vagy 3, és

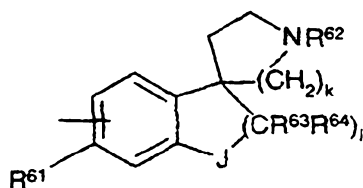
G jelentése oxigén-, kénatom vagy  $-CR^{58}=CR^{59}-$  általános képletű csoport;

f értéke 1, 2, 3 vagy 4; és

g értéke 1 vagy 2;

amennyiben Ar jelentése (i), (ii) vagy (iii) általános képletű csoport, és A jelentése  $-CONR^{60}-$  általános képletű csoport,  $-NHCO-$  vagy  $-CH_2NH-$  képletű csoport, ahol  $R^{60}$  jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, akkor

E jelentése (b) általános képletű csoport;



(b)

$R^{61}$  jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport,  
vagy

$R^{61}$  és  $R^{60}$  együtt egy -K- csoportot képez, ahol

K jelentése  $-(CR^{65}R^{66})_m-$  általános képletű csoport,  
ahol

m értéke 2, 3 vagy 4, valamint

$R^{65}$  és  $R^{66}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport,  
vagy

K jelentése  $-(CR^{65}R^{66})_n-L-$  általános képletű csoport,  
ahol

n értéke 0, 1, 2 vagy 3, és

L jelentése oxigén-, kénatom vagy  $-CR^{65}=CR^{66}-$  általános képletű csoport;

$R^{62}$  jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

$R^{63}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

J jelentése oxigénatom,  $-CR^{67}R^{68}-$  vagy  $-NR^{69}-$  általános képletű csoport, ahol

$R^{67}$ ,  $R^{68}$  és  $R^{69}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy

$-S(O)_m-$  általános képletű csoport, ahol

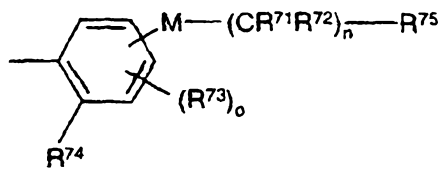
m értéke 0, 1 vagy 2;

k értéke 1, 2 vagy 3; és

l értéke 1, 2 vagy 3;

amennyiben Ar jelentése (i), (ii) vagy (iii) általános képletű csoport, és A jelentése  $-\text{CONR}^{70}-$  általános képletű csoport,  $-\text{NHCO}-$ ,  $-\text{NHCH}_2-$  vagy  $-\text{CH}_2\text{NH}-$  képletű csoport, ahol  $\text{R}^{70}$  jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, akkor

E jelentése (c) általános képletű csoport;



(c)

M jelentése oxigénatom,  $-\text{S}(\text{O})_p-$  általános képletű csoport, ahol

p értéke 0, 1 vagy 2,

$-\text{CR}^{76}=\text{CR}^{77}-$  vagy  $-\text{CR}^{76}\text{R}^{77}-$  általános képletű csoport, ahol

$\text{R}^{76}$  és  $\text{R}^{77}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy

$-\text{NR}^{78}-$  általános képletű csoport, amelyben

$\text{R}^{78}$  jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport;

$\text{R}^{71}$  és  $\text{R}^{72}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

$\text{R}^{73}$  jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport,  $-\text{CO}_2\text{R}^{79}$ ,  $-\text{NHCO}_2\text{R}^{80}$  általános képletű csoport, hidroxicsoport, 1-6 szénatomos alkoxicsoport vagy halogénatom, ahol

$\text{R}^{79}$  jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, és

$R^{80}$  jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport;

$R^{74}$  jelentése hidrogénatom, vagy

$R^{74}$  és  $R^{70}$  együtt egy Q általános képletű csoportot képez, ahol

Q jelentése  $-CR^{81}=CR^{82}-$ ,  $-CR^{81}=CR^{82}-CR^{81}R^{82}-$  vagy  $-(CR^{81}R^{82})_q-$  általános képletű csoport, ahol

q értéke 2 vagy 3, valamint

$R^{81}$  és  $R^{82}$  jelentése egymástól függetlenül

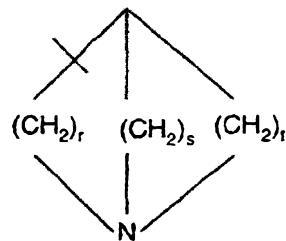
hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos al-

kilcsoport;

n értéke 0, 1, 2 vagy 3;

o értéke 1 vagy 2;

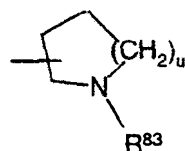
$R^{75}$  jelentése (d) általános képletű csoport;



(d)

r, s és t értéke egymástól függetlenül 1, 2 vagy 3; vagy

$R^{75}$  jelentése (e) általános képletű csoport,



(e)

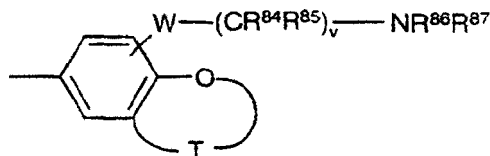
u értéke 0, 1, 2 vagy 3, és

$R^{83}$  jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

amennyiben Ar jelentése (i), (ii) vagy (iii) általános képletű

csoport, és A jelentése  $-\text{CONH}-$ ,  $-\text{NHCO}-$  vagy  $-\text{CH}_2\text{NH}-$  képletű csoport, akkor

E jelentése (f) általános képletű csoport;



(f)

$\text{R}^{84}$  és  $\text{R}^{85}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

$\text{R}^{86}$  és  $\text{R}^{87}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport, aralkilcsoport, vagy azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, egy adott esetben szubsztituált, 5-7 tagú, heteroatomként egy vagy két oxigén- és/vagy nitrogén- és/vagy kénatomot tartalmazó heterociklusos csoportot képez;

T jelentése  $-(\text{CR}^{88}\text{R}^{89})_w-$  vagy  $-\text{O}(\text{CR}^{88}\text{R}^{89})_x-$  általános képletű csoport, ahol

$\text{R}^{88}$  és  $\text{R}^{89}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport,

w értéke 2 vagy 3, és

x értéke 1, 2 vagy 3;

v értéke 1, 2, 3 vagy 4; és

W jelentése oxigénatom,  $-\text{S}(\text{O})_y-$  általános képletű csoport, ahol

y értéke 0, 1 vagy 2,

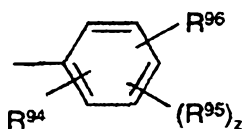
$-\text{NR}^{90}-$  általános képletű csoport, ahol

$R^{90}$  jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport; vagy

$-CR^{91}=CR^{92}-$  vagy  $-CR^{91}R^{92}-$  általános képletű csoport, ahol  $R^{91}$  és  $R^{92}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

amennyiben Ar jelentése (i), (ii) vagy (iii) általános képletű csoport, és A jelentése  $-CONR^{93}-$  általános képletű csoport,  $-NHCO-$  vagy  $-CH_2NH-$  képletű csoport, ahol  $R^{93}$  jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, akkor

E jelentése (g) általános képletű csoport;



(g)

$R^{94}$  jelentése hidrogén-, halogénatom, hidroxicssoport, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy 1-6 szénatomos alkoxicssoport, vagy

$R^{94}$  és  $R^{93}$  együtt egy  $-X-$  általános képletű csoportot képez, ahol

X jelentése  $-(CR^{97}R^{98})_{aa}-$  általános képletű csoport, ahol

aa értéke 2, 3 vagy 4, valamint

$R^{97}$  és  $R^{98}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy

X jelentése  $-(CR^{97}R^{98})_{ab}-Y-$  általános képletű csoport, ahol

ab értéke 0, 1, 2 vagy 3, valamint

Y jelentése oxigén-, kénatom vagy  
 $-\text{CR}^{97}=\text{CR}^{98}-$  általános képletű csoport;

$\text{R}^{95}$  jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport,  
 $-\text{CO}_2\text{R}^{99}$ ,  $-\text{NHCO}_2\text{R}^{100}$  általános képletű csoport, hidroxicsop-  
 port, 1-6 szénatomos alkoxics csoport vagy halogénatom, ahol

$\text{R}^{99}$  jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos al-  
 kilcsoport, és

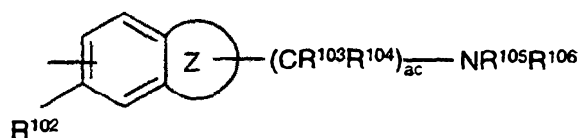
$\text{R}^{100}$  jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport;

z értéke 1 vagy 2; és

$\text{R}^{96}$  jelentése egy adott esetben szubsztituált, telített vagy  
 részlegesen telített, 5-7 tagú, heteroatomként 1-3 oxigén-  
 és/vagy nitrogén- és/vagy kénatomot tartalmazó heterocik-  
 lusos csoport, vagy adott esetben szubsztituált, nitrogén-  
 atomot és további heteroatomként egy oxigén-, nitrogén-  
 vagy kénatomot tartalmazó 6,6 vagy 6,5 biciklusos csoport;

amennyiben Ar jelentése (i), (ii) vagy (iii) általános képletű  
 csoport, és A jelentése  $-\text{CONR}^{101}-$  általános képletű csoport,  
 $-\text{NHCO}-$  vagy  $-\text{CH}_2\text{NH}-$  képletű csoport, ahol  $\text{R}^{101}$  jelentése hidro-  
 génatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, akkor

E jelentése (h) általános képletű csoport;



(h)

$\text{R}^{102}$  jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 1-6  
 szénatomos alkoxics csoport vagy halogénatom, vagy



$R^{102}$  és  $R^{101}$  együtt egy -AA- általános képletű csoportot képez,  
ahol

AA jelentése  $-(CR^{107}R^{108})_{ad}$  általános képletű csoport,  
ahol

ad értéke 1, 2 vagy 3, valamint

$R^{107}$  és  $R^{108}$  jelentése egymástól függetlenül  
hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy

AA jelentése  $-(CR^{107}=CR^{108})_{ae}$ -AB- általános képletű  
csoport, ahol

ae értéke 0, 1 vagy 2, valamint

AB jelentése oxigén-, kénatom,  
 $-CR^{107}=CR^{108}-$ ,  $-CR^{107}=N-$ ,  $-CR^{102}NR^{108}-$   
általános képletű csoport vagy  $-N=N-$   
képletű csoport;

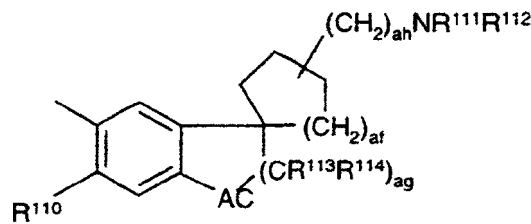
$R^{103}$  és  $R^{104}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy  
1-6 szénatomos alkilcsoport;

$R^{105}$  és  $R^{106}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6  
szénatomos alkilcsoport, 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport,  
aralkilcsoport, vagy azzal a nitrogénatommal együtt,  
amelyhez kapcsolódik, egy adott esetben szubsztituált, 5-7  
tagú, heteroatomként egy vagy két oxigén- és/vagy nitro-  
gén- és/vagy kénatomot tartalmazó heterociklusos csoportot  
képez;

ac értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; és

Z jelentése adott esetben szubsztituált, 5-7 tagú, hetero-  
atomként 1-3 oxigén- és/vagy nitrogén- és/vagy kénatomot

tartalmazó heterociklusos csoport;  
 amennyiben Ar jelentése (i), (ii) vagy (iii) általános képletű csoport, és A jelentése  $-\text{CONR}^{109}-$  általános képletű csoport,  $-\text{NHCO}-$  vagy  $-\text{CH}_2\text{NH}-$  képletű csoport, ahol  $\text{R}^{109}$  jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, akkor E jelentése (i) általános képletű csoport;



(i)

$\text{R}^{110}$  jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport,  
 vagy  
 $\text{R}^{110}$  és  $\text{R}^{109}$  együtt egy  $-\text{AD}-$  általános képletű csoportot képez,  
 ahol

AD jelentése  $-(\text{CR}^{115}\text{R}^{116})_{\text{ah}}-$  általános képletű csoport, ahol

ah értéke 2, 3 vagy 4, valamint

$\text{R}^{115}$  és  $\text{R}^{116}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy

AD jelentése  $-(\text{CR}^{115}\text{R}^{116})_{\text{ai}}-\text{AE}-$  általános képletű csoport, ahol

ai értéke 0, 1, 2 vagy 3, valamint

AD jelentése oxigén-, kénatom vagy  $-\text{CR}^{115}=\text{CR}^{116}-$  általános képletű csoport;



$R^{111}$  és  $R^{112}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport, aralkilcsoport, vagy azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, egy adott esetben szubsztituált, 5-7 tagú, heteroatomként egy vagy két oxigén- és/vagy nitrogén- és/vagy kénatomot tartalmazó heterociklusos csoportot képez;

$R^{113}$  és  $R^{114}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

AC jelentése oxigénatom,  $-CR^{117}R^{118}-$  vagy  $-NR^{119}-$  általános képletű csoport, ahol

$R^{118}$  és  $R^{119}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy  $-S(O)_{aj}-$  általános képletű csoport, ahol

$aj$  értéke 0, 1 vagy 2;

$af$  értéke 1, 2 vagy 3;

$ag$  értéke 1, 2, 3 vagy 4; és

$ah$  értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4 —

és gyógyászatilag elfogadható sóik alkotják.

Amennyiben Ar jelentése (i) vagy (ii) általános képletű csoport, az (i) és (ii) általános képletben lévő terminális fenilcsoport alkalmasan az A csoportot hordozó fenilcsoport bármely pozíciójához kapcsolódhat. Előnyösen a terminális fenilcsoport az A csoportot hordozó fenilcsoporthoz az A csoporthoz viszonyított *meta*- vagy *para*-helyzetben, még előnyösebben az A csoporthoz viszonyított *para*-helyzetben kapcsolódik.

Alkalmasan P jelentése 5-7 tagú, heteroatomként 1-4 oxi-

gén- és/vagy nitrogén- és/vagy kénatomot tartalmazó heterociklusos csoport. Alkalmas heterociklusos csoportok — egyebek mellett — például a következők: tienil-, furil-, triazolil-, diazolil-, imidazolil-, oxadiazolil-, izotiazolil-, izoxazolil-, tiadiazolil-, piridil-, pirimidinil-, pirazinil és dioxaciklohexil-csoport (dioxanilcsoport). A heterociklusos csoport a molekula további részéhez alkalmasan egy szénatomon, illetve ha jelen van, egy nitrogénatomon keresztül kapcsolódhat. Előnyösen P jelentése oxadiazolil-csoport.

Amennyiben Ar jelentése (iii) általános képletű csoport,  $R^6$  bármely helyzetben kapcsolódhat a fenilcsoporthoz. Előnyösen  $R^6$  az A csoporthoz viszonyított *meta*- vagy *para*-helyzetben kapcsolódik a fenilcsoporthoz. Még előnyösebben  $R^6$  az A csoporthoz viszonyított *para*-helyzetben kapcsolódik a fenilcsoporthoz.

Alkalmasan  $R^1$  és  $R^2$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 2-6 szénatomos alkenilcsoport, 2-6 szénatomos alkinilcsoport, 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkenilcsoport, arilcsoport,  $-(CH_2)_aNR^7R^8$ ,  $-(CH_2)_aNR^7COR^9$ ,  $-(CH_2)_a-NR^7CO_2R^{10}$ ,  $-(CH_2)_aNR^7SO_2R^{11}$ ,  $-(CH_2)_aCONR^{12}R^{13}$  általános képletű csoport, 1-6 szénatomos hidroxil-alkil-csoport, adott esetben 1-4 szénatomos alkoxicsoporthal vagy hidroxicsoporthal szubsztituált (1-4 szénatomos alkoxi)-alkil-csoport,  $-(CH_2)_aCO_2(1-6$  szénatomos alkil),  $-(CH_2)_bOC(O)R^{14}$ ,  $-CR^{15}=NOR^{16}$ ,  $-CNR^{15}=COR^{16}$ ,  $-COR^{17}$ ,  $-CONR^{12}R^{13}$ ,  $-CONR^{12}(CH_2)_cO(1-4$  szénatomos alkil),  $-CONR^{12}(CH_2)_aCO_2R^{18}$ ,  $-CONHNR^{19}R^{20}$ ,  $-CONR^{12}SO_2R^{21}$ ,  $-CO_2R^{22}$  általános képletű csoport, ciano-, trifluor-metil-csoport,  $-NR^7R^8$ ,



$-\text{NR}^7\text{COR}^9$ ,  $-\text{NR}^{23}\text{CO}(\text{CH}_2)_a\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$ ,  $-\text{NR}^{23}\text{CONR}^{23}\text{R}^{24}$ ,  $-\text{NR}^7\text{CO}_2\text{R}^{10}$ ,  
 $-\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^{11}$ ,  $-\text{N}=\text{CNR}^{23}\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$  általános képletű csoport, nitro-,  
hidroxics csoport, 1-6 szénatomos alkoxics csoport, 1-6 szénatomos  
hidroxi-alkoxi-csoport, (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos  
alkoxi)-csoport,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$ ,  $-\text{SR}^{27}$ ,  $-\text{SOR}^{28}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{28}$ ,  
 $-\text{SO}_2\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$  általános képletű csoport vagy halogénatom. Előnyö-  
sen  $\text{R}^1$  és  $\text{R}^2$  legalább egyikének jelentése egymástól függetlenül  
hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, előnyösen metilcso-  
port, 1-6 szénatomos alkoxics csoport, előnyösen metoxics csoport,  
még előnyösebben a 3-as helyzetben lévő metoxics csoport, hidroxi-  
csoport, még előnyösebben a 3-as helyzetben lévő hidroxics csoport,  
cianocsoport, előnyösen a 4-es helyzetben lévő cianocso-  
port, és  $-(\text{CH}_2)_b\text{OC}(\text{O})\text{R}^{14}$  általános képletű csoport, amelyben b  
értéke előnyösen 0, és  $\text{R}^{14}$  jelentése előnyösen etilcsoport.

Alkalmasan  $\text{R}^3$  és  $\text{R}^4$  jelentése egymástól függetlenül hidro-  
génatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 3-7 szénatomos cikloal-  
kilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkenilcsoport, 1-6 szénatomos  
hidroxi-alkil-csoport, (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos  
alkil)-csoport,  $-\text{CONR}^{29}\text{R}^{30}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^{31}$  általános képletű csoport,  
ciano-, aril-, trifluor-metil-csoport,  $-\text{NR}^{29}\text{R}^{30}$  általános kép-  
letű csoport, nitro-, hidroxi-csoport, 1-6 szénatomos alkoxi-  
csoport, acil-oxi-csoport vagy halogénatom. Előnyösen  $\text{R}^3$  jelen-  
tése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, még előnyö-  
sebben metilcsoport. Előnyösen  $\text{R}^4$ -P jelentése metil-oxadiazó-  
lil-csoport.

Alkalmasan  $\text{R}^6$  jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos al-  
kilcsoport, adott esetben hidroxics csoporttal vagy oxocsoporttal



szubsztituált 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport, 1-6 szénatomos hidroxil-alkil-csoport, 3-6 szénatomos hidroxil-alkenil-csoport, 3-6 szénatomos hidroxil-alkinil-csoport,  $-(\text{CH}_2)_d\text{OR}^{32}$ ,  $-(\text{CH}_2)_d\text{COR}^{33}$ ,  $-(\text{CH}_2)_d\text{CR}^{34}=\text{NOR}^{35}$ ,  $-\text{CONR}^{36}\text{R}^{37}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^{38}$  általános képletű csoport, hidroxics csoport,  $-(\text{CH}_2)_e\text{R}^{39}$ ,  $-\text{NR}^{36}\text{R}^{37}$ ,  $-\text{SR}^{40}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^{41}\text{R}^{42}$  általános képletű csoport vagy halogénatom. Előnyösen  $\text{R}^6$  jelentése 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport, még előnyösebben ciklohexilcsoport, vagy halogénatom, még előnyösebben jódatom.

Előnyösen  $\text{R}^7$  és  $\text{R}^8$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport.

Előnyösen  $\text{R}^9$  jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport.

Előnyösen  $\text{R}^{11}$  jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport.

Előnyösen  $\text{R}^{12}$  és  $\text{R}^{13}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport.

Előnyösen  $\text{R}^{14}$  jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport.

Előnyösen  $\text{R}^{22}$  jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport.

Előnyösen  $\text{R}^{25}$  és  $\text{R}^{26}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport.

Alkalmasan E jelentése (a) általános képletű csoport. Amennyiben E jelentése (a) általános képletű csoport, a  $-\text{B}(\text{CR}^{47}\text{R}^{48})_f-\text{NR}^{50}\text{R}^{51}$  és az  $\text{R}^{49}$  szubsztituens a fenilcsoport bármely pozíciójához kapcsolódhat. Előnyösen a  $-\text{B}(\text{CR}^{47}\text{R}^{48})_f-\text{NR}^{50}\text{R}^{51}$  általános képletű csoport az amidkötéshez viszonyított *meta*- vagy *para*-pozícióban, még előnyösebben a *meta*-pozícióban he-

helyezkedik el. Előnyösen az  $R^{49}$  szubsztituens az amidkötéshez viszonyított *para*-pozícióban helyezkedik el. Előnyösen  $R^{49}$  jelentése alkoxicsoport, még előnyösebben metoxicsoport, vagy halogénatom, még előnyösebben jódatom. Előnyösen B jelentése oxigénatom vagy  $-CR^{55}R^{56}-$  általános képletű csoport. Előnyösen f értéke 2 vagy 3. Alkalmasan  $R^{50}$  és  $R^{51}$  jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, előnyösen izopropil- vagy *terc*-butil-csoport; 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport, előnyösen ciklohexilcsoport; vagy azzal a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódik, egy 5-7 tagú heterociklusos csoportot képez.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben E jelentése (a) általános képletű csoport, amelyben B jelentése oxigénatom,  $-CR^{55}R^{56}-$  jelentése metiléncsoport, és f értéke 2, és amelyben B jelentése metiléncsoport,  $-CR^{55}R^{56}-$  jelentése metiléncsoport, és f értéke 2, és amelyben B jelentése oxigénatom,  $-CR^{55}R^{56}-$  jelentése metiléncsoport, és f értéke 3. Különösen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben B jelentése oxigénatom,  $-CR^{55}R^{56}-$  jelentése metiléncsoport, és f értéke 2.

További előnyös (I) általános képletű vegyületek azok, amelyekben E jelentése (a) általános képletű csoport, valamint előnyösen  $R^{50}$  és  $R^{51}$  jelentése izopropilcsoport,  $R^{50}$  jelentése izopropilcsoport, és  $R^{51}$  jelentése *terc*-butil- vagy ciklohexilcsoport, vagy  $-NR^{50}R^{51}$  jelentése 2,2,6,6-tetrametil-piperidilcsoport. Még előnyösebben  $R^{50}$  és  $R^{51}$  jelentése izopropilcsoport,  $R^{50}$  jelentése izopropilcsoport, és  $R^{51}$  jelentése *terc*-butil-csoport, vagy  $-NR^{50}R^{51}$  jelentése 2,2,6,6-tetrametil-piperi-

dil-csoport. Előnyösen  $R^{49}$  jelentése metoxics csoport.

Amennyiben E jelentése (b) általános képletű csoport, k értéke előnyösen 1, J jelentése előnyösen oxigénatom, és  $R^{62}$  jelentése előnyösen 1-6 szénatomos alkilcsoport, még előnyösebben metil- vagy izopropilcsoport.

Amennyiben E jelentése (c) általános képletű csoport, n értéke előnyösen 1, M jelentése előnyösen oxigénatom,  $R^{71}$  és  $R^{72}$  jelentése előnyösen hidrogénatom,  $R^{73}$  jelentése előnyösen *para*-alkoxics csoport, még előnyösebben *para*-metoxics csoport,  $R^{74}$  jelentése előnyösen hidrogénatom, és  $R^{75}$  jelentése előnyösen (e) általános képletű csoport, ahol u értéke 2, és  $R^{83}$  jelentése előnyösen 1-6 szénatomos alkilcsoport, még előnyösebben metilcsoport.

A jelen leírásban bármilyen előfordulás esetén alkalmazott "1-6 szénatomos alkilcsoport" kifejezés olyan, egyenes vagy elágazó láncú, 1-6 szénatomos csoportokat jelöl, amelynek — egyebek mellett — például a következők: metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, *szek*-butil-, izobutil-, *terc*-butil-csoport stb.

A "halogénatom" kifejezés klór-, fluor-, jód- és brómatomra vonatkozik.

A jelen leírásban bármilyen előfordulás esetén alkalmazott "cikloalkilcsoport" kifejezés olyan, előnyösen 3-7 szénatomos, adott esetben mono- vagy biciklokondenzált gyűrűrendszerekből származó, adott esetben telítetlen kötést tartalmazó ciklusos csoportokat jelöl, amelynek — egyebek mellett — például a következők: ciklopropil-, ciklohexil-, 1,2,3,4-tetrahidronaf-



til-csoport stb.

A jelen leírásban bármilyen előfordulás esetén alkalmazott "alkenilcsoport" kifejezés olyan, egyenes vagy elágazó láncú, szénatomszám megadásának hiányában általában 2-6 szénatomos, és legalább egy, a láncban lévő szénatomok közötti kettőst kötést tartalmazó csoportokat jelöl, amilyenek — egyebek mellett — például a következők: vinil-, 1-propenil-, allil-, 2-metil-1-propenil-, 1-butenil-, 2-butenilcsoport stb.

A jelen leírásban alkalmazott "cikloalkenilcsoport" kifejezés olyan, előnyösen 5-8 szénatomos, és legalább egy, a gyűrűben lévő szénatomok közötti kettőst kötést tartalmazó ciklusos csoportot jelöl, amilyenek — egyebek mellett — például a következők: ciklopentenil-, ciklohexenilcsoport stb.

A jelen leírásban bármilyen előfordulás esetén alkalmazott "alkinilcsoport" kifejezés olyan, egyenes vagy elágazó láncú, szénatomszám megadásának hiányában általában 2-8 szénatomos, és legalább egy, a láncban lévő szénatomok közötti hármast tartalmazó csoportokat jelöl, amilyenek — egyebek mellett — például a következők: etinil-, 1-propinil-, 2-propinilcsoport stb.

A jelen leírásban bármilyen előfordulás esetén alkalmazott "arilcsoport" kifejezés olyan, 5-14 tagú, adott esetben szubsztituált és adott esetben bi- vagy triciklusos rendszereket tartalmazó aromás gyűrű(k)ből vagy gyűrűrendszerekből származó csoportok, amilyenek — egyebek mellett — például a következők: fenil-, naftilcsoport stb.

A jelen leírásban bármilyen előfordulás esetén alkalmazott

"aralkilcsoport" kifejezés egy fentiekben meghatározott olyan arilcsoportot jelöl, amely egy fentiekben meghatározott alkilcsoporthoz kapcsolódik; ilyen csoport például a benzil-, fenil-etil-csoport stb.

A jelen leírásban bármilyen előfordulás esetén alkalmazott "alkoxics csoport" kifejezés olyan, egyenes vagy elágazó láncú, szénatomszám megadásának hiányában általában 1-6 szénatomos, fentiekben meghatározott alkilcsoportokat jelöl, amelyek egy oxigénatomhoz kapcsolódnak, például a következők: metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropil-oxi-csoport stb.

A jelen leírásban alkalmazott "hidroxi-(1-6 szénatomos alkil)-csoport" és "hidroxi-alkil-csoport" kifejezések egymással felcserélhetők, és egy olyan hidroxics csoportot jelölnek, amely egy fentiekben meghatározott 1-6 szénatomos alkilcsoporthoz kapcsolódik, amilyenek — egyebek mellett — például a következők: hidroxi-metil-, hidroxi-etil-, hidroxi-propil-, hidroxi-butyl-csoport stb.

A jelen leírásban bármilyen előfordulás esetén alkalmazott "(1-4 szénatomos alkoxi)-alkil-csoport" kifejezés egy olyan 1-4 szénatomos alkoxics csoportot jelöl, amely egy fentiekben meghatározott alkilcsoporthoz kapcsolódik, például egy éterből származó csoport, így egy etil-propil-éterből származó csoport.

A jelen leírásban bármilyen előfordulás esetén alkalmazott "hidroxi-(1-6 szénatomos alkoxi)-csoport" kifejezés egy olyan hidroxics csoportra vonatkozik, amely egy fentiekben meghatározott alkoxics csoporthoz kapcsolódik, amilyen például a 2-hidroxi-propoxi-csoport.

A jelen leírásban bármilyen előfordulás esetén alkalmazott "(1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkoxi)-csoport" kifejezés egy fentiekben meghatározott alkoxicsoporttal szubsztituált, fentiekben meghatározott alkoxicsoportot jelöl.

A jelen leírásban bármilyen előfordulás esetén alkalmazott "acil-oxi-csoport" kifejezés egy olyan  $-O-C(O)-R$  általános képletű csoportra vonatkozik, amelyben R jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport.

A jelen leírásban bármilyen előfordulás esetén alkalmazott "2-5 szénatomos alkanoilcsoport" kifejezés egy olyan (1-4 szénatomos alkil)-karbonil-csoportot jelöl, amelyben az alkilcsoport a fentiekben meghatározott.

A jelen leírásban bármilyen előfordulás esetén alkalmazott "heteroatom" kifejezés oxigén-, kén- vagy nitrogénatomot jelöl. Megjegyzendő, hogy ha a heteroatom nitrogénatom, a nitrogénatom egy olyan  $-NR_aR_b$  általános képletű csoport részét képezheti, amelyben  $R_a$  és  $R_b$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy  $R_a$  és  $R_b$  a közös nitrogénatommal együtt egy olyan, telített vagy telítetlen, öt-, hat- vagy héttagú gyűrűt képez, amilyenek — egyebek mellett — például a következők: pirrolidin, piperidin, piperazin, morfolin, piridin stb. Hangsúlyozni kívánjuk, hogy a telített vagy telítetlen, öt-, hat- vagy héttagú gyűrű adott esetben egy vagy több további heteroatomot is tartalmazhat a gyűrűben.

A jelen leírásban bármilyen előfordulás esetén alkalmazott "heterociklus" kifejezés egy olyan, telített, illetve teljesen vagy részlegesen telítetlen, és — ha a gyűrűrendszer egyéb mó-

don nem definiált — általában 5-10 tagú gyűrűrendszereket jelöl, amelyekben egy vagy több gyűrű egy vagy több heteroatomot tartalmaz, amilyenek — egyebek mellett — például a következő vegyületek: pirrolidin, piperidin, piperazin, morfolin, imidazolidin, pirazolidin stb.

A jelen leírásban bármilyen előfordulás esetén alkalmazott "CCR5 (által) mediált betegség vagy betegállapot" kifejezés magában foglal minden olyan betegséget vagy állapotot, amelyet a CCR5 mediál (vagy modulál).

Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható sói alkalmasan szervetlen vagy szerves savakkal képezett sók, amilyenek — egyebek mellett — például a következők: hidrokloridok, szulfátok, foszfátok, difoszfátok, hidrobromidok és nitrátok, illetve malátok, maleátok, fumarátok, tartarátok, szukcinátok, citrátok, acetátok, laktátok, mezilátok, tozilátok, palmitátok, szalicilátok és sztearátok.

A találmány szerinti vegyületek előnyös példái közé tartoznak — egyebek mellett — az alábbiakban felsorolt származékok:

$N\{-3-[2-(\text{dimetil-amino})\text{-etoxi}]\text{-4-metoxi-fenil}\}\text{-2'-metil-4'-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-karboxamid}$ ;

$N\{-3-[2-(\text{metil-amino})\text{-etoxi}]\text{-4-metoxi-fenil}\}\text{-2'-metil-4'-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-karboxamid}$ ;

$N\{-3-(2\text{-amino-etoxi})\text{-4-metoxi-fenil}\}\text{-2'-metil-4'-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-karboxamid}$ ;

$N\{-3-[2-(\text{dimetil-amino})\text{-1-metil-etoxi}]\text{-4-metoxi-fenil}\}\text{-2'-metil-4'-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-}$

-karboxamid;

3-[2-(dimetil-amino)-etoxi]-4-metoxi-*N*-[2'-metil-4'-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-il]-benzamid-oxalát;

*N*-{3-[2-(dimetil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-2'-metil-4'-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-karboxamid-oxalát;

*N*-{3-[2-(dimetil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-2'-metil-4'-(5-etil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[2-(1-pirrolidinil)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-2'-metil-4'-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[2-(dimetil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-2'-etil-4'-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-karboxamid-hidroklorid;

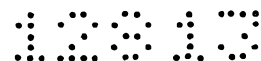
*N*-{3-[2-(dimetil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-2',3-dimetil-4'-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-karboxamid-hidroklorid;

*N*-[3-{{(*S*)-1-metil-2-pirrolidinil}-metoxi}-4-metoxi-fenil]-2'-metil-4'-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[(1-metil-3-piperidil)-oxi]-4-metoxi-fenil}-2'-metil-4'-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-karboxamid-oxalát;

*N*-{3-[(1-metil-3-azepinil)-oxi]-4-metoxi-fenil}-2'-metil-4'-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-karboxamid-oxalát;

*N*-{3-[(3-kinuklidinil)-oxi]-4-metoxi-fenil}-2'-metil-4'-



-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-karboxamid-oxalát;

*N*-[3-{{(R)-1-metil-2-pirrolidinil}-metoxi}-4-metoxi-fenil]-2'-metil-4'-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-karboxamid;

*N*-[3-(1-metil-3-pirrolidinil)-4-metoxi-fenil]-2'-metil-4'-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-karboxamid;

*N*-[3-{{(R)-2-pirrolidinil}-metoxi}-4-metoxi-fenil]-2'-metil-4'-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-karboxamid-hidroklorid;

*N*-{3-[(2-azetidini)-metoxi]-4-metoxi-fenil}-2'-metil-4'-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-karboxamid-hidroklorid;

*N*-{2-[(dimetil-amino)-metil]-1,4-benzodioxán-7-il}-2'-metil-4'-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{2-[(dimetil-amino)-metil]-1,4-benzodioxán-6-il}-2'-metil-4'-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-karboxamid;

2,3-dihidro-6-[2-(dimetil-amino)-etoxi]-5-metoxi-1-{4-[2-metil-4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil]-benzoil}-indol;

6-[2-(dimetil-amino)-etoxi]-5-metoxi-1-{4-[2-metil-4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil]-benzoil}-indol;

2,3-dihidro-6-[2-(dimetil-amino)-etoxi]-2-metil-5-metoxi-1-{4-[2-metil-4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil]-benzoil}-indol-oxalát;

6-[2-(dimetil-amino)-etoxi]-2-metil-5-metoxi-1-{4-[2-



-metil-4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil]-benzoil}-indol-oxalát;

1-([2'-metil-4'-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-il]-karbonil)-7-[2-(dimetil-amino)-etoxi]-6-metoxi-2-metil-3,4-dihidro-2*H*-kinolin-oxalát;

1-([2'-metil-4'-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-il]-karbonil)-8-[2-(dimetil-amino)-etoxi]-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benz[*b*]azepin-oxalát;

5-([4-[2-metil-4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil]-benzoil]-amino]spiro[(2,3-dihidrobenzofurán)-3,4'-piperidin]-hidroklorid;

2,3,6,7-tetrahidro-1'-metil-5-([2'-metil-4'-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-il]-karbonil)-furo[2,3-*f*]indol-3-spiro-4'-piperidin-hidroklorid;

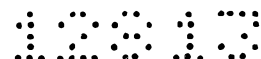
5-([4'-[5-(dimetil-amino)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2'-metil-1,1'-bifenil-4-il]-karbonil]-1'-metil-2,3,5,6,7,8-hexahidrospiro(furo[2,3-*g*]kinolin-3,4'-piperidin)-hidroklorid;

5-([4'-[5-(hidroxi-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2'-metil-1,1'-bifenil-4-il]-karbonil]-1'-metil-2,3,6,7-tetrahidrospiro(furo[2,3-*f*]indol-3,4'-piperidin)-hidroklorid;

5-([4'-[5-(metoxi-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2'-metil-1,1'-bifenil-4-il]-karbonil]-1'-metil-2,3,6,7-tetrahidrospiro(furo[2,3-*f*]indol-3,4'-piperidin)-hidroklorid;

4'-ax-(dimetil-amino)-5-([2'-metil-4'-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-il]-karbonil)-2,3,6,7-tetrahidrospiro(furo[2,3-*f*]indol-3,1'-ciklohexán)-hidroklorid;

*N*-[3-[2-(dimetil-amino)-etoxi]-fenil]-1,1'-bifenil-4-



-karboxamid;

*N*-{4-[2-(dimetil-amino)-etoxi]-fenil}-1,1'-bifenil-4-

-karboxamid;

*N*-{2-[3-(dimetil-amino)-propoxi]-fenil}-1,1'-bifenil-4-

-karboxamid;

*N*-{3-[2-(1-morfolinil)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-1,1'-

-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[2-(diciklohexil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-1,1'-

-bifenil-4-karboxamid;

*N*-etil-*N*-{3-[2-(*N*-izopropil-*N*-metil-amino)-etoxi]-4-

-metoxi-fenil}-1,1'-bifenil-4-karboxamid;

*N*-metil-*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-

-fenil}-2'-metil-4'-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1'-

-bifenil-4-karboxamid;

*N*-metil-*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-

-fenil}-1,1'-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-4-jód-

-benzamid;

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-3-bróm-

-benzamid;

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-4-

-metoxi-benzamid;

*N*-{4-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-fenil}-4-jód-benzamid;

*N*-{3-[2-(dietil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-3-jód-

-benzamid;

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-fenil}-3-jód-benzamid;

*N*-{3-[2-(dietil-amino)-etoxi]-fenil}-3-jód-benzamid;



*N*-{3-[2-(diethyl-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-4-bróm-  
-benzamid;

*N*-{4-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-fenil}-4-bróm-benzamid;

*N*-{3-[2-(diethyl-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-3-bróm-  
-benzamid;

*N*-{4-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-fenil}-4-izopropil-  
-benzamid;

*N*-{3-[2-(diethyl-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-4-  
-ciklohexil-benzamid;

*N*-{4-[2-(diethyl-amino)-etoxi]-fenil}-4-ciklohexil-  
-benzamid;

*N*-{4-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-fenil}-4'-etil-1,1'-  
-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{4-[2-(diethyl-amino)-etoxi]-fenil}-4'-etil-1,1'-bifenil-  
-4-karboxamid;

*N*-{3-[2-(dimetil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-4'-metoxi-  
-1,1'-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[2-(dimetil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-4'-hidroxi-  
-1,1'-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[2-(dimetil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-3'-hidroxi-  
-1,1'-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{2-[(dimetil-amino)-metil]-1,4-benzodioxán-7-il}-2'-  
-metil-4'-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-  
-karboxamid; és

*N*-{2-[(dimetil-amino)-metil]-1,4-benzodioxán-6-il}-2'-  
-metil-4'-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-  
-karboxamid.



A találmány szerinti vegyületek közül még előnyösebbek az alábbi származékok:

*N*-{3-[3-(dimetil-amino)-propoxi]-4-metoxi-fenil}-2'-metil-4'-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[2-(1-piperidil)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-2'-metil-4'-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[3-(dimetil-amino)-propil]-4-metoxi-fenil}-2'-metil-4'-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-karboxamid-oxalát;

*N*-[3-(1-metil-4-piperidil)-4-metoxi-fenil]-2'-metil-4'-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-karboxamid-oxalát;

*N*-{3-[(1-metil-3-piperidil)-metoxi]-fenil}-2'-metil-4'-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-karboxamid-oxalát;

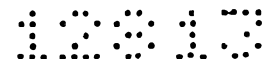
*N*-{7-[2-(dimetil-amino)-etoxi]-2,3-dihidro-5-benzofuranil}-2'-metil-4'-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-karboxamid-oxalát;

5-{[2'-metil-4'-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-il]-karbonil}-3-[2-(dimetil-amino)-etil]-3,6,7,8-tetrahidro-2*H*-furo[2,3-*g*]kinolin-oxalát;

5-[[4-[2-metil-4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil]-benzoil]-amino]spiro[(2,3-dihidrobzenofurán)-3,4'-(1-metil-hexahidroazepin)]-oxalát;

2,3,5,6,7,8-hexahidro-1'-metil-5-{[2'-metil-4'-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-il]-karbonil}-furo[2,3-*g*]kinolin-3-spiro-4'-piperidin-oxalát;

6,7,8,9-tetrahidro-1'-metil-5-{[2'-metil-4'-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-il]-karbonil}spiro{2*H*-



furo[2,3-*h*][1]benzazepin-3-(5*H*),4'-piperidin};

2,3,5,6,7,8-hexahidro-5-[{4'-[5-(hidroxi-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2'-metil-1,1'-bifenil-4-il}-karbonil]-1'-metil-spiro(furo[2,3-*g*]kinolin-3,4'-piperidin)-hidroklorid;

4'-(dimetil-amino)-5-[{4'-[5-(hidroxi-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2'-metil-1,1'-bifenil-4-il}-karbonil]-2,3,6,7-tetrahidro-spiro(furo[2,3-*f*]indol-3,1'-ciklohexán)-hidroklorid;

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoksi-fenil}-1,1'-bifenil-3-karboxamid;

*N*-{3-[3-(dimetil-amino)-propoxi]-fenil}-1,1'-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{4-[3-(dimetil-amino)-propoxi]-fenil}-1,1'-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[2-(dimetil-amino)-etoxi]-4-metoksi-fenil}-1,1'-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[2-(1-piperidil)-etoxi]-4-metoksi-fenil}-1,1'-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-2-metil-fenil}-2'-metil-4'-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[2-(dipropil-amino)-etoxi]-4-metoksi-fenil}-1,1'-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metil-fenil}-1,1'-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-etil-fenil}-1,1'-bifenil-4-karboxamid;



*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-[(metoxi-karbonil)-  
-amino]-fenil}-1,1'-bifenil-4-karboxamid;

*N*-(1,1'-bifenil-4-il)-3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-  
-metoxi-benzamid;

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-(etoxi-karbonil)-  
-fenil}-1,1'-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{4-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-3-metoxi-fenil}-1,1'-  
-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{2-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-1,1'-  
-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-fenil}-1,1'-bifenil-4-  
-karboxamid;

*N*-{4-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-2-fluor-fenil}-1,1'-  
-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{4-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-fenil}-1,1'-bifenil-4-  
-karboxamid;

*N*-{2-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-fenil}-1,1'-bifenil-4-  
-karboxamid;

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-4-bróm-  
-benzamid;

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-4-  
-izopropil-benzamid;

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-4-  
-ciklohexil-benzamid;

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-3,4-  
-diklór-benzamid;

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-3,5-

-diklór-benzamid;

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-4-

-nitro-benzamid;

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-3-jód-

-benzamid;

*N*-{4-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-fenil}-3-jód-benzamid;

*N*-{4-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-fenil}-3-bróm-benzamid;

*N*-{4-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-fenil}-4-ciklohexil-

-benzamid;

*N*-{4-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-4-

-ciklohexil-benzamid;

*N*-{3-[2-(diethyl-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-4'-etil-

1,1'-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-fenil}-4'-etil-1,1'-

-bifenil-4-karboxamid; és

*N*-{3-[2-(dimetil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-3'-metoxi-

-1,1'-bifenil-4-karboxamid.

A legelőnyösebb találmány szerinti vegyületek közé —  
egyebek mellett — például az alábbi származékok tartoznak:

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-fenil}-2'-metil-4'-(5-

-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-2'-

-metil-4'-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-

-karboxamid;

5-[[4-[2-metil-4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil]-

-benzoil]-amino]spiro[(2,3-dihidrobenzofurán)-3,4'-(1-metil-

-piperidin]-oxalát;



*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-1,1'-  
-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-2'-  
-metil-1,1'-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-fenil}-2'-metil-4'-(5-  
-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[2-(*N*-ciklohexil-*N*-izopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-  
-fenil}-1,1'-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[2-(*cisz*-2,6-dimetil-1-piperidinil)-etoxi]-4-metoxi-  
-fenil}-1,1'-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[2-(*N*-etil-*N*-izopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-  
-1,1'-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[2-(2,5-dimetil-1-pirrolidinil)-etoxi]-4-metoxi-  
-fenil}-1,1'-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[2-(2,2,6,6-tetrametil-1-piperidil)-etoxi]-4-metoxi-  
-fenil}-1,1'-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[2-(*N*-*terc*-butil-*N*-izopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-  
-fenil}-1,1'-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[3-(diizopropil-amino)-propoxi]-4-metoxi-fenil}-1,1'-  
-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[3-(diizopropil-amino)-propil]-4-metoxi-fenil}-1,1'-  
-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-jód-fenil}-1,1'-  
-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-4-  
-(amino-metil)-1,1'-bifenil-dihidroklorid;

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-4'-



-ciano-1,1'-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-4'-  
-ciano-2'-metil-1,1'-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-2'-  
-naftalinkarboxamid;

*N*-{1'-metilspiro[benzofurán-3(2*H*),4'-piperidin]-5-il}-  
-1,1'-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[2-(*N*-izopropil-*N*-metil-amino)-etoxi]-4-metoxi-  
-fenil}-1,1'-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-4-jód-  
-benzamid;

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-4-  
-ciklohexil-benzamid;

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-4'-  
-etil-1,1'-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-3'-  
-metoxi-1,1'-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-4'-  
-acetyl-1,1'-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[2-(dietyl-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-3'-metoxi-  
-1,1'-bifenil-4-karboxamid; és

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-3'-  
-hidroxi-1,1'-bifenil-4-karboxamid.

Az alábbi vegyületek a találmány oltalmi köréből ki vannak  
zárva:

*N*-{3-[2-(dimetil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-2'-metil-  
-4'-[5-(dimetil-amino)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,1'-bifenil-4-



-karboxamid;

*N*-{3-[(1-metil-2-azetidil)-metoksi]-4-metoksi-fenil}-2'-  
-metil-4'-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-  
-karboxamid;

1-[[2'-metil-(1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-il]-  
-karbonil]-7-[2-(dimetil-amino)-etoksi]-6-metoksi-3,4-dihidro-2*H*-  
-kinolin;

5-[[2'-metil-4'-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1'-  
-bifenil-4-il]-karbonil]-2,3,6,7-tetrahidro-1'-metil-  
-furo[2,3-*f*]indol-3-spiro-3'-piperidin-oxalát;

5-[[4'-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-il]-  
-karbonil]-1'-metil-2,3,6,7-tetrahidrofuro[2,3-*f*]indol-3-spiro-  
-4'-piperidin;

1'-etil-5-[[2'-metil-4'-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-  
-1,1'-bifenil-4-il]-karbonil]-2,3,6,7-  
-tetrahidrospirofuro[2,3-*f*]indol-3,4'-piperidin;

*N*-{2-[2-(dimetil-amino)-etoksi]-fenil}-1,1'-bifenil-4-  
-karboxamid;

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoksi]-4-metoksi-fenil}-  
-benzamid;

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoksi]-4-metoksi-fenil}-4'-  
-acetil-1,1'-bifenil-2-karboxamid;

*N*-{3-[2-(dietyl-amino)-etoksi]-4-metoksi-fenil}-4-metoksi-  
-benzamid;

*N*-{3-[2-(dietyl-amino)-etoksi]-4-metoksi-fenil}-4-nitro-  
-benzamid;

*N*-{3-[2-(dietyl-amino)-etoksi]-4-metoksi-fenil}-4-nitro-



-benzamid;

*N*-{3-[2-(dimetil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-4-nitro-

-benzamid;

*N*-{3-[(dimetil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-1,1'-bifenil-

-4-karboxamid;

*N*-{3-[2-(dimetil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-4'-

-klór-1,1'-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[2-(dietyl-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-4'-hidroxi-

-1,1'-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[2-(dietyl-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-4'-acetil-

-1,1'-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[2-(dimetil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-4'-acetil-

-1,1'-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[2-(dimetil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-3'-klór-

-1,1'-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[2-(dietyl-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-3'-nitro-

-1,1'-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[2-(dimetil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-3'-nitro-

-1,1'-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[2-(dietyl-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-4-jód-

-benzamid;

*N*-{4-[2-(dietyl-amino)-etoxi]-fenil}-4-jód-benzamid;

*N*-{2-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-fenil}-4-jód-benzamid;

*N*-{4-[2-(dietyl-amino)-etoxi]-fenil}-3-jód-benzamid;

*N*-{2-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-fenil}-3-jód-benzamid;

*N*-{2-[2-(dietyl-amino)-etoxi]-fenil}-3-jód-benzamid;

*N*-{3-[2-(dietyl-amino)-etoxi]-fenil}-4-bróm-benzamid;

*N*-{2-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-fenil}-4-bróm-benzamid;  
*N*-{2-[2-(dietil-amino)-etoxi]-fenil}-4-bróm-benzamid;  
*N*-{4-[2-(dietil-amino)-etoxi]-fenil}-3-bróm-benzamid;  
*N*-{2-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-fenil}-3-bróm-benzamid;  
*N*-{2-[2-(dietil-amino)-etoxi]-fenil}-3-bróm-benzamid;  
*N*-{3-[2-(dietil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-4-(dimetil-  
-amino)-benzamid;  
*N*-{4-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-fenil}-4-(dimetil-  
-amino)-benzamid;  
*N*-{4-[2-(dietil-amino)-etoxi]-fenil}-4-(dimetil-amino)-  
-benzamid;  
*N*-{2-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-fenil}-4-(dimetil-  
-amino)-benzamid;  
*N*-{2-[2-(dietil-amino)-etoxi]-fenil}-4-(dimetil-amino)-  
-benzamid;  
*N*-{4-[2-(dietil-amino)-etoxi]-fenil}-4-izopropil-benzamid;  
*N*-{2-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-fenil}-4-izopropil-  
-benzamid;  
*N*-{2-[2-(dietil-amino)-etoxi]-fenil}-4-izopropil-benzamid;  
*N*-{3-[2-(dietil-amino)-etoxi]-fenil}-4-  
-ciklohexil-benzamid;  
*N*-{2-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-fenil}-4-ciklohexil-  
-benzamid;  
*N*-{2-[2-(dietil-amino)-etoxi]-fenil}-4-  
-ciklohexil-benzamid;  
*N*-{2-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-fenil}-4'-etil-1,1'-  
-bifenil-4-karboxamid; és

$N$ -{2-[2-(diethyl-amino)-etoxi]-fenil}-4'-etil-1,1'-bifenil-  
-4-karboxamid.

A gyógyászatilag hatásos találmány szerinti vegyületeket (és gyógyászatilag elfogadható sóikat) szokásos dózisformákban adjuk be, amely dózisformákat a szakterületen jól ismert hagyományos eljárásokkal úgy állítunk elő, hogy egy (I) általános képletű vegyületnek ("hatóanyagnak") a COPD, asztma és atópiás rendellenességek (például atopiás dermatitis és allergiák), reumatoid arthritis, sarcoidosis és egyéb fibrotikus betegségek, atherosclerosis, psoriasis, autoimmun betegségek, például sclerosis multiplex, gyulladáshoz vezető bélbetegség és HIV-fertőzés kezeléséhez elegendő mennyiségét standard gyógyszerészeti hordozókkal vagy hígítókkal kombináljuk. Az eljárások során a kívánt készítménynek megfelelő komponenseket összekeverjük, granuláljuk és préseljük, illetve oldjuk.

Az alkalmazott gyógyszerészeti hordozók szilárdak vagy folyékonyak lehetnek. A szilárd hordozók közé tartoznak — egyebek mellett — például a következők: laktóz, gipsz, szacharóz, magnézium-sztearát, sztearinsav, talkum, pektin, akácmézga, agar, zselatin stb. A folyékony hordozók körébe tartozik — egyebek mellett — a cukorszirup, a mogyoróolaj, az olívaolaj, a víz stb. A hordozó egy késleltetett hatóanyag-felszabadulásra szolgáló hordozót vagy hígítót, például gliceril-monosztearátot vagy gliceril-disztearátot is tartalmazhat, adott esetben egy viasszal együtt.

Sokféle gyógyszerészeti formát alkalmazhatunk. Például ha egy szilárd hordozót használunk, a készítményt tablettázhatjuk,

por vagy pellet formájában kemény zsealtin kapszulákba helyezhetjük, illetve pirulákká vagy gyógycukorkákká formálhatjuk. A szilárd hordozó mennyisége széles határok között változhat, előnyösen azonban körülbelül 25 mg és körülbelül 1000 mg közötti mennyiségben van jelen. Amennyiben folyékony hordozót használunk, a készítmény például szirupok, emulziók, lágy zsealtin kapszulák, steril injektálható folyadékok (pl ampullák) vagy nemvizes folyékony szuszpenziók formájában lehet.

A hatóanyagot topikálisan is bejuttathatjuk egy CCR5 mediált betegségek kezelését vagy megelőzését igénylő emlős szervezetébe. Topikális alkalmazás esetén a hatóanyagoknak a terápiás hatáshoz szükséges mennyiségét természetesen több tényező befolyásolja, amilyenek — egyebek mellett — például a következők: a választott vegyület, a kezelendő betegség jellege és súlyossága, a kezelendő emlős, valamint a kezelőorvos véleménye. Topikális alkalmazás esetén egy hatóanyag dózisa alkalmasan 1,5-500 mg, legelőnyösebben 1-100 mg, például 5-25 mg naponta kétszer vagy háromszor történő alkalmazás mellett.

A topikális alkalmazás egy nem-szisztémás beadási módot jelent, amelynek során a hatóanyagot külsőleg juttatjuk az epidermisre, a szájüregbe, valamint a fülbe, szemre vagy orrba, ahonnan a vegyületek nem kerülnek be szignifikáns mennyiségben a véráramba. A szisztémás beadás orális, intravénás, intraperitonealis és intramuszkuláris beadást jelent.

Jóllehet a hatóanyagot önmagában, azaz a kémiai vegyület formájában is beadhatjuk, előnyösen gyógyszerkészítmények formájában végezzük a beadást. Topikális alkalmazás esetén a ható-

anyag a készítmény 0,001-10 tömeg%-át, például 1-2 tömeg%-át, de akár 10 tömeg%-át, de akár 10 tömeg%-át is alkothatja, előnyösen azonban a hatóanyag koncentrációja legfeljebb 5 tömeg%, még előnyösebben 0,1-1 tömeg%.

Állatgyógyászati és humán alkalmazása esetén a találmány szerinti topikális gyógyszerkészítmények a hatóanyagot egy vagy több elfogadható hordozóval és adott esetben egy vagy több egyéb terápiás összetevővel együtt tartalmazzák. A hordozók esetén az "elfogadható" jelző azt jelenti, hogy a hordozó kompatibilis a készítmény további komponenseivel, továbbá nem hátrányos a befogadószerkezet számára.

A topikális felhasználásra alkalmas kompozíciók olyan folyékony vagy félfolyékony készítmények, amelyek alkalmasak arra, hogy a bőrön keresztül behatoljanak a gyulladás helyére. Ilyen készítmények — egyebek mellett — például a következők: linimentumok, lóciók, krémek, kenőcsök és paszták, valamint szemcseppek, fülcseppek és orrcseppek.

A találmány szerinti cseppek steril vizes vagy olajos oldatokból vagy szuszpenziókból állnak, amelyeket például úgy állíthatunk elő, hogy a hatóanyagot feloldjuk egy baktericid és/vagy fungicid szer és/vagy bármely más alkalmas konzervatívum, valamint előnyösen egy felületaktív anyag alkalmas vizes vagy alkoholos oldatában. Az így nyert oldatot ezt követően szűrővel tisztíthatjuk, alkalmas tárolóedénybe helyezhetjük, majd lezárhatjuk és autoklávólva vagy fél órán keresztül 98-100 °C-on tartva sterilizálhatjuk. Az oldatot alternatív módon szűrővel is sterilizálhatjuk, majd a szűrőletet aszeptikus körülmé-

nyek között helyezhetjük a tárolóedénybe. A cseppekben történő felhasználásra alkalmas baktericid és fungicid szerek körébe tartoznak — egyebek mellett — például a következő vegyületek: fenil-higany(II)-nitrát vagy -acetát (0,002 %), benzalkónium-klorid (0,01 %) és klór-hexidin-acetát (0,01 %). Az olajos oldatok előállítására alkalmas oldószerek körébe tartozik például a glicerin, a hígított alkohol és a propilén-glikol.

A találmány szerinti lóciókat a bőrön vagy a szemén alkalmazhatjuk. A szemén alkalmazandó lóciók egy — adott esetben baktericid szert tartalmazó — steril vizes oldatból áll, amit a cseppek előállítási eljárásaihoz hasonlóan állíthatunk elő. A bőrön történő felhasználásra szolgáló lóciók és linimentumok száradást gyorsító és bőrhűsítő szereket, például alkoholokat vagy acetont, és/vagy bőrhidratáló szereket, például glicerint vagy olajokat, például ricinusolajat vagy arachiszolajat is tartalmazhatnak.

A találmány szerinti krémek, kenőcsök és paszták externális felhasználásra szolgáló, félszilárd készítmények. Az ilyen kompozíciókat például úgy állíthatjuk elő, hogy a finoman eloszlatott vagy por formában lévő hatóanyagot önmagában vagy vizes vagy nemvizes folyadékkal készített oldataként vagy szuszpenziójaként egy megfelelő keverőberendezés segítségével összekeverjük egy zsíros vagy nemzsíros alappal. Az alap — egyebek mellett — például a következő komponensekből állhat: szénhidrogének, például kemény, lágy vagy folyékony paraffinok, glicerin, méhviasz, fémes szappanok; mézga; természetes eredetű olajok, például mandula-, kukorica-, arachisz-, ricinus- vagy olí-

vaolaj; gyapjúzsír vagy származékai, illetve zsírsavak, például sztearinsav vagy olajsav alkoholokkal, például propilén-glikollal együtt. A készítménybe alkalmas felületaktív anyagokat, például anionos, kationos vagy nemionos felületaktív anyagokat, így észtereket és poli(oxi-etilén)-észter-származékokat is beépíthetünk. A készítmények ezenkívül természetes gumikat, cellulózszármazékokat, illetve szervesetlen anyagokat, például kovássavas szilícium-dioxidokat, továbbá egyéb összetevőket, például lanolint is tartalmazhatnak.

A hatóanyagot inhalálással is beadhatjuk. Az "inhalálás" vagy "inhaláció" kifejezés intranasalis vagy orális inhalációs beadást jelent. Az ilyen beadásra szolgáló megfelelő dózisformákat, például az aeroszol-készítményeket vagy a dózisadagolóval ellátott inhalátorokat hagyományos módszerekkel állíthatjuk elő. Inhalációs beadás esetén a hatóanyag napi dózismennyisége körülbelül 0,1-100 mg/nap, előnyösen körülbelül 1-10 mg/nap.

A találmánynak egy további tárgyát képezi egy eljárás emlősökben, előnyösen emberekben előforduló COPD, asztma és atópiás rendellenességek (például atopiás dermatitis és allergiák), rheumatoid arthritis, sarcoidosis és egyéb fibrotikus betegségek, atherosclerosis, psoriasis, autoimmun betegségek, például sclerosis multiplex, gyulladásgátló bélbetegség és HIV-fertőzés kezelésére, amelynek során egy emlősnek beadjuk egy CCR5 receptor ligand, különösen egy (I) általános képletű vegyület hatásos mennyiségét.

A "kezelés" kifejezés a profilaktikus és a gyógyító kezelést egyaránt magában foglalja. Egy ilyen (I) általános képletű



vegyületet szokásos dózisformákban adhatunk be, amely dózisformákat a szakterületen jól ismert hagyományos eljárásokkal úgy állítunk elő, hogy egy (I) általános képletű vegyületet szokásos, gyógyászatilag elfogadható hordozókkal vagy hígítókkal kombinálunk. Az ezen a területen jártas szakember számára nyilvánvaló, hogy a gyógyászatilag elfogadható hordozó vagy hígító formáját és jellegét az együttesen alkalmazandó hatóanyag mennyisége, a beadás módja és egyéb jól ismert tényezők szabják meg. Az (I) általános képletű vegyületet egy asztma és atópiás rendellenességek (például atopiás dermatitis és allergiák), reumatoid arthritis, sarcoidosis és egyéb fibrotikus betegségek, atherosclerosis, psoriasis, autoimmun betegségek, például sclerosis multiplex, gyulladáshoz vezető bélbetegség és HIV-fertőzés kezelését igénylő emlősnek az említett betegségek szimptomáinak csökkentéséhez elegendő mennyiségben adjuk be. A beadást orális vagy parenteralis úton végezhetjük.

A jelen leírásban alkalmazott "parenteralis" jelző intravénás, intramuszkuláris, szubkután, intrarectalis, intravaginalis vagy intraperitonealis beadást jelöl. A parenteralis beadás esetén általában a subkután és az intramuszkuláris beadási forma az előnyös. A napi parenteralis dózismennyiség előnyösen körülbelül 30 mg és körülbelül 300 mg közötti mennyiségű hatóanyagot jelent. A napi orális dózismennyiség előnyösen körülbelül 100 mg és körülbelül 2000 mg közötti mennyiségű hatóanyagot jelent.

Az ezen a területen jártas szakember számára nyilvánvaló, hogy egy (I) általános képletű vegyület egyedi dózisainak az



optimális mennyiségét és beadási gyakoriságát a kezelendő állapot jellege és mértéke, a beadás formája, útja és helye, valamint a kezelendő egyedi emlős határozza meg. Az optimális értékeket hagyományos módszerek segítségével állapítjuk meg. Az ezen a területen jártas szakember számára az is jól ismert, hogy a kezelés optimális folyamatát, azaz hogy egy meghatározott naptól álló időintervallumon belül az (I) általános képletű vegyületet naponta hány és mekkora dózisban adjuk be, a szakterületen szokásosan alkalmazott tesztekkel hogyan állapíthatjuk meg.

Az (I) általános képletű vegyületeket a szakterületen jól ismert eljárásokkal, ismert vagy kereskedelemben beszerezhető kiindulási vegyületekből állíthatjuk elő. Amennyiben a kiindulási vegyületek a kereskedelemben nem szerezhetőek be, a vegyületeket az alábbi szintézisekkel, illetve a szakterületen ismert eljárásokkal állíthatjuk elő.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében R jelentése (a) általános képletű csoport, A jelentése -CONH- képletű csoport, és E jelentése (d) általános képletű csoport, a WO 95/15954. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben ismertetett eljárásoknak megfelelően állítottuk elő.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében R jelentése (a) általános képletű csoport, A jelentése -CONH- képletű csoport, és E jelentése (e) általános képletű csoport, a WO 95/17401. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben ismertetett eljárásoknak megfelelően állítottuk



elő.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében R jelentése (a) általános képletű csoport, A jelentése -CONH- képletű csoport, és E jelentése (f) általános képletű csoport, a WO 96/31508. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben ismertetett eljárásoknak megfelelően állítottuk elő.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében R jelentése (g) vagy (h) általános képletű csoport, A jelentése -CONH- képletű csoport, és E jelentése (d) általános képletű csoport, a WO 95/30675. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben ismertetett eljárásoknak megfelelően állítottuk elő.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében R jelentése (a) általános képletű csoport, A jelentése -CONH- képletű csoport, és E jelentése (j) általános képletű csoport, a WO 96/11934. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben ismertetett eljárásoknak megfelelően állítottuk elő.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében R jelentése (a) általános képletű csoport, és AE jelentése (k) általános képletű csoport, a WO 95/17398. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben ismertetett eljárásoknak megfelelően állítottuk elő.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében R jelentése (a) általános képletű csoport, és AE jelentése (l) általános képletű csoport, a WO 97/07120. számon köz-

zétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben ismertetett eljárásoknak megfelelően állítottuk elő.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében R jelentése (a) általános képletű csoport, és AE jelentése (m) általános képletű csoport, a WO 96/19477. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben ismertetett eljárásoknak megfelelően állítottuk elő.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében R jelentése (a) általános képletű csoport, és AE jelentése (n) általános képletű csoport, a WO 97/19070. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben ismertetett eljárásoknak megfelelően állítottuk elő.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében Ar jelentése (i), (ii) vagy (iii) általános képletű csoport, A jelentése  $-\text{CONR}^{46}$ - általános képletű csoport,  $-\text{NHCO}$ - vagy  $-\text{CH}_2\text{NH}-$  képletű csoport, és E jelentése (a) általános képletű csoport, a WO 95/15954., a WO 95/17398., a WO 95/26328., a WO 96/06079. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben, valamint a 2 276 161. és a 2 276 165. számú nagy-britanniai szabadalmi leírásban ismertetett eljárásoknak megfelelően állítottuk elő.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében Ar jelentése (i) vagy (ii) általános képletű csoport, A jelentése  $-\text{CONR}^{60}$ - általános képletű csoport vagy  $-\text{NHCO}$ - képletű csoport, és E jelentése (b) általános képletű csoport, a WO 95/11934. és a WO 95/19477. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben ismertetett eljárásoknak megfelelően állí-

tottuk elő. A spirovegyületek előállítására vonatkozik a következő négy dokumentum: WO 97/17350., WO 97/34900., WO 97/34901. és WO 97/35862. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentés.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében Ar jelentése (i), (ii) vagy (iii) általános képletű csoport, A jelentése  $\text{-CONR}^{70}$ - általános képletű csoport,  $\text{-NHCO-}$  vagy  $\text{-CH}_2\text{NH-}$  képletű csoport, és E jelentése (c) általános képletű csoport, a WO 95/30675. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben ismertetett eljárásoknak megfelelően állítottuk elő.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében Ar jelentése (ii) általános képletű csoport, A jelentése  $\text{-CONH-}$  vagy  $\text{-NHCO-}$  képletű csoport, és E jelentése (f) általános képletű csoport, a WO 95/17401. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben ismertetett eljárásoknak megfelelően állítottuk elő.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében Ar jelentése (i) vagy (ii) általános képletű csoport, A jelentése  $\text{-CONR}^{93}$ - általános képletű csoport, és E jelentése (g) általános képletű csoport, a WO 96/31508. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben ismertetett eljárásoknak megfelelően állítottuk elő.

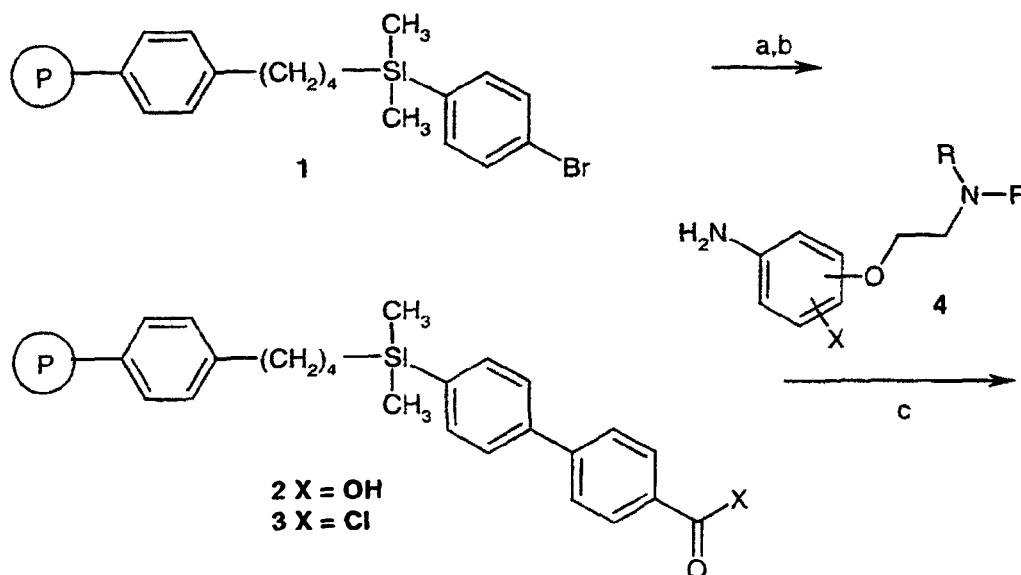
Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében Ar jelentése (i) vagy (ii) általános képletű csoport, A jelentése  $\text{-CONR}^{101}$ - általános képletű csoport, és E jelentése (h) általános képletű csoport, a WO 95/32767. és a WO 97/07120.

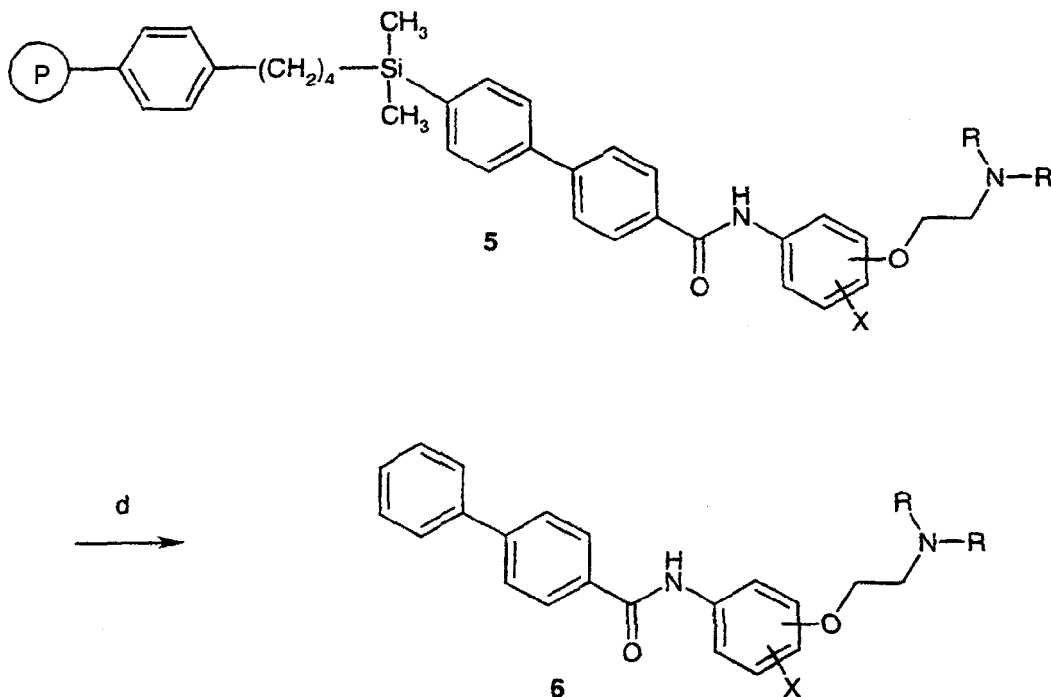
számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben ismertett eljárásoknak megfelelően állítottuk elő.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében Ar jelentése (i) vagy (ii) általános képletű csoport, A jelentése  $-\text{CONR}^{109}-$  általános képletű csoport vagy  $-\text{CH}_2\text{NH}_2-$  képletű csoport, és E jelentése (i) általános képletű csoport, a WO 97/19070. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben ismertett eljárásoknak megfelelően állítottuk elő.

Az (I) általános képletű vegyületeket ezenkívül szilárd fázisú reakciókkal előállíthatjuk az 1. reakcióvázlatnak megfelelően is.

1. reakcióvázlat





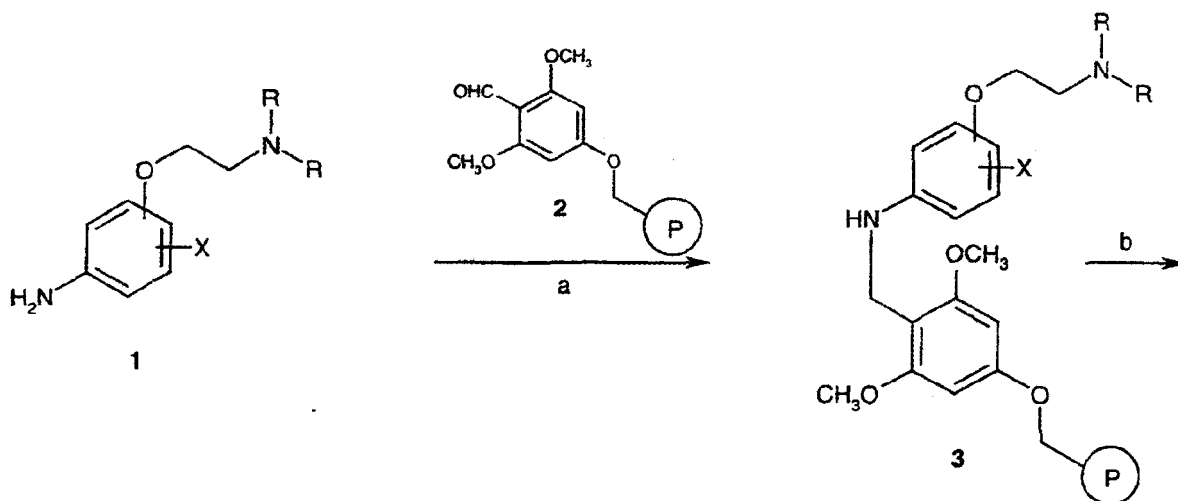
a) (4-karboxi-fenil)-boronsav, tetrakisz(trifenil-foszfin)-palládium(0) reagens, nátrium-karbonát, etanol, toluol, 90 °C, 24 óra; b) oxalil-diklorid, toluol; c) 4 általános képletű anilin, *N,N*-diizopropil-etil-amin, metilén-diklorid; d) trifluor-ecetsav, metilén-diklorid

Az 1. reakcióvázlat szerinti 1 képletű gyantát (WO 98/17695. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentés) a Suzuki-reakció körülményei között, így egy alkalmas palládium-katalizátor, például tetrakisz(trifenil-foszfin)-palládium(0), valamint egy alkalmas bázis, például nátrium-karbonát jelenlétében, alkalmas oldószerben, például etanolban vagy toluolban, megfelelő hőmérsékleten, például 90 °C-on, elegendő ideig, például 24 órán keresztül egy alkalmasan szubsztituált (karboxi-fenil)-boronsavval reagáltatva a 2 képletű, gyantához kötött bifenilkarbonsavat nyerjük. A 2 képletű adduktot kereskedelmi

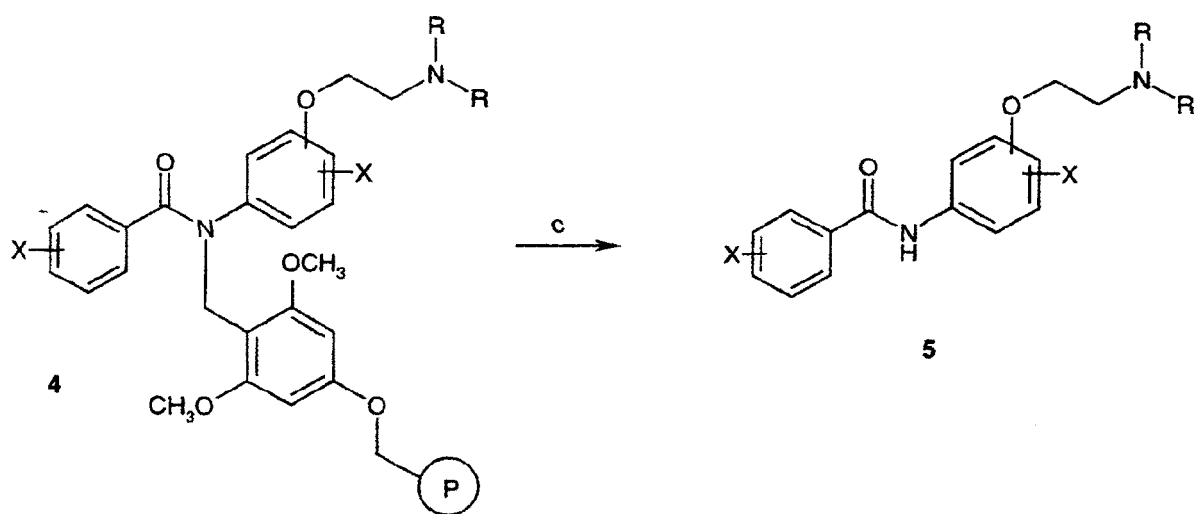
kiindulási vegyületekből ismert eljárásokkal előállított megfelelően szubsztituált **4** általános képletű anilinnel kondenzáljuk. Például a **2** képletű adduktot alkalmas oldószerben, például toluolban, egy megfelelő reagenssel, például oxalil-dikloriddal reagáltatva a **3** képletű (bifenilil-karbonil)-kloridot állítjuk elő. A **3** képletű savkloridot alkalmas oldószerben, például metilén-dikloridban, alkalmas bázis, például *N,N*-diizopropil-etil-amin jelenlétében egy **4** általános képletű anilinnel reagáltatva a megfelelő **5** általános képletű bifenilkarboxanilidet nyerjük. Az **5** általános képletű adduktot alkalmas savval és oldószerrel, például 50:48:2 térfogatarányú trifluor-ecetsav/metilén-diklorid/víz eleggyel reagáltatva az (I) általános képletű vegyületeknek megfelelő **6** általános képletű terméket nyerjük.

Az (I) általános képletű vegyületeket szilárd fázisú reakciókkal előállíthatjuk a 2. reakcióvázlatnak megfelelően is előállíthatjuk.

## 2. reakcióvázlat



## 2. reakcióvázlat (folytatás)



a) BAL gyanta, nátrium-[triacetoxi-hidrido-borát] (1-), 1 % ecetsav, *N,N*-dimetil-formamid; b) X-benzoészav, *N*-bróm-szukcinimid, trifenil-foszfin, piridin; c) trifluor-ecetsav, metilén-diklorid, víz

Egy kereskedelmi kiindulási vegyületekből ismert eljárásokkal előállított megfelelően szubsztituált 1 általános képletű [(alkil-amino)-etoxi]-anilint, például 3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-anilint 2 képletű 4-formil-3,5-dimetoxi-fenol-Merrifield-gyantával [Boojamra et al., J. ORG.CHEM., 60, 5742 (1995)] reagáltatunk, majd az így nyert adduktot alkalmas oldószerben, például 1 % ecetsavat tartalmazó *N,N*-dimetil-formamidban egy megfelelő redukálószerrel, például nátrium-[triacetoxi-hidrido-borát] (1-) reagenssel reagáltatva egy 3 általános képletű vegyületet nyerünk. A 3 általános képletű, gyantához kötött anilint alkalmas oldószerben, például metilén-dikloridban, *N,N*-dimetil-formamidban és piridinben, egy alkal-

mas aktiválószer, például *N*-bróm-szukcinimid és trifenil-foszfín alkalmazásával egy kereskedelmi kiindulási vegyületekből ismert eljárásokkal előállított megfelelően szubsztituált benzoesavval vagy bifenilkarbonsavval kondenzálva egy **4** általános képletű vegyületet nyerünk. A **4** általános képletű adduktot alkalmas savval és oldószerrel, például 50:48:2 térfogatarányú trifluor-ecetsav/metilén-diklorid/víz eleggyel reagáltatva az (I) általános képletű vegyületeknek megfelelő **5** általános képletű benzanilidet vagy bifenilkarboxanilidet nyerjük.

Az alábbiakban példákon keresztül mutatjuk be a találmányt. A példák csak illusztratív jellegűek, a találmány oltalmi körét, illetve terjedelmét nem korlátozzák. Amennyiben másképpen nem jelezzük, a példákban a tömegspektrumokat gyorsatom-bombázás alkalmazásával, VG Zab tömegspektrométeren vettük fel.

## PÉLDÁK

### 1. intermedier-előállítási példa

#### A 4-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-3-metoxi-anilin előállítása

##### a) 4-[2-(Diizopropil-amino)-etoxi]-3-metoxi-1-nitro-benzol

1,0 g (5,9 mmol) 2-metoxi-4-nitro-fenol (4-nitro-guajakol), 1,2 g (5,9 mmol) 2-(diizopropil-amino)-etil-klorid-hidroklorid, 1,38 g (10 mmol) elporított kálium-karbonát és 100 ml vízmentes aceton keverékét keverés közben 16 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk, ezt követően a reakciókeveréket lehűtöttük, szűrtük, majd a szűrletet vákuumban betöményítettük. A maradékot megosztottuk 300 ml etil-acetát és 40 ml víz között, a szerves fázist 40 ml vízzel mostuk, vízmentes



nátrium-szulfát felett szárítottuk, majd vákuumban betöményítettük, amelynek eredményeként a címvegyületet nyertük. MS (ES) m/e 297,2 [M+H]<sup>+</sup>.

b) 4-[2-(Diizopropil-amino)-etoxi]-3-metoxi-anilin

1,6 g (5,4 mmol) 1. intermedier-előállítási példa a) lépés szerinti termék, 0,3 g 5 tömeg%-os palládium/szén katalizátor és 100 ml abszolút etanol keverékét 345 kPa (50 psi) nyomású hidrogénatmoszférában 2,5 órán keresztül rázattuk. Ezt követően a reakciókeveréket szűrtük, majd a szűrletet vákuumban betöményítettük, amelynek eredményeként a címvegyületet nyertük. MS (ES) m/e 267,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**2-8. intermedier-előállítási példa**

A 2-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-anilin, a 3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-anilin, a 4-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-2-fluor-anilin, a 4-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-anilin, a 2-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-anilin, a 3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-2-metil-anilin és a 3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metil-anilin előállítása

Az alábbi vegyületeket az 1. intermedier-előállítási példa szerinti eljárásnak megfelelően állítottuk elő, azzal az eltéréssel, hogy 2-metoxi-4-nitro-fenol helyett ebben az esetben 5-metoxi-2-nitro-fenolt, 3-nitro-fenolt, 3-fluor-4-nitro-fenolt, 4-nitro-fenolt, 2-nitro-fenolt, 2-metil-3-nitro-fenolt vagy 2-metil-5-nitro-fenolt alkalmaztunk:

2-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-anilin: MS (ES) m/e 267,2 [M+H]<sup>+</sup>;

3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-anilin: MS (ES) m/e 237,2  
[M+H]<sup>+</sup>;

4-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-2-fluor-anilin: MS (ES)  
m/e 255,0 [M+H]<sup>+</sup>;

4-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-anilin: MS (ES) m/e 237,2  
[M+H]<sup>+</sup>;

2-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-anilin: MS (ES) m/e 237,1  
[M+H]<sup>+</sup>;

3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-2-metil-anilin: MS (ES)  
m/e 251,2 [M+H]<sup>+</sup>; és

3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metil-anilin: MS (ES)  
m/e 251,1 [M+H]<sup>+</sup>.

### 9. intermedier-előállítási példa

#### A 3-[2-(diciklohexil-amino)-etoxi]-4-metoxi-anilin előállítása

##### a) N,N-Diciklohexil-(2-metoxi-5-nitro-fenoxi)-acetamid

(2-Metoxi-5-nitro-fenoxi)-ecetsavból [Brown et al., J. CHEM. Soc., 3681 (1955)] és szulfinil-kloridból (2-metoxi-5-nitro-fenoxi)-acetyl-kloridot állítottunk elő.

0,22 g (0,9 mmol) (2-metoxi-5-nitro-fenoxi)-acetyl-klorid 10 ml metilén-dikloriddal készített oldatához hozzáadtuk 0,16 g (0,9 mmol) diciklohexil-amin, 0,23 g (1,76 mmol) N,N-diizopropil-etil-amin és 20 ml metilén-diklorid keverékét. A reakciókeveréket 16 órán keresztül szobahőmérsékleten tartottuk, ezt követően kétszer 20 ml vízzel mostuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, majd vákuumban betöményítettük. A maradékot metanolból átkristályosítva 0,16 g címvegyületet nyertünk.



b) N,N-Diciklohexil-(2-metoxi-5-amino-fenoxi)-acetamid

A címvegyületet az 1. intermedier-előállítási példa b) lépés szerinti eljárásnak megfelelően állítottuk elő, azzal az eltéréssel, hogy az 1. intermedier-előállítási példa a) lépés szerinti termék helyett ebben az esetben a 9. intermedier-előállítási példa a) lépés szerinti terméket alkalmaztuk.

c) 3-[2-(Diciklohexil-amino)-etoxi]-4-metoxi-anilin

0,15 g (0,04 mmol) 9. intermedier-előállítási példa b) lépés szerinti termék 25 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatához hozzáadtunk 4,3 ml (4,3 mmol) 1,0 M tetrahidrofurános boránoldatot. A reakciókeveréket előbb 3 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk, ezt követően 16 órán át szobahőmérsékleten tartottuk, majd óvatosan hozzáadtunk 5 ml metanolt. A keveréket 30 percen keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk, majd lehűtöttük és vákuumban betöményítettük. A maradékot megosztottuk 75 ml etil-acetát és 15 ml víz között, a szerves fázist 15 ml vízzel mostuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és vákuumban betöményítettük. A maradékot preparatív vékonyréteg-kromatográfiával (Whatman PLK5F) tisztítottuk, amelynek során eluensként 1 térfogat% trietil-amint tartalmazó 10:90 térfogatarányú etanol/metilén-diklorid oldószerkeletet alkalmaztunk, és így a címvegyületet nyertük.

**10. intermedier-előállítási példa**

**A 3-[2-(dipropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-anilin előállítása**

a) 3-[2-(Dipropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-1-nitro-benzol

0,28 g (1,9 mmol) kálium-jodidot és 0,42 g (3 mmol) káli-



um-karbonátot hozzáadtunk 10 ml *N,N*-dimetil-formamidhoz, majd az így nyert keverékben feloldottunk 0,5 g (1,8 mmol) 3-(2-bróm-etoxi)-4-metoxi-1-nitro-benzolt [Mutai et al., *TETRAHEDRON*, 40, 1755 (1984)] és dipropil-amint. A reakciókeveréket 100 °C-ra melegítettük és 16 órán keresztül ezen a hőmérsékleten kevertettük, majd lehűtöttük és meghígítottuk 100 ml metilén-dikloriddal. A keveréket szűrtük és a szűrletet vákuumban betöményítettük. A maradékot megosztottuk 150 ml etil-acetát és 30 ml víz között, majd a szerves fázist négyszer 30 ml vízzel mostuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és vákuumban betöményítettük, amelynek eredményeként a címvegyületet nyertük. MS (ES) m/e 297,1 [M+H]<sup>+</sup>.

b) 3-[2-(Dipropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-anilin

A címvegyületet az 1. intermedier-előállítási példa b) lépés szerinti eljárásnak megfelelően állítottuk elő, azzal az eltéréssel, hogy az az 1. intermedier-előállítási példa a) lépés szerinti termék helyett ebben az esetben a 10. intermedier-előállítási példa a) lépés szerinti terméket alkalmaztuk. MS (ES) m/e 267,0 [M+H]<sup>+</sup>.

11-16. intermedier-előállítási példa

A 3-[2-(*N*-ciklohexil-*N*-izopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-anilin,  
a 3-[2-(*cisz*-2,6-dimetil-1-piperidinil)-etoxi]-4-metoxi-anilin,  
a 3-[2-(*N*-etil-*N*-izopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-anilin,  
a 3-[2-(2,5-dimetil-1-pirrolidinil)-etoxi]-4-metoxi-anilin,  
a 4-metoxi-3-[2-(2,2,6,6-tetrametil-1-piperidinil)-etoxi]-  
-anilin és a 3-[2-(*N*-terc-butyl-*N*-izopropil-amino)-etoxi]-4-

### -metoxi-anilin előállítása

Az alábbi vegyületeket a 10. intermedier-előállítási példa szerinti eljárásnak megfelelően állítottuk elő, azzal az eltéréssel, hogy dipropil-amin helyett ebben az esetben *N*-izopropil-ciklohexil-amint, *cisz*-2,6-dimetil-piperidint, *N*-etil-izopropil-amint, 2,5-dimetil-pirrolidint, 2,2,6,6-tetrametil-piperidint vagy *N*-terc-butyl-izopropil-amint alkalmaztunk:

3-[2-(*N*-ciklohexil-*N*-izopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-anilin: MS (ES) m/e 307,2 [M+H]<sup>+</sup>;

3-[2-(*cisz*-2,6-dimetil-1-piperidinil)-etoxi]-4-metoxi-anilin: MS (ES) m/e 279,3 [M+H]<sup>+</sup>;

3-[2-(*N*-etil-*N*-izopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-anilin: MS (ES) m/e 253,1 [M+H]<sup>+</sup>;

3-[2-(2,5-dimetil-1-pirrolidinil)-etoxi]-4-metoxi-anilin: MS (ES) m/e 265,1 [M+H]<sup>+</sup>;

4-metoxi-3-[2-(2,2,6,6-tetrametil-1-piperidinil)-etoxi]-anilin: MS (ES) m/e 307,0 [M+H]<sup>+</sup>; és

3-[2-(*N*-terc-butyl-*N*-izopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-anilin: MS (ES) m/e 281 [M+H]<sup>+</sup>.

### 17-18. intermedier-előállítási példa

A 3-[2-(*N*-izopropil-*N*-metil-amino)-etoxi]-4-metoxi-anilin és az *N*-etil-3-[2-(*N*-izopropil-*N*-metil-amino)-etoxi]-4-metoxi-anilin előállítása

a) 3-[2-(*N*-Izopropil-*N*-metil-amino)-etoxi]-4-metoxi-1-nitro-  
-benzol

A címvegyületet a 10. intermedier-előállítási példa a) lé-



pés szerinti eljárásnak megfelelően állítottuk elő, azzal az eltéréssel, hogy dipropil-amin helyett ebben az esetben *N*-metil-izopropil-amint alkalmaztunk. MS (ES) m/e 269,4 [M+H]<sup>+</sup>.

b) 3-[2-(*N*-Izopropil-*N*-metil-amino)-etoxi]-4-metoxi-anilin és *N*-etil-3-[2-(*N*-izopropil-*N*-metil-amino)-etoxi]-4-metoxi-anilin

Megismételtük az 1. intermedier-előállítási példa b) lépés szerinti eljárást, azzal az eltéréssel, hogy az 1. intermedier-előállítási példa a) lépés szerinti termék helyett ebben az esetben a 17. intermedier-előállítási példa a) lépés szerinti terméket alkalmaztuk, és ennek eredményeként a címvegyületek keverékét nyertük:

3-[2-(*N*-izopropil-*N*-metil-amino)-etoxi]-4-metoxi-anilin:  
MS (ES) m/e 239,1 [M+H]<sup>+</sup>; és

*N*-etil-3-[2-(*N*-izopropil-*N*-metil-amino)-etoxi]-4-metoxi-anilin: MS (ES) m/e 267,1 [M+H]<sup>+</sup>.

### 19. intermedier-előállítási példa

**A 3-[3-(diizopropil-amino)-propoxi]-4-metoxi-anilin előállítása**

a) 3-(3-Bróm-propoxi)-4-metoxi-1-nitro-benzol

5,0 g (29,6 mmol) 2-metoxi-5-nitro-fenol, 6,5 g (47,4 mmol) elporított kálium-karbonát és 50 ml *N,N*-dimetil-formamid keverékéhez keverés közben hozzáadtunk 80,8 g (0,4 mol) 1,3-di-bróm-propánt. A reakciókeveréket 2 órán keresztül 90 °C-on melegítettük, ezt követően lehűtöttük, 250 ml metilén-dikloriddal meghígítottuk, majd szűrtük. A szűrletet vákuumban betöményítettük, a maradékot pedig metanolból kristályosítottuk. Az így



kapott szilárd anyagot 30:70 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeleggyel, majd 30:70 térfogatarányú forró etil-acetát/hexán oldószerkeleggyel eldörzsöltük. A szerves oldatokat egyesítettük és vákuumban betöményítettük, amelynek eredményeként a címvegyületet nyertük.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7,92 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 6,92 (dd, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,62 (t, 2H), 2,40 (m, 2H).

b) 3-[3-(Diizopropil-amino)-propoxil]-4-metoxi-anilin

A címvegyületet az 1. példa b) lépés szerinti eljárásnak megfelelően állítottuk elő, azzal az eltéréssel, hogy az 1. intermedier-előállítási példa a) példa szerinti termék helyett ebben az esetben a 19. intermedier-előállítási példa a) lépés szerinti terméket alkalmaztuk. MS (ES) m/e 281,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**20. intermedier-előállítási példa**

**A 3-[3-(diizopropil-amino)-propil]-4-metoxi-anilin előállítása**

a) N,N-Diizopropil-3-(2-metoxi-5-nitro-fenil)-propionsavamid

3-(2-Metoxi-5-nitro-fenil)-propionsavból [Asano et al., J. PHARM. SOC. JAPAN, 70, 480 (1950)] és szulfinil-kloridból 3-(2-metoxi-5-nitro-fenil)-propionil-kloridot állítottunk elő.

0,46 g (1,9 mmol) 3-(2-metoxi-5-nitro-fenil)-propionil-klorid 5 ml metilén-dikloriddal készített oldatát egyszerre hozzáadtuk 0,67 g (6,6 mmol) diizopropil-amin 20 ml metilén-dikloriddal készített oldatához. A reakciókeveréket 16 órán keresztül kevertettük, majd kétszer 20 ml vízzel mostuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és vákuumban betöményítettük, amelynek eredményeként a címvegyületet nyertük. MS (ES)

m/e 309,1 [M+H]<sup>+</sup>.

b) N,N-Diizopropil-[3-(2-metoxi-5-nitro-fenil)-propil]-amin

0.6 g (1,95 mmol) 20. intermediér-előállítási példa a) lépés szerinti termék 50 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatához hozzáadtunk 15 ml (15 mmol) 1,0 M tetrahidrofurános boránoldatot. A reakciókeveréket előbb 2 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk, ezt követően lehűtöttük, 16 órán át szobahőmérsékleten kevertettük, majd óvatosan hozzáadtunk 10 ml metanolt. A keveréket vákuumban betöményítettük. A maradékot feloldottuk 250 ml metilén-dikloridban, az oldatot kétszer 40 ml vízzel mostuk, majd a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és vákuumban betöményítettük. Maradékként 0,52 g címvegyületet nyertünk.

c) 3-[3-(Diizopropil-amino)-propil]-4-metoxi-anilin

A címvegyületet az 1. intermediér-előállítási példa b) lépés szerinti eljárásnak megfelelően állítottuk elő, azzal az eltéréssel, hogy az 1. intermediér-előállítási példa a) lépés szerinti termék helyett ebben az esetben a 20. intermediér-előállítási példa b) lépés szerinti terméket alkalmaztuk. MS (ES) m/e 265,3 [M+H]<sup>+</sup>.

### 21. intermediér-előállítási példa

#### A 3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-jód-anilin előállítása

a) 3-[2-(Diizopropil-amino)-etoxi]-4-jód-1-nitro-benzol

A címvegyületet az 1. intermediér-előállítási példa a) lépés szerinti eljárásnak megfelelően állítottuk elő, azzal az eltéréssel, hogy 2-metoxi-4-nitro-fenol helyett ebben az eset-



ben 2-jód-5-nitro-fenolt [Cambie et al., AUSTRALIAN J. CHEM., 50, 767 (1997)] alkalmaztunk. MS (ES) m/e 392,5 [M+H]<sup>+</sup>.

b) 3-[2-(Diizopropil-amino)-etoxi]-4-jód-anilin

0,5 g (1,27 mmol) 21. intermedier-előállítási példa a) lépés szerinti termék, 10,0 g (36 mmol) vas(II)-szulfát-heptahidrát és 50 ml víz keverékét keverés közben 100 °C-ra melegítettük, majd 5 perc alatt cseppenként hozzáadtunk 6 ml tömény ammónium-hidroxidot. A reakciókeveréket 4 percen keresztül kevertettük, ezt követően lehűtöttük, szűrtük, majd a szűrletet etil-acetáttal extraháltuk. A szerves fázist szárítottuk és vákuumban betöményítettük. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 5:95 térfogatarányú metanol/metilén-diklorid oldószerkeletet alkalmaztunk. Sárga, szilárd anyag formájában 0,37 g címvegyületet nyertünk. MS (ES) m/e 362,8 [M+H]<sup>+</sup>.

**22. intermedier-előállítási példa**

**A 3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-etil-anilin-hidroklorid**

**előállítása**

a) 3-[2-(Diizopropil-amino)-etoxi]-4-[(trimetil-szilil)-etinil]-1-nitro-benzol

2,0 g (5 mmol) 21. intermedier-előállítási példa a) lépés szerinti termék, 0,8 g (8 mmol) (trimetil-szilil)-acetilén, 15 mg palládium-acetát, 30 mg trifenil-foszfin és 25 ml gázmentesített trietil-amin keverékét 16 órán keresztül 90 °C-on melegítettük. Ezt követően a reakciókeveréket vákuumban betöményítettük, a maradékot pedig megosztottuk etil-acetát és víz kö-



zött. A szerves fázist telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, szárítottuk és vákuumban betöményítettük. A maradékot szilikagélen gyorskromatografálva tisztítottuk, amelynek során eluensként előbb ammóniát tartalmazó metilén-dikloridot, majd ammóniát tartalmazó 1:99 térfogatarányú metanol/metilén-diklorid oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként 1,0 g címvegyületet nyertünk. MS (ES) m/e 363 [M+H]<sup>+</sup>.

b) 3-[2-(Diizopropil-amino)-etoxi]-4-etinil-1-nitro-benzol

1 g (2,7 mmol) 22. intermedier-előállítási példa a) lépés szerinti termék 20 ml metanollal készített oldatához hozzáadtunk 100 mg kálium-karbonátot, a reakciókeveréket 5 órán keresztül kevertettük, majd vákuumban betöményítettük. A maradékot feloldottuk metilén-dikloridban, az oldatot 5 tömeg%-os vizes nátrium-karbonát-oldattal és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, majd a szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és vákuumban betöményítettük. Ennek eredményeként 0,75 g címvegyületet nyertünk. MS (ES) m/e 291,1 [M+H]<sup>+</sup>.

c) 3-[2-(Diizopropil-amino)-etoxi]-4-etil-anilin-hidroklorid

0,73 g (2,5 mmol) 22. intermedier-előállítási példa b) lépés szerinti termék, 200 mg 10 tömeg%-os palládium/szén katalizátor és 60 ml 1:1 térfogatarányú metanol/etanol oldószerkelet keverékét 4 órán keresztül hidrogénatmoszférában rázattuk, majd Supercel rétegen szűrtük, és a szűrletet vákuumban betöményítettük. A maradékot feloldottuk etil-acetátban, az oldathoz dietil-éteres hidrogén-klorid-oldatot adtunk, a reakciókeveréket kevertettük, majd szűrtük, amelynek eredményeként 0,6 g címve-



gyületet nyertünk. MS (ES) m/e 265,1 [M+H]<sup>+</sup>.

### 23. intermedier-előállítási példa

#### A 3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-[(metoxi-karbonil)-amino]- -anilin előállítása

##### a) 3-[2-(Diizopropil-amino)-etoxi]-4-nitro-anilin-hidroklorid

A címvegyületet az 1. intermedier-előállítási példa a) lépés szerinti eljárásnak megfelelően állítottuk elő, azzal az eltéréssel, hogy 2-metoxi-4-nitro-fenol helyett ebben az esetben 2-amino-5-nitro-fenolt alkalmaztunk. MS (ES) m/e 281,9 [M+H]<sup>+</sup>.

##### b) 3-[2-(Diizopropil-amino)-etoxi]-4-[(metoxi-karbonil)- -amino]-1-nitro-benzol

1,27 g (4 mmol) 23. intermedier-előállítási példa a) lépés szerinti termék, 2,1 ml (12 mmol) *N,N*-diizopropil-etil-amin és 25 ml metilén-diklorid oldatához hozzáadtunk 0,38 g (4 mmol) metil-(klór-formiát)-ot, a reakciókeveréket 7 napon keresztül kevertettük, majd vizet adtunk hozzá. A szerves fázist telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, szárítottuk és vákuumban betöményítettük. A maradékot szilikagélen gyorskromatografálva tisztítottuk, amelynek során eluensként előbb ammóniát tartalmazó metilén-dikloridot, majd ammóniát tartalmazó 1:99 térfogatarányú metanol/metilén-diklorid oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként a címvegyületet nyertük. MS (ES) m/e 339,9 [M+H]<sup>+</sup>.

##### c) 3-[2-(Diizopropil-amino)-etoxi]-4-[(metoxi-karbonil)- -amino]-anilin



A címvegyületet az 1. intermedier-előállítási példa b) lépés szerinti eljárásnak megfelelően állítottuk elő, azzal az eltéréssel, hogy az 1. intermedier-előállítási példa a) lépés szerinti termék helyett ebben az esetben a 23. intermedier-előállítási példa b) lépés szerinti termékek alkalmaztuk. MS (ES) m/e 310,0 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 24. intermedier-előállítási példa

##### Az *N*-metil-3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-anilin előállítása

###### a) *N*-Formil-3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-anilin

0,3 g (6,4 mmol) hangyasav és 0,53 g (5,2 mmol) ecetsavanhidrid keverékét 2 órán keresztül 50 °C-on melegítettük, ezt követően lehűtöttük, 10 ml vízmentes tetrahydrofuránnal meghígítottuk, majd egyszerre hozzáadtuk 0,5 g (2 mmol) 3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-anilin (WO 95/15954. számon közölt nemzetközi szabadalmi bejelentés) 5 ml tetrahydrofuránnal készített oldatát. A reakciókeveréket 16 órán keresztül kevertettük, majd vákuumban betöményítettük. A maradékot megosztottuk 85 ml etil-acetát és 10 ml 5 tömeg%-os vizes nátrium-karbonát-oldat között. A szerves fázist 10 ml 5 tömeg%-os vizes nátrium-karbonát-oldattal és 10 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és vákuumban betöményítettük. Maradékként 0,57 g címvegyületet nyertünk. MS (ES) m/e 295,4 [M+H]<sup>+</sup>.

###### b) *N*-Metil-3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-anilin

0,57 g (1,9 mmol) 24. intermedier-előállítási példa a) lé-



pés szerinti termék 25 ml vízmentes tetrahydrofuránnal készített oldatához hozzáadtunk 2,4 ml (4,8 mmol) 2,0 M tetrahydrofurános boránoldatot. A reakciókeveréket előbb 3 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk, ezt követően lehűtöttük, 18 órán át szobahőmérsékleten kevertettük, majd óvatosan hozzáadtunk 10 ml metanolt. A keveréket egy órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk, ezt követően lehűtöttük, majd vákuumban betöményítettük. A maradékot megosztottuk 25 ml etil-acetát és 25 ml víz között, majd a szerves fázist 25 ml vízzel és 25 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és vákuumban betöményítettük. Maradékként 0,5 g címvegyületet nyertünk. MS (ES) m/e 281,4 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 25-26. intermedier-előállítási példa

A 6-amino-2-[(dimetil-amino)-metil]-1,4-benzodioxán és a 7-amino-2-[(dimetil-amino)-metil]-1,4-benzodioxán előállítása

a) 2-(Klór-metil)-6-nitro-1,4-benzodioxán és

2-(klór-metil)-7-nitro-1,4-benzodioxán

Ismert eljárással [GAZZ. CHIM. ITAL., 87, 1038-1049 (1958)] 2 g (11 mmol) 2-(klór-metil)-1,4-benzodioxán és 15 ml jégcet keverékét keverés közben lehűtöttük, majd 5 perc alatt hozzáadtunk 11 ml salétromsavat. A reakciókeveréket 40 percen keresztül 95 °C-on melegítettük, ezt követően lehűtöttük, majd óvatosan vízre öntöttük. A vizes keveréket kloroformmal extraháltuk, a szerves oldatokat egyesítettük, vízzel mostuk és vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és vákuumban betöményítettük.

tük. A maradékot 133,3 Pa (1 Hgmm) vákuumban 166-168 °C-on desztilláltuk, amelynek eredményeként 1,39 g címvegyület-keveréket nyertünk.

b) 2-[(Dimetil-amino)-metil]-6-nitro-1,4-benzodioxán és  
2-[(dimetil-amino)-metil]-7-nitro-1,4-benzodioxán

1,64 g (7 mmol) 25-26. intermedier-előállítási példa a) lépés szerinti termékkeveréket feloldottunk feleslegben vett (15 ml) dimetil-aminban, ezt követően a reakciókeveréket nyomásálló edényben 16 órán keresztül 150 °C-on melegítettük, majd lehűtöttük, dietil-éterrel eldörzsöltük és szűrtük. A szűrletet vákuumban betöményítettük, majd a maradékot 133,3 Pa (1 Hgmm) vákuumban 120-130 °C-on desztilláltuk, amelynek eredményeként narancssárga olaj formájában 788 mg címvegyület-keveréket nyertünk. A terméket sav/bázis kezeléssel tovább tisztítva 600 mg címvegyület-keveréket izoláltunk.

c) 6-Amino-2-[(dimetil-amino)-metil]-1,4-benzodioxán és  
7-amino-2-[(dimetil-amino)-metil]-1,4-benzodioxán

600 mg (2,5 mmol) 25-26. intermedier-előállítási példa b) lépés szerinti termékkeverék, 200 mg 10 tömeg%-os palládium/szén katalizátor és 30 ml etanol keverékét amtoszferikus nyomású hidrogénatmoszférában egy órán keresztül kevertettük. Ezt követően a reakciókeveréket szűrtük, majd a szűrletet vákuumban betöményítettük. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként kloroform → 4:96 térfogatarányú metanol/kloroform oldószergradienst alkalmaztunk. Az így nyert terméket vastagréteg-kromatográfiával további elválasztásnak vetettük alá, amelynek során eluensként 1:99 → 2:98

térfogatarányú metanol/kloroform oldószergradienst alkalmaztunk. Ennek eredményeként a címvegyületeket nyertük:

6-amino-2-[(dimetil-amino)-metil]-1,4-benzodioxán: VRK  $R_f$  0,56 (szilikagél, 10:90 térfogatarányú etanol/kloroform); és

7-amino-2-[(dimetil-amino)-metil]-1,4-benzodioxán: VRK  $R_f$  0,51 (szilikagél, 10:90 térfogatarányú etanol/kloroform).

### 1. példa

#### Az N-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-1,1'- -bifenil-4-karboxamid előállítás

4-Bifenilkarbonsav és szulfinil-klorid reakciójával [(4-bifenilil)-karbonil]-kloridot állítottunk elő. 0,32 g (1,5 mmol) [(4-bifenilil)-karbonil]-kloridot egyszerre hozzáadtunk 0,37 g (1,5 mmol) 3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-anilin (WO 95/15954. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentés) és 0,19 g (1,5 mmol) N,N-diizopropil-etil-amin 20 ml metilén-dikloriddal készített oldatához. A reakciókeveréket 16 órán keresztül kevertettük, ezt követően 10 ml 5 tömeg%-os vi-  
zes nátrium-karbonát-oldattal mostuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és vákuumban betöményítettük. A maradékot szilikagélen gyorskromatografálva tisztítottuk, amelynek során eluensként 10:90 térfogatarányú metanol/metilén-diklorid oldó-  
szerelegyet alkalmaztunk. Ennek eredményeként 0,22 g címvegyü-  
letet nyertünk. MS (ES) m/e 447,1 [M+H]<sup>+</sup>.

### 2. példa

#### Az N-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-2'-metil-

-1,1'-bifenil-4-karboxamid előállítása

A címvegyületet az 1. példa szerinti eljárásnak megfelelően állítottuk elő, azzal az eltéréssel, hogy 4-bifenilkarbonsav helyett ebben az esetben 2'-metil-4-bifenilkarbonsavat [Klein et al., J. MED. CHEM., 41, 437 (1998)] alkalmaztunk. MS (ES) m/e 461,3 [M+H]<sup>+</sup>.

3. példa

Az N-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-1,1'-  
-bifenil-3-karboxamid előállítása

A címvegyületet az 1. példa szerinti eljárásnak megfelelően állítottuk elő, azzal az eltéréssel, hogy 4-bifenilkarbonsav helyett ebben az esetben 3-bifenilkarbonsavat alkalmaztunk. MS (ES) m/e 447,3 [M+H]<sup>+</sup>.

4-11. példa

Az N-{3-[2-(dimetil-amino)-etoxi]-fenil}-1,1'-bifenil-4-  
-karboxamid, az N-{4-[2-(dimetil-amino)-etoxi]-fenil}-1,1'-  
-bifenil-4-karboxamid, az N-{2-[3-(dimetil-amino)-propoxi]-  
-fenil}-1,1'-bifenil-4-karboxamid, az N-{3-[3-(dimetil-amino)-  
-propoxi]-fenil}-1,1'-bifenil-4-karboxamid, az N-{4-[3-  
-(dimetil-amino)-propoxi]-fenil}-1,1'-bifenil-4-karboxamid, az  
N-{3-[2-(dietil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-1,1'-bifenil-4-  
-karboxamid, az N-{3-[2-(1-piperidil)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-  
-1,1'-bifenil-4-karboxamid és az N-{3-[2-(4-morfolinil)-etoxi]-  
-4-metoxi-fenil}-1,1'-bifenil-4-karboxamid előállítása

A címvegyületeket az 1. példa szerinti eljárásnak megfele-



lően állítottuk elő, azzal az eltéréssel, hogy 3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-anilin helyett ezekben az esetekben 3-[2-(dimetil-amino)-etoxi]-anilint (WO 95/26328. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentés), 4-[2-(dimetil-amino)-etoxi]-anilint (WO 96/23769. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentés), 2-[3-(dimetil-amino)-propoxi]-anilint (WO 95/15954. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentés), 3-[3-(dimetil-amino)-propoxi]-anilint (WO 95/15954. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentés), 4-[3-(dimetil-amino)-propoxi]-anilint (3 994 900. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás), 3-[2-(dietil-amino)-propoxi]-4-metoxi-anilint (WO 95/15954. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentés), 3-[2-(1-piperidil)-etoxi]-4-metoxi-anilint (WO 95/15954. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentés) vagy 3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-anilint (WO 95/15954. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentés) alkalmaztunk:

$N$ -{3-[2-(dimetil-amino)-etoxi]-fenil}-1,1'-bifenil-4-karboxamid: MS (ES) m/e 361 [M+H]<sup>+</sup>;

$N$ -{4-[2-(dimetil-amino)-etoxi]-fenil}-1,1'-bifenil-4-karboxamid: MS (ES) m/e 361 [M+H]<sup>+</sup>;

$N$ -{2-[3-(dimetil-amino)-propoxi]-fenil}-1,1'-bifenil-4-karboxamid: MS (ES) m/e 375 [M+H]<sup>+</sup>;

$N$ -{3-[3-(dimetil-amino)-propoxi]-fenil}-1,1'-bifenil-4-karboxamid: MS (ES) m/e 373 [M+H]<sup>+</sup>;

$N$ -{4-[3-(dimetil-amino)-propoxi]-fenil}-1,1'-bifenil-4-karboxamid: MS (ES) m/e 375 [M+H]<sup>+</sup>;

$N$ -{3-[2-(diethyl-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-1,1'-bifenil-4-karboxamid: MS (ES) m/e 419,5 [M+H]<sup>+</sup>;

$N$ -{3-[2-(1-piperidil)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-1,1'-bifenil-4-karboxamid: MS (ES) m/e 431,3 [M+H]<sup>+</sup>; és

$N$ -{3-[2-(4-morfolinil)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-1,1'-bifenil-4-karboxamid: MS (ES) m/e 433,0 [M+H]<sup>+</sup>.

### 12-13. példa

Az  $N$ -{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-2-metil-fenil}-2'-metil-4'-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-karboxamid és az  $N$ -{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-fenil}-2'-metil-4'-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-karboxamid

### előállítása

Megismételtük az 1. példa szerinti eljárást, azzal az eltéréssel, hogy ebben az esetben 3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-anilin helyett a 7. vagy a 3. intermedier-előállítási példa szerinti terméket, valamint 4-bifenilkarbonsav helyett 2'-metil-4'-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-bifenilkarbonsavat alkalmaztunk, és ennek eredményeként a címvegyületeket nyertük:

$N$ -{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-2-metil-fenil}-2'-metil-4'-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-karboxamid: MS (ES) m/e 527,3 [M+H]<sup>+</sup>;

$N$ -{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-fenil}-2'-metil-4'-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-karboxamid: MS (ES) m/e 513,2 [M+H]<sup>+</sup>.

14. példa

Az N-{3-[2-(dipropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-1,1'-  
-bifenil-4-karboxamid előállítása

Megismételtük az 1. példa szerinti eljárást, azzal az eltéréssel, hogy 3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-anilin helyett ebben az esetben a 10. intermedier-előállítási példa b) lépés szerinti terméket alkalmaztuk, amelynek eredményeként a címvegyületet nyertük. MS (ES) m/e 447,1 [M+H]<sup>+</sup>.

15-22. példa

Az N-{3-[2-(diciklohexil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-1,1'-  
-bifenil-4-karboxamid, az N-{3-[2-(N-ciklohexil-N-izopropil-  
-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-1,1'-bifenil-4-karboxamid, az N-  
-{3-[2-(cisz-2,6-dimetil-1-piperidil)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-  
-1,1'-bifenil-4-karboxamid, az N-{3-[2-(N-etil-N-izopropil-  
-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-1,1'-bifenil-4-karboxamid, az N-  
-{3-[2-(2,5-dimetil-1-pirrolidinil)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-  
-1,1'-bifenil-4-karboxamid, az N-{3-[2-(2,2,6,6-tetrametil-1-  
-piperidil)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-1,1'-bifenil-4-karboxamid,  
az N-{3-[2-(N-terc-butil-N-izopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-  
-fenil}-1,1'-bifenil-4-karboxamid és az N-{3-[2-(diizopropil-  
-amino)-etoxi]-4-metil-fenil}-1,1'-bifenil-4-karboxamid  
előállítása

Megismételtük az 1. példa szerinti eljárást, azzal az eltéréssel, hogy 3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-anilin helyett ebben az esetben a 9., 11-16. vagy 8. intermedier-előállítási példa szerinti terméket alkalmaztuk, amelynek eredmé-

nyeként a megfelelő címvegyületet nyertük:

*N*-{3-[2-(diciklohexil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-1,1'-  
-bifenil-4-karboxamid: MS (ES) m/e 527,5 [M+H]<sup>+</sup>;

*N*-{3-[2-(*N*-ciklohexil-*N*-izopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-  
-fenil}-1,1'-bifenil-4-karboxamid: MS (ES) m/e 487,2 [M+H]<sup>+</sup>;

*N*-{3-[2-(*cisz*-2,6-dimetil-1-piperidil)-etoxi]-4-metoxi-fe-  
nil}-1,1'-bifenil-4-karboxamid: MS (ES) m/e 459,0 [M+H]<sup>+</sup>;

*N*-{3-[2-(*N*-etil-*N*-izopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-  
-1,1'-bifenil-4-karboxamid: MS (ES) m/e 433,1 [M+H]<sup>+</sup>;

*N*-{3-[2-(2,5-dimetil-1-pirrolidinil)-etoxi]-4-metoxi-fe-  
nil}-1,1'-bifenil-4-karboxamid: MS (ES) m/e 445,0 [M+H]<sup>+</sup>;

*N*-{3-[2-(2,2,6,6-tetrametil-1-piperidil)-etoxi]-4-metoxi-  
-fenil}-1,1'-bifenil-4-karboxamid: MS (ES) m/e 486,9 [M+H]<sup>+</sup>;

*N*-{3-[2-(*N*-*terc*-butil-*N*-izopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-  
-fenil}-1,1'-bifenil-4-karboxamid: MS (ES) m/e 460,9 [M+H]<sup>+</sup>; és

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metil-fenil}-1,1'-bi-  
fenil-4-karboxamid: MS (ES) m/e 431,0 [M+H]<sup>+</sup>.

### 23. példa

#### Az *N*-{3-[3-(diizopropil-amino)-propoxi]-4-metoxi-fenil}-1,1'- -bifenil-4-karboxamid előállítása

Megismételtük az 1. példa szerinti eljárást, azzal az el-  
téréssel, hogy 3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-anilin  
helyett ebben az esetben a 19. intermedier-előállítási példa b)  
lépés szerinti terméket alkalmaztuk, amelynek eredményeként a  
címvegyületet nyertük. MS (ES) m/e 461,0 [M+H]<sup>+</sup>.

24. példa

Az N-{3-[3-(diizopropil-amino)-propil]-4-metoxi-fenil}-1,1'-  
-bifenil-4-karboxamid előállítás

Megismételtük az 1. példa szerinti eljárást, azzal az eltéréssel, hogy 3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-anilin helyett ebben az esetben a 20. intermedier-előállítási példa c) lépés szerinti terméket alkalmaztuk, amelynek eredményeként a címvegyületet nyertük. MS (ES) m/e 445,0 [M+H]<sup>+</sup>.

25. példa

Az N-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-jód-fenil}-1,1'-  
-bifenil-4-karboxamid előállítás

Megismételtük az 1. példa szerinti eljárást, azzal az eltéréssel, hogy 3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-anilin helyett ebben az esetben a 21. intermedier-előállítási példa b) lépés szerinti terméket alkalmaztuk, amelynek eredményeként a címvegyületet nyertük. MS (ES) m/e 542,9 [M+H]<sup>+</sup>.

26. példa

Az N-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-etil-fenil}-1,1'-  
-bifenil-4-karboxamid előállítás

Megismételtük az 1. példa szerinti eljárást, azzal az eltéréssel, hogy 3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-anilin helyett ebben az esetben a 22. intermedier-előállítási példa c) lépés szerinti terméket alkalmaztuk, amelynek eredményeként a címvegyületet nyertük. MS (ES) m/e 445,1 [M+H]<sup>+</sup>.

27. példa

Az *N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-[(metoxi-karbonil)-amino]-fenil}-1,1'-bifenil-4-karboxamid előállítása

Megismételtük az 1. példa szerinti eljárást, azzal az eltéréssel, hogy 3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-anilin helyett ebben az esetben a 23. intermedier-előállítási példa c) lépés szerinti terméket alkalmaztuk, amelynek eredményeként a címvegyületet nyertük. MS (ES) m/e 490,1 [M+H]<sup>+</sup>.

28. példa

Az *N*-(1,1'-bifenil-4-il)-3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-benzamid előállítása

a) *N*-(1,1'-Bifenil-4-il)-3-hidroxi-4-metoxi-benzamid

0,5 g (3 mmol) 3-hidroxi-4-metoxi-benzamid metilén-diklorid és *N,N*-dimetil-formamid elegyével készített oldatát -20 °C-ra hűtöttük, majd egyszerre hozzáadtunk 0,57 g (3,2 mmol) *N*-bróm-szukcinimidet és 0,8 g (3,1 mmol) trifenil-foszfint. A keveréket 10 percen keresztül -20 °C-on kevertettük, majd hozzáadtuk 0,5 g (3 mmol) 4-amino-1,1'-bifenil és 0,3 g (3,8 mmol) piridin 5 ml metilén-dikloriddal készített oldatát. A reakciókeveréket szobahőmérsékletre melegítettük, 20 órán keresztül kevertettük, majd vákuumban betöményítettük. A maradékhoz hozzáadtunk 40 ml 5:95 térfogatarányú metanol/metilén-diklorid oldószerkeletet, a keveréket kevertettük, majd szűrtük. A szűrletet vákuumban betöményítettük, a maradékot pedig szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 5:95 térfogatarányú metanol/metilén-diklorid oldószerkeletet alkalmaztunk. A termé-

ket tartalmazó frakciókat egyesítettük, majd vákuumban betöményítettük. A maradékot feloldottuk metilén-dikloridban, majd az oldatból a terméket precipitáltuk. Ennek eredményeként 0,11 g címvegyületet nyertünk. MS (ES) m/e 320 [M+H]<sup>+</sup>.

**b) N-(1,1'-Bifenil-4-il)-3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-benzamid**

Megismételtük az 1. intermedier-előállítási példa a) lépés szerinti eljárást, azzal az eltéréssel, hogy 2-metoxi-4-nitro-fenol helyett ebben az esetben a 28. példa a) lépés szerinti terméket alkalmaztuk. MS (ES) m/e 446,6 [M+H]<sup>+</sup>.

29. példa

Az N-(3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil)-4-(amino-metil)-1,1'-bifenil-dihidroklorid

70 mg (0,16 mmol) 1. példa szerinti termék 25 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatához hozzáadtunk 1,56 ml (1,56 mmol) 1,0 M tetrahidrofurános boránoldatot, a reakciókeveréket 3 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk, ezt követően lehűtöttük, 16 órán át szobahőmérsékleten tartottuk, óvatosan 5 ml metanolt adtunk hozzá, a metanolos keveréket egy órán keresztül kevertettük, majd vákuumban betöményítettük. A maradékot megosztottuk 50 ml etil-acetát és 10 ml víz között, majd a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és vákuumban betöményítettük. A maradékot feloldottuk metilén-dikloridban, majd az oldatot dietil-éteres hidrogén-klorid-oldattal reagáltatva 51 mg címvegyületet nyertünk. MS (ES) m/e 433,3 [M+H]<sup>+</sup>.

30-31. példa

Az  $N$ -{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-4'-ciano-  
-1,1'-bifenil-4-karboxamid és az  $N$ -{3-[2-(diizopropil-amino)-  
-etoxi]-4-metoxi-fenil}-4'-ciano-2'-metil-1,1'-bifenil-4-  
-karboxamid előállítása

Megismételtük az 1. példa szerinti eljárást, azzal az eltéréssel, hogy 4-bifenilkarbonsav helyett ebben az esetben 4'-ciano-4-bifenilkarbonsavat (WO 94/12181. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentés) vagy 4'-ciano-2'-metoxi-4-bifenilkarbonsavat (WO 96/19477. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentés) alkalmaztunk, és ennek eredményeként a megfelelő címvegyületet nyertük:

$N$ -{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-4'-ciano-1,1'-bifenil-4-karboxamid: MS (ES) m/e 472,0  $[M+H]^+$ ; és

$N$ -{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-4'-ciano-2'-metil-1,1'-bifenil-4-karboxamid: MS (ES) m/e 486,0  $[M+H]^+$ .

32. példa

Az  $N$ -{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-(etoxi-karbonil)-  
-fenil}-1,1'-bifenil-4-karboxamid előállítása

Megismételtük az 1. példa szerinti eljárást, azzal az eltéréssel, hogy 3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-anilin helyett ebben az esetben 3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-(etoxi-karbonil)-anilint [Clinton et al., J. AM. CHEM. Soc., 79, 2290 (1957)] alkalmaztunk, amelynek eredményeként a címvegyületet nyertük. MS (ES) m/e 489,1  $[M+H]^+$ .

33. példa

Az *N*-(3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil)-2-  
-naftalinkarboxamid előállítása

Megismételtük az 1. példa szerinti eljárást, azzal az eltéréssel, hogy 4-bifenilkarbonsav helyett ebben az esetben 2-naftalinkarbonsavat alkalmaztunk, és ennek eredményeként a címvegyületet nyertük. MS (ES) m/e 421,3 [M+H]<sup>+</sup>.

34. példa

Az *N*-(1'-metilspiro[benzofurán-3(2H),4'-piperidin]-5-il)-1,1'-  
-bifenil-4-karboxamid előállítása

Megismételtük az 1. példa szerinti eljárást, azzal az eltéréssel, hogy 3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-anilin helyett ebben az esetben {1'-metilspiro[benzofurán-3(2H),4'-piperidin]-5-il}-amint (WO 96/11934. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentés) alkalmaztunk, amelynek eredményeként a címvegyületet nyertük. MS (ES) m/e 399,2 [M+H]<sup>+</sup>.

35-36. példa

Az *N*-(3-[2-(*N*-izopropil-*N*-metil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil)-  
-1,1'-bifenil-4-karboxamid és az *N*-etil-*N*-(3-[2-(*N*-izopropil-*N*-  
-metil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil)-1,1'-bifenil-4-karboxamid  
előállítása

Megismételtük az 1. példa szerinti eljárást, azzal az eltéréssel, hogy 3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-anilin helyett ebben az esetben a 17. intermedier-előállítási példa b) lépés szerinti terméket, illetve a 18. intermedier-előállítási

példa b) lépés szerinti terméket alkalmaztuk, és ennek eredményeként a megfelelő címvegyületet nyertük:

*N*-{3-[2-(*N*-izopropil-*N*-metil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-1,1'-bifenil-4-karboxamid: MS (ES) *m/e* 419,1 [M+H]<sup>+</sup>; és

*N*-etil-*N*-{3-[2-(*N*-izopropil-*N*-metil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-1,1'-bifenil-4-karboxamid: MS (ES) *m/e* 446,3 [M+H]<sup>+</sup>.

### 37. példa

Az *N*-metil-*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-2'-metil-4'-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-karboxamid előállítása

Megismételtük az 1. példa szerinti eljárást, azzal az eltéréssel, hogy ebben az esetben 3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-anilin helyett a 24. intermedier-előállítási példa b) lépés szerinti terméket, valamint 4-bifenilkarbonsav helyett 2'-metil-4'-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-bifenilkarbonsavat (0 533 268. számú európai szabadalmi bejelentés) alkalmaztunk, és ennek eredményeként a címvegyületet nyertük. MS (ES) *m/e* 557,3 [M+H]<sup>+</sup>.

### 38. példa

Az *N*-metil-*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-1,1'-bifenil-4-karboxamid előállítása

Megismételtük az 1. példa szerinti eljárást, azzal az eltéréssel, hogy 3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-anilin helyett ebben az esetben a 24. intermedier-előállítási példa b) lépés szerinti terméket alkalmaztuk, és ennek eredményeként a

címvegyületet nyertük. MS (ES) m/e 461,3 [M+H]<sup>+</sup>.

### 39. példa

#### Az N-{4-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-2-metoxi-fenil}-1,1'- -bifenil-4-karboxamid előállítása

##### **a) Gyantakötött-4'-(4-bifenilkarbonsav)**

1,0 g (1,22 mmol) gyantához kötött fenil-bromidot (WO 98/17695. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentés, 3. reakcióvázlat 18) 10 ml toluol és 4 ml etanol elegyében 30 percen keresztül duzzasztottunk, majd hozzáadtunk 0,6 g (3,6 mmol) (4-karboxi-fenil)-boronsavat, 0,2 g tetrakisz(trifenil-foszfin)-palládium(0) reagenst és 3,6 ml (7,2 mmol) 2 M vizes nátrium-karbonát-oldatot. A reakciókeveréket 24 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk, ezt követően lehűtöttük, a gyantát kiszűrtük és egymást követően metilén-dikloriddal, metanollal, 15 csepp tömény sósavat tartalmazó 1:1 térfogatarányú metanol/víz oldószerkeleggyel, 1:1 térfogatarányú metanol/víz oldószerkeleggyel, metilén-dikloriddal és metanollal mostuk. A gyantát ezt követően vákuumban szárítottuk.

##### **b) Gyantakötött-4'-[(4-bifenilil)-karbonil]-klorid**

0,06 g 39. példa a) lépés szerinti gyantához hozzáadtuk 0,13 g (1 mmol) oxalil-diklorid 10 ml toluollal készített oldatát, a reakciókeveréket 16 órán keresztül rázattuk, ezt követően a gyantát kiszűrtük, majd toluollal és metilén-dikloriddal mostuk.

##### **c) Gyantakötött-4'-[N-{4-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-2-metoxi-fenil}-1,1'-bifenil-4-karboxamid]**

A 39. példa b) lépés szerinti gyanta, 0,13 g (0,5 mmol) 1. intermedier-előállítási példa b) lépés szerinti termék, 0,05 g (0,4 mmol) *N,N*-diizopropil-etil-amin és 15 ml metilén-diklorid keverékét 20 órán keresztül rázattuk, ezt követően a gyantát kiszűrtük, háromszor 20 ml metilén-dikloriddal és kétszer 20 ml metanollal mostuk, majd vákuumban szárítottuk.

**d) *N*-{4-[2-(Diizopropil-amino)-etoxi]-2-metoxi-fenil}-1,1'-  
-bifenil-4-karboxamid**

A 39. példa c) lépés szerinti gyanta, 3 ml trifluor-ecet-sav és 0,5 ml metilén-diklorid keverékét 20 órán keresztül kevertettük, majd a gyantát kiszűrtük és háromszor 10 ml metanollal mostuk. A szűrletet vákuumban betöményítettük, a maradékot pedig megosztottuk 50 ml metilén-diklorid és 5 ml 10 tömeg%-os vizes nátrium-hidroxid-oldat között. A szerves fázist vízzel mostuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és vákuumban betöményítettük. Maradékként a címvegyületet nyertük. MS (ES)  $m/e$  447,4  $[M+H]^+$ .

**40-44. példa**

**Az *N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-1,1'-  
-bifenil-4-karboxamid, az *N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-  
-fenil}-1,1'-bifenil-4-karboxamid, az *N*-{4-[2-(diizopropil-  
-amino)-etoxi]-2-fluor-fenil}-1,1'-bifenil-4-karboxamid, az *N*-  
-{4-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-fenil}-1,1'-bifenil-4-  
-karboxamid és az *N*-{2-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-fenil}-  
-1,1'-bifenil-4-karboxamid előállítása**

Megismételtük a 39. példa c)-d) lépései szerinti eljárást,

azzal az eltéréssel, hogy az 1. intermedier-előállítási példa szerinti termék helyett ebben az esetben a 2-6. intermedier-előállítási példa szerinti termékeket alkalmaztuk, amelynek eredményeként a megfelelő címvegyületeket nyertük:

$N$ -{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-1,1'-  
-bifenil-4-karboxamid: MS (ES) m/e 447,3  $[M+H]^+$ ;

$N$ -{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-fenil}-1,1'-bifenil-4-  
-karboxamid: MS (ES) m/e 417,5  $[M+H]^+$ ;

$N$ -{4-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-2-fluor-fenil}-1,1'-bi-  
fenil-4-karboxamid: MS (ES) m/e 435,4  $[M+H]^+$ ;

$N$ -{4-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-fenil}-1,1'-bifenil-4-  
-karboxamid: MS (ES) m/e 417,4  $[M+H]^+$ ; és

$N$ -{2-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-fenil}-1,1'-bifenil-4-  
-karboxamid: MS (ES) m/e 417,4  $[M+H]^+$ .

#### 45. példa

#### Az $N$ -{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-4-jód- -benzamid előállítása

a) 3-[2-(Diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-anilin/(4-formil-  
-3,5-dimetoxi-fenoxi)-Merrifield-gyanta addukt

(4-Formil-3,5-dimetoxi-fenoxi)-Merrifield-gyanta [Boojamra  
et al., J. ORG.CHEM., 60, 5742 (1995)], 3-[2-(diizopropil-ami-  
no)-etoxi]-4-metoxi-anilin (WO 95/15954. számon közzétett nem-  
zetközi szabadalmi bejelentés) és 1 % ecetsavat tartalmazó  $N,N$ -  
-dimetil-formamiddal készített nátrium-[triacetoxi-hidrido-bo-  
rát](1-)-oldat keverékét rázattuk, amelynek eredményeként a  
címvegyületet nyertük.

b) ***N*-{3-[2-(Diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-4-jód-benzamid/(4-formil-3,5-dimetoxi-fenoxi)-Merrifield-gyanta addukt**

A 45. példa a) lépés szerinti gyanta és *N,N*-dimetil-formamid keverékéhez előbb piridint, majd feleslegben egy olyan keveréket adtunk, amely ekvivalens mennyiségekben 4-jód-benzoészavat, *N*-bróm-szukcinimidet és trifenil-foszfint tartalmazott. A gyanta mosása után a cím szerinti adduktot nyertük.

c) ***N*-{3-[2-(Diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-4-jód-benzamid**

A 45. példa b) lépés szerinti gyantához hozzáadtunk egy 50:48:2 térfogatarányú trifluor-ecetsav/metilén-diklorid/víz keveréket, a reakciókeveréket kevertettük, majd szűrtük. A szűrletet vákuumban betöményítve maradékként a címvegyületet nyertük. MS (ES)  $m/e$  497,8  $[M+H]^+$ .

#### 46-70. példa

Megismételtük a 45. példa szerinti eljárást, azzal az eltéréssel, hogy ebben az esetben 3-[2-(dietil-amino)-etoxi]-anilint (WO 95/15954. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentés), 4-[2-(dietil-amino)-etoxi]-anilint [Wyatt et al., J. MED. CHEM., 38, 1657 (1995)], 3-[2-(dietil-amino)-etoxi]-4-metoxi-anilint (WO 96/23769. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentés), 3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-anilint (WO 95/15954. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentés), valamint a 3. intermedier-előállítási példa és az 5. intermedier-előállítási példa szerinti terméket, továbbá 4-izo-

propil-benzoésavat, 4-ciklohexil-benzoésavat, 4'-etil-4-bifenilkarbonsavat, 4-nitro-benzoésavat, 4-metoxi-benzoésavat, 3-bróm-benzoésavat, 3-jód-benzoésavat, 4-bróm-benzoésavat és 4-jód-benzoésavat alkalmaztunk, amelynek eredményeként a következő vegyületeket nyertük:

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-4-jód-benzamid: MS (ES) m/e 497,0 [M+H]<sup>+</sup>;

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-4-bróm-benzamid: MS (ES) m/e 449,0 [M+H]<sup>+</sup>;

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-3-bróm-benzamid: MS (ES) m/e 449,0 [M+H]<sup>+</sup>;

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-4-izopropil-benzamid: MS (ES) m/e 413,2 [M+H]<sup>+</sup>;

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-4'-etil-1,1'-bifenil-4-karboxamid: MS (ES) m/e 475,2 [M+H]<sup>+</sup>;

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-4-metoxi-benzamid: MS (ES) m/e 401,3 [M+H]<sup>+</sup>;

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-4-nitro-benzamid: MS (ES) m/e 416,5 [M+H]<sup>+</sup>;

*N*-{4-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-fenil}-4-jód-benzamid: MS (ES) m/e 467,0 [M+H]<sup>+</sup>;

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-3-jód-benzamid: MS (ES) m/e 497,0 [M+H]<sup>+</sup>;

*N*-{3-[2-(diethyl-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-3-jód-benzamid: MS (ES) m/e 460,0 [M+H]<sup>+</sup>;

*N*-{4-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-fenil}-3-jód-benzamid: MS (ES) m/e 467,0 [M+H]<sup>+</sup>;



*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-fenil}-3-jód-benzamid:  
MS (ES) m/e 476,0 [M+H]<sup>+</sup>;

*N*-{3-[2-(dietil-amino)-etoxi]-fenil}-3-jód-benzamid: MS  
(ES) m/e 439,0 [M+H]<sup>+</sup>;

*N*-{3-[2-(dietil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-4-bróm-  
-benzamid: MS (ES) m/e 423,0 [M+H]<sup>+</sup>;

*N*-{4-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-fenil}-4-bróm-benzamid:  
MS (ES) m/e 418,8 [M+H]<sup>+</sup>;

*N*-{3-[2-(dietil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-3-bróm-  
-benzamid: MS (ES) m/e 423,0 [M+H]<sup>+</sup>;

*N*-{4-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-fenil}-3-bróm-benzamid:  
MS (ES) m/e 418,8 [M+H]<sup>+</sup>;

*N*-{4-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-fenil}-4-izopropil-  
-benzamid: MS (ES) m/e 383,2 [M+H]<sup>+</sup>;

*N*-{3-[2-(dietil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-4-  
-ciklohexil-benzamid: MS (ES) m/e 425,2 [M+H]<sup>+</sup>;

*N*-{4-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-fenil}-4-ciklohexil-  
-benzamid: MS (ES) m/e 423,0 [M+H]<sup>+</sup>;

*N*-{4-[2-(dietil-amino)-etoxi]-fenil}-4-ciklohexil-  
-benzamid: MS (ES) m/e 395,0 [M+H]<sup>+</sup>;

*N*-{3-[2-(dietil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-4'-etil-  
-1,1'-bifenil-4-karboxamid: MS (ES) m/e 447,2 [M+H]<sup>+</sup>;

*N*-{4-[2-(dietil-amino)-etoxi]-fenil}-4'-etil-1,1'-bifenil-  
-4-karboxamid: MS (ES) m/e 445,2 [M+H]<sup>+</sup>;

*N*-{4-[2-(dietil-amino)-etoxi]-fenil}-4'-etil-1,1'-bifenil-  
-4-karboxamid: MS (ES) m/e 417,4 [M+H]<sup>+</sup>; és

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-fenil}-4'-etil-1,1'-



-bifenil-4-karboxamid: MS (ES) m/e 445,2 [M+H]<sup>+</sup>.

71-73. példa

Az N-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-3,4-  
-diklór-benzamid, az N-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-  
-metoxi-fenil}-3,5-diklór-benzamid és  
az N-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-4-  
-ciklohexil-benzamid előállítása

Megismételtük az 1. példa szerinti eljárást, azzal az eltéréssel, hogy 4-bifenilkarbonsav helyett ebben az esetben 3,4-diklór-benzoésavat, 3,5-diklór-benzoésavat vagy 4-ciklohexil-benzoésavat alkalmaztunk, amelynek eredményeként a megfelelő címvegyületet nyertük:

N-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-3,4-diklór-benzamid: MS (ES) m/e 439,3 [M+H]<sup>+</sup>;

N-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-3,5-diklór-benzamid: MS (ES) m/e 439,2 [M+H]<sup>+</sup>; és

N-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-4-ciklohexil-benzamid: MS (ES) m/e 453,0 [M+H]<sup>+</sup>.

74. példa

Az N-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-3'-  
-metoxi-1,1'-bifenil-4-karboxamid előállítása

- a) N-{3-[2-(Diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)/(4-formil-3,5-dimetoxi-fenoxi)-Merrifield-gyanta addukt

A címvegyületet a 45. példa b) lépés szerinti eljárásnak



megfelelően állítottuk elő, azzal az eltéréssel, hogy 4-jód-benzoésav helyett ebben az esetben 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)-benzoésavat [Guiles et al., J. ORG. CHEM., 61, 5169 (1996)] alkalmaztunk.

**b) *N*-{3-[2-(Diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-karboxamid/(4-formil-3,5-dimetoxi-fenoxi)-Merrifield-gyanta addukt**

A 74. példa a) lépés szerinti adduktot Guiles általános eljárásának [Guiles et al., J. ORG. CHEM., 61, 5169 (1996)] megfelelően *N,N*-dimetil-formamidban 18 órán keresztül 80 °C-on 3-jód-anizollal, tetrakis(trifenil-foszfin)-palládium(0) reagenssel és vizes kálium-karbonát-oldattal reagáltattuk, amelynek eredményeként a cím szerinti adduktot nyertük.

**c) *N*-{3-[2-(Diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-karboxamid**

A címvegyületet a 45. példa c) lépés szerinti eljárásnak megfelelően állítottuk elő, azzal az eltéréssel, hogy a 42. példa b) lépés szerinti addukt helyett ebben az esetben a 74. példa b) lépés szerinti adduktot alkalmaztuk. MS (ES) m/e 477,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 75-81. példa

Az *N*-{3-[2-(dimetil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-4'-metoxi-1,1'-bifenil-4-karboxamid, az *N*-{3-[2-(dimetil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-4'-hidroxil-1,1'-bifenil-4-karboxamid, az *N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-4'-acetyl-1,1'-bifenil-4-karboxamid, az *N*-{3-[2-(dietyl-amino)-etoxi]-4-

-metoxi-fenil}-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-karboxamid, az N-{3-[2-  
-(dimetil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-3'-metoxi-1,1'-bifenil-  
-4-karboxamid, az N-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-  
-fenil}-3'-hidroxi-1,1'-bifenil-4-karboxamid és az N-{3-[2-  
-(dimetil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-3'-hidroxi-1,1'-  
-bifenil-4-karboxamid előállítás

Megismételtük a 74. példa szerinti eljárást, azzal az eltéréssel, hogy ebben az esetben 3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-anilint (WO 95/15954. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentés), 3-[2-(diethyl-amino)-etoxi]-4-metoxi-anilint és 3-[2-(dimetil-amino)-etoxi]-4-metoxi-anilint, valamint 3-jód-fenolt, 3-jód-anizolt és 4'-jód-acetofenont alkalmaztunk, amelynek eredményeként a megfelelő címvegyületet nyertük:

N-{3-[2-(dimetil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-4'-metoxi-1,1'-bifenil-4-karboxamid: MS (ES) m/e 421,0 [M+H]<sup>+</sup>;

N-{3-[2-(dimetil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-4'-hidroxi-1,1'-bifenil-4-karboxamid: MS (ES) m/e 407,2 [M+H]<sup>+</sup>;

N-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-4'-acetil-1,1'-bifenil-4-karboxamid: MS (ES) m/e 489,2 [M+H]<sup>+</sup>;

N-{3-[2-(diethyl-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-karboxamid: MS (ES) m/e 449,2 [M+H]<sup>+</sup>;

N-{3-[2-(dimetil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-karboxamid: MS (ES) m/e 421,0 [M+H]<sup>+</sup>;

N-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-3'-hidroxi-1,1'-bifenil-4-karboxamid: MS (ES) m/e 463,2 [M+H]<sup>+</sup>; és

N-{3-[2-(dimetil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-3'-hidroxi-



-1,1'-bifenil-4-karboxamid: MS (ES) m/e 407,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### 82. példa

Az N-{2-[(dimetil-amino)-metil]-1,4-benzodioxán-7-il}-2'-metil-  
-4'-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-karboxamid

#### előállítás

188 mg (0,6 mmol) 26. intermedier-előállítási példa c) lépés szerinti termék 30 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához hozzáadtuk 55 mg nátrium-hidroxid 1 ml vízzel készített oldatát, majd az így nyert keverékhez hozzáadtunk 0,6 mmol {[2'-metil-4'-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-il]-karbonil}-kloridot (WO 95/15954. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentés). A reakciókeveréket 16 órán keresztül kevertettük, ezt követően vákuumban betöményítettük, majd a maradékot megosztottuk víz és kloroform között. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és vákuumban betöményítettük. A maradékként kapott fehér habot bázikus alumínium-oxidon kromatografáltuk, amelynek során eluensként etil-acetátot alkalmaztunk, és így a címvegyületet nyertük. Olvadáspont: 92-94 °C.

### 84. példa

Az N-{2-[(dimetil-amino)-metil]-1,4-benzodioxán-6-il}-2'-metil-  
-4'-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-karboxamid

#### előállítás

Megismételtük a 82. példa szerinti eljárást, azzal az eltéréssel, hogy a 26. intermedier-előállítási példa c) lépés

szerinti termék helyett ebben az esetben a 25. intermedier-elő-állítási példa c) lépés szerinti terméket alkalmaztuk, amelynek eredményeként a címvegyületet nyertük. Olvadáspont: 188-190 °C.

### Biológiai adatok

#### CCR5 receptor kötési vizsgálat

CCR5-tel stabilan transzfektált CHO sejtekből származó CHO sejtmembránokat ( $0,25 \times 10^6$  sejt ekvivalens) egy 96 vájatú lemezen 45 percen keresztül szobahőmérsékleten (200  $\mu$ l végtérfogóban) 0,3  $^{125}$ I-RANTES-szel inkubáltunk. A reakciót szűréssel leállítottuk, majd a szűrőket (GF/C) 0,1 % bovin-szérumalbumin és 0,05 % nátrium-azidot tartalmazó, foszfát-pufferelt fiziológiás nátrium.klorid-oldattal tizenkétszer mostuk. A szűrőkhöz kötött radioaktivitást folyadékszintillációs spektrometriával mértük. A jelzetlen RANTES (10 vagy 30 nM) jelenlétében meghatározott nem-specifikus kötés átlagosan a teljes kötés 30-50 %-ának felelt meg.

#### CCR5 receptor funkcionális vizsgálat

A vegyületek antagonistá aktivitásának értékeléséhez alkalmazott celluláris funkcionális vizsgálat a hCCR5 receptort (RBL 2H3 hCCR5) stabilan expresszáló RBL 2H3 sejtekben történő RANTES-indukált kalciumion-mobilizációra irányult. Ugyanezekben a sejtekben az agonista aktivitást a kalciumion-mobilizáció határozza meg, ami szelektív CCR5 antagonistákkal gátolható. A sejteket T-150 lombikokban 80-100 %-os konfluenciáig növesztettük, majd foszfát-pufferelt fiziológiás nátrium-klorid-oldattal mostuk. A sejteket 1 mM EDTA-val 3 percen keresztül szoba-

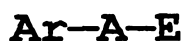
hőmérsékleten kezeltük, ezt követően a kiemelt sejteket 5 mM HEPES-t (pH 7,4), 1 mM kalcium-kloridot, 1 mM magnézium-kloridot és 0,1 % bovin-szérumalbumint tartalmazó Krebs-Ringer-Henseleit-pufferrel (KRH; 118 mM nátrium-klorid, 4,6 mM kálium-klorid, 25 mM nátrium-hidrogén-karbonát, 1 mM kálium-dihidrogén-foszfát és 11 mM glükóz)  $2 \times 10^6$  sejt/ml koncentrációra hígítottuk, majd 3 percen keresztül 200 G értékkel centrifugáltuk. Ezt követően a sejteket 2  $\mu$ M Fura-2AM-et tartalmazó ugyanilyen pufferrel  $2 \times 10^6$  sejt/ml koncentrációban szuszpendáltuk, majd 35 percen keresztül 37 °C-on inkubáltuk. A sejteket 3 percen keresztül 200 G értékkel centrifugáltuk, majd Fura-2AM-et nem tartalmazó ugyanilyen pufferben szuszpendáltuk és az intracelluláris Fura-2AM teljes hidrolízise érdekében 15 percen keresztül 37 °C-on inkubáltuk. Megismételtük az előbbi centrifugálást, ezt követően a sejteket 5 mM HEPES-t (pH 7,4), 1 mM kalcium-kloridot, 1 mM magnézium-kloridot és 0,1 % zselatint tartalmazó hideg KRH-val  $2 \times 10^6$  sejt/ml koncentrációban szuszpendáltuk, majd a vizsgálat megkezdéséig jégen tartottuk. Az antagonistá vizsgálatokhoz a sejtek 2 ml-es részleteit 3 ml-es műanyagkövekkben 5 percen keresztül 37 °C-on előmelegítettük, majd mágneses keverés közben, a hőmérsékletet 37 °C-on tartva egy fluorométerben (Johnson Foundation Biomedical Group, Philadelphia, Pennsylvania, Amerikai Egyesült Államok) mértük a fluoreszcenciát. A gerjesztést 340 nm-re, az emissziót pedig 510 nm-re állítottuk be. A sejtekhez különböző koncentrációkban antagonistákat vagy vivőanyagot adtunk, ezt követően annak érdekében, hogy a fluoreszcencia alapértékében ne történjen válto-

zás, körülbelül 15 másodpercen folyamatosan megfigyeltük a fluoreszcenciát, majd a keverékhez hozzáadtunk 33 nM RANTES-t. A 33 nM RANTES stimuláció utáni maximális kalciumion-értéket ismert módon [Grynkiewicz *et al.* (1985)] számítottuk ki. Az antagonistá valamennyi koncentrációjánál meghatároztuk a maximális RANTES-indukált kalciumion-értéket, majd az így nyert koncentráció/válasz görbékből (antagonistákként 5-7 koncentráció) meghatároztuk az IC<sub>50</sub> értékeket, azaz azokat a koncentrációkat, amelyeknél a tesztvegyületek 50 %-kal gátolják a maximális 33 nM RANTES választ.

A találmány szerinti vegyületek 0,0001  $\mu\text{M}$ -tól 100  $\mu\text{M}$ -ig terjedő IC<sub>50</sub> értékeknek megfelelő CCR5 receptor ligand aktivitást mutatnak. A találmány szerinti vegyületek esetén még nem állapítottuk meg egyértelműen a szerkezet és az aktivitás közötti összefüggést. Azonban a leírás alapján az ezen a területen jártas szakember fel tudja használni az itt ismertetett vizsgálatokat annak eldöntésére, hogy az (I) általános képletű vegyületek közül melyek a CCR5 receptor ligandjai, illetve melyek kötődnek a receptorhoz 0,0001  $\mu\text{M}$  és 100  $\mu\text{M}$  közötti IC<sub>50</sub> értékkel.

**SZABADALMI IGÉNYPONTOK**

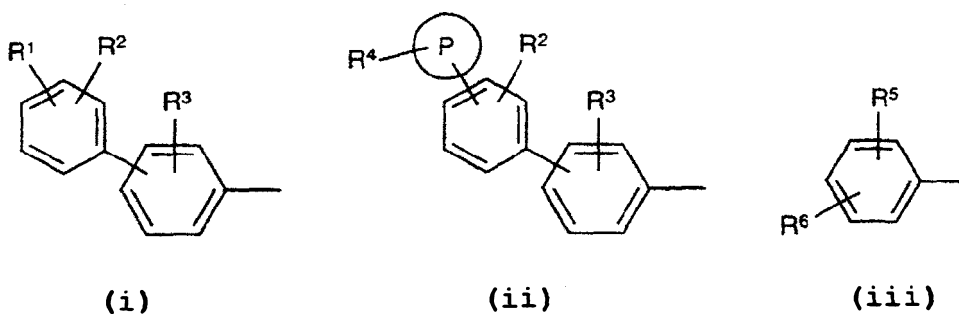
1. Eljárás CCR5-mediált betegségek kezelésére emlősökben, **azzal jellemezve**, hogy egy ilyen kezelést igénylő emlősnek beadjuk egy (I) általános képletű vegyületnek



(I)

— amelynek képletében

Ar jelentése (i), (ii) vagy (iii) általános képletű csoport;



ahol

$R^1$  és  $R^2$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 2-6 szénatomos alkenilcsoport, 2-6 szénatomos alkinilcsoport, 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkenilcsoport, arilcsoport,  $-(CH_2)_aNR^7R^8$ ,  $-(CH_2)_aNR^7COR^9$ ,  $-(CH_2)_a-NR^7CO_2R^{10}$ ,  $-(CH_2)_aNR^7SO_2R^{11}$ ,  $-(CH_2)_aCONR^{12}R^{13}$  általános képletű csoport, 1-6 szénatomos hidroxil-alkil-csoport, adott esetben 1-4 szénatomos alkoxycsoporttal vagy hidroxycsoporttal szubsztituált (1-4 szénatomos alkoxi)-alkil-csoport,  $-(CH_2)_aCO_2(1-6 \text{ szénatomos alkil})$ ,  $-(CH_2)_bOC(O)R^{14}$ ,  $-CR^{15}=NOR^{16}$ ,  $-CNR^{15}=COR^{16}$ ,  $-COR^{17}$ ,  $-CONR^{12}R^{13}$ ,



$-\text{CONR}^{12}(\text{CH}_2)_c\text{O}$  (1-4 szénatomos alkil),  $-\text{CONR}^{12}(\text{CH}_2)_a\text{CO}_2\text{R}^{18}$ ,  
 $-\text{CONHNR}^{19}\text{R}^{20}$ ,  $-\text{CONR}^{12}\text{SO}_2\text{R}^{21}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^{22}$  általános képletű cso-  
port, ciano-, trifluor-metil-csoport,  $-\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $-\text{NR}^7\text{COR}^9$ ,  
 $-\text{NR}^{23}\text{CO}(\text{CH}_2)_a\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$ ,  $-\text{NR}^{23}\text{CONR}^{23}\text{R}^{24}$ ,  $-\text{NR}^7\text{CO}_2\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^{11}$ ,  
 $-\text{N}=\text{CNR}^{23}\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$  általános képletű csoport, nitro-, hidro-  
xicsoport, 1-6 szénatomos alkoxicsoport, 1-6 szénatomos  
hidroxi-alkoxi-csoport, (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szén-  
atomos alkoxi)-csoport,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$ ,  $-\text{SR}^{27}$ ,  $-\text{SOR}^{28}$ ,  
 $-\text{SO}_2\text{R}^{28}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$  általános képletű csoport vagy halo-  
génatom;

a értéke 1, 2, 3 vagy 4;

$\text{R}^7$  és  $\text{R}^8$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6  
szénatomos alkilcsoport, vagy az  $-\text{NR}^7\text{R}^8$  általános képletű  
csoport öt- vagy hattagú, adott esetben oxocsoporttal  
szubsztituált heterociklusos csoportot képez, amely ha a  
gyűrű hattagú, a gyűrűben adott esetben egy oxigén- vagy  
kénatomot tartalmazhat;

$\text{R}^9$  jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy  
(1-4 szénatomos alkoxi)-alkil-csoport;

$\text{R}^{10}$  jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport;

$\text{R}^{11}$  jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport;

$\text{R}^{12}$  és  $\text{R}^{13}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy  
1-6 szénatomos alkilcsoport, az  $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$  általános képletű  
csoport öt- vagy hattagú, telített heterociklusos csoport-  
tot képez, amely ha a gyűrű hattagú, a gyűrűben adott  
esetben egy oxigén- vagy kénatomot tartalmazhat;

b értéke 0, 1, 2 vagy 3;

- $R^{14}$  jelentése adott esetben 1-6 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport;
- $R^{15}$  és  $R^{16}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;
- $R^{17}$  jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;
- $c$  értéke 1, 2 vagy 3;
- $R^{18}$  jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;
- $R^{19}$  és  $R^{20}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;
- $R^{21}$  jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;
- $R^{22}$  jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben egy vagy két, a következők közül kiválasztott szubsztituenst hordoz: 1-6 szénatomos alkilcsoport, 1-6 szénatomos alkoxicsoport, hidroxicsoport vagy  $-NR^7R^8$  általános képletű csoport;
- $R^{23}$  és  $R^{24}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;
- $R^{25}$  és  $R^{26}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, az  $-NR^{12}R^{13}$  általános képletű csoport öt- vagy hattagú, telített heterociklusos csoportot képez, amely ha a gyűrű hattagú, a gyűrűben adott esetben egy oxigén- vagy kénatomot tartalmazhat;
- $R^{27}$  jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;
- $R^{28}$  jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport;
- $P$  jelentése 5-7 tagú, heteroatomként 1-4 oxigén- és/vagy nitrogén- és/vagy kénatomot tartalmazó heterociklusos csoport;

$R^3$  és  $R^4$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkenilcsoport, 1-6 szénatomos hidroxialkil-csoport, (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-csoport,  $-\text{CONR}^{29}\text{R}^{30}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^{31}$  általános képletű csoport, ciano-, aril-, trifluor-metil-csoport,  $-\text{NR}^{29}\text{R}^{30}$  általános képletű csoport, nitro-, hidroxycsoport, 1-6 szénatomos alkoxicssoport, acil-oxi-csoport vagy halogénatom;

$R^{29}$ ,  $R^{30}$  és  $R^{31}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

$R^5$  jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 1-6 szénatomos alkoxicssoport vagy halogénatom;

$R^6$  jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, adott esetben hidroxicssoporttal vagy oxocsoporttal szubsztituált 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport, 1-6 szénatomos hidroxialkil-csoport, 3-6 szénatomos hidroxialkenil-csoport, 3-6 szénatomos hidroxialkinil-csoport,  $-(\text{CH}_2)_d\text{OR}^{32}$ ,  $-(\text{CH}_2)_d\text{COR}^{33}$ ,  $-(\text{CH}_2)_d\text{CR}^{34}=\text{NOR}^{35}$ ,  $-\text{CONR}^{36}\text{R}^{37}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^{38}$  általános képletű csoport, hidroxicssoport,  $-(\text{CH}_2)_e\text{R}^{39}$ ,  $-\text{NR}^{36}\text{R}^{37}$ ,  $-\text{SR}^{40}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^{41}\text{R}^{42}$  általános képletű csoport vagy halogénatom;

$d$  értéke 0, 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6;

$R^{32}$  jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, 1-6 szénatomos hidroxialkil-csoport vagy 2-5 szénatomos alkanoilcsoport;

$R^{33}$  jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

$R^{34}$  jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

$R^{35}$  jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

$R^{36}$  és  $R^{37}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy az  $-NR^{36}R^{37}$  általános képletű csoport telített, öt- vagy hattagú, adott esetben oxocsoporttal szubsztituált heterociklusos csoportot képez, amely ha a gyűrű hattagú, a gyűrűben adott esetben egy oxigén- vagy kénatomot, iminocsoportot vagy  $>NR^{43}$  általános képletű csoportot tartalmazhat, ahol

$R^{43}$  jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport,  $-COR^{44}$  vagy  $-CO_2R^{45}$  általános képletű csoport, amelyben  $R^{44}$  és  $R^{45}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

$R^{38}$  jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

e értéke 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6;

$R^{39}$  jelentése 1-6 szénatomos alkoxicsoport, karboxicssoport, (1-6 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport vagy  $-CONR^{36}R^{37}$  általános képletű csoport;

$R^{40}$  jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport;

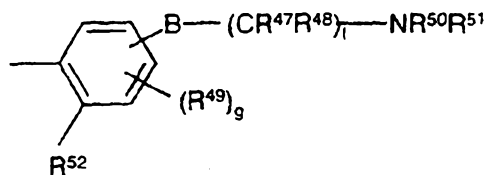
$R^{41}$  és  $R^{42}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport; vagy alternatív módon

$R^5$  és  $R^6$  adott esetben 1-6 szénatomos alkilcsoporttal, 1-6 szénatomos alkoxicsoporttal vagy halogénatommal szubsztituált kondenzált benzolgyűrűt képez;

amennyiben Ar jelentése (i), (ii) vagy (iii) általános képletű csoport, és A jelentése  $-CONR^{46}-$  általános képletű csoport,  $-NHCO-$ ,  $-NHCH_2-$  vagy  $-CH_2NH-$  képletű csoport, ahol  $R^{46}$  jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, akkor



E jelentése (a) általános képletű csoport;



$R^{47}$  és  $R^{48}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

$R^{49}$  jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport,  $-\text{CO}_2\text{R}^{53}$ ,  $-\text{NHCO}_2\text{R}^{54}$  általános képletű csoport, hidroxicsoport, 1-6 szénatomos alkoxicsoport vagy halogénatom, ahol  $R^{53}$  jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, és

$R^{54}$  jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport;

$R^{50}$  és  $R^{51}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport, aralkilcsoport, vagy azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, egy adott esetben szubsztituált, 5-7 tagú, heteroatomként egy vagy két oxigén- és/vagy nitrogén- és/vagy kénatomot tartalmazó heterociklusos csoportot képez;

B jelentése oxigénatom,  $-\text{S}(\text{O})_h-$  általános képletű csoport, ahol

$h$  értéke 0, 1 vagy 2,

$-\text{CR}^{55}=\text{CR}^{56}-$  vagy  $-\text{CR}^{55}\text{R}^{56}-$  általános képletű csoport, ahol

$R^{55}$  és  $R^{56}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy

$-\text{NR}^{57}-$  általános képletű csoport, ahol



$R^{57}$  jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy fenil-(1-6 szénatomos alkil)-csoport;

$R^{52}$  jelentése hidrogénatom, vagy

$R^{52}$  és  $R^{46}$  együtt egy D csoportot képez, ahol

D jelentése  $-(CR^{58}R^{59})_i-$  általános képletű csoport, ahol

i értéke 2, 3 vagy 4, valamint

$R^{58}$  és  $R^{59}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy

D jelentése  $-(CR^{58}R^{59})_j-G-$  általános képletű csoport, ahol

j értéke 0, 1, 2 vagy 3, és

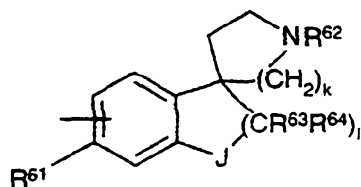
G jelentése oxigén-, kénatom vagy  $-CR^{58}=CR^{59}-$  általános képletű csoport;

f értéke 1, 2, 3 vagy 4; és

g értéke 1 vagy 2;

amennyiben Ar jelentése (i), (ii) vagy (iii) általános képletű csoport, és A jelentése  $-CONR^{60}-$  általános képletű csoport,  $-NHCO-$  vagy  $-CH_2NH-$  képletű csoport, ahol  $R^{60}$  jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, akkor

E jelentése (b) általános képletű csoport;



(b)



$R^{61}$  jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport,  
vagy

$R^{61}$  és  $R^{60}$  együtt egy -K- csoportot képez, ahol

K jelentése  $-(CR^{65}R^{66})_m-$  általános képletű csoport,  
ahol

m értéke 2, 3 vagy 4, valamint

$R^{65}$  és  $R^{66}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport,  
vagy

K jelentése  $-(CR^{65}R^{66})_n-L-$  általános képletű csoport,  
ahol

n értéke 0, 1, 2 vagy 3, és

L jelentése oxigén-, kénatom vagy  $-CR^{65}=CR^{66}-$   
általános képletű csoport;

$R^{62}$  jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

$R^{63}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

J jelentése oxigénatom,  $-CR^{67}R^{68}-$  vagy  $-NR^{69}-$  általános képletű csoport, ahol

$R^{67}$ ,  $R^{68}$  és  $R^{69}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy

$-S(O)_m-$  általános képletű csoport, ahol

m értéke 0, 1 vagy 2;

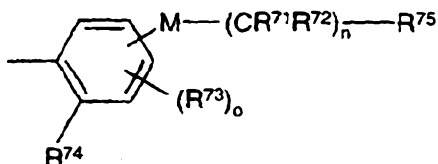
k értéke 1, 2 vagy 3; és

l értéke 1, 2 vagy 3;

amennyiben Ar jelentése (i), (ii) vagy (iii) általános képletű csoport, és A jelentése  $-CONR^{70}-$  általános képletű csoport,

-NHCO-, -NHCH<sub>2</sub>- vagy -CH<sub>2</sub>NH- képletű csoport, ahol R<sup>70</sup> jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, akkor

E jelentése (c) általános képletű csoport;



(c)

M jelentése oxigénatom, -S(O)<sub>p</sub>- általános képletű csoport, ahol

p értéke 0, 1 vagy 2,

-CR<sup>76</sup>=CR<sup>77</sup>- vagy -CR<sup>76</sup>R<sup>77</sup>- általános képletű csoport, ahol

R<sup>76</sup> és R<sup>77</sup> jelentése egymástól függetlenül hidrogén-

atom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy

-NR<sup>78</sup>- általános képletű csoport, amelyben

R<sup>78</sup> jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport;

R<sup>71</sup> és R<sup>72</sup> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy

1-6 szénatomos alkilcsoport;

R<sup>73</sup> jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport,

-CO<sub>2</sub>R<sup>79</sup>, -NHCO<sub>2</sub>R<sup>80</sup> általános képletű csoport, hidroxicsop-

port, 1-6 szénatomos alcoxics csoport vagy halogénatom, ahol

R<sup>79</sup> jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos al-

kilcsoport, és

R<sup>80</sup> jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport;

R<sup>74</sup> jelentése hidrogénatom, vagy

R<sup>74</sup> és R<sup>70</sup> együtt egy Q általános képletű csoportot képez, ahol

Q jelentése -CR<sup>81</sup>=CR<sup>82</sup>-, -CR<sup>81</sup>=CR<sup>82</sup>-CR<sup>81</sup>R<sup>82</sup>- vagy

-(CR<sup>81</sup>R<sup>82</sup>)<sub>q</sub>- általános képletű csoport, ahol

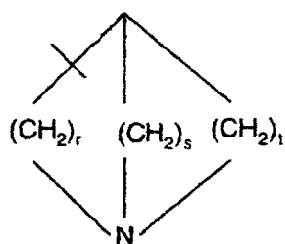
q értéke 2 vagy 3, valamint

$R^{81}$  és  $R^{82}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

n értéke 0, 1, 2 vagy 3;

o értéke 1 vagy 2;

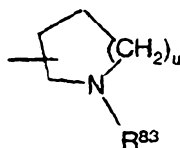
$R^{75}$  jelentése (d) általános képletű csoport;



(d)

r, s és t értéke egymástól függetlenül 1, 2 vagy 3; vagy

$R^{75}$  jelentése (e) általános képletű csoport,



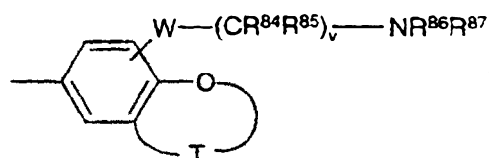
(e)

u értéke 0, 1, 2 vagy 3, és

$R^{83}$  jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

amennyiben Ar jelentése (i), (ii) vagy (iii) általános képletű csoport, és A jelentése -CONH-, -NHCO- vagy -CH<sub>2</sub>NH- képletű csoport, akkor

E jelentése (f) általános képletű csoport;



$R^{84}$  és  $R^{85}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

$R^{86}$  és  $R^{87}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport, aralkilcsoport, vagy azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, egy adott esetben szubsztituált, 5-7 tagú, heteroatomként egy vagy két oxigén- és/vagy nitrogén- és/vagy kénatomot tartalmazó heterociklusos csoportot képez;

T jelentése  $-(CR^{88}R^{89})_w-$  vagy  $-O(CR^{88}R^{89})_x-$  általános képletű csoport, ahol

$R^{88}$  és  $R^{89}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport,

w értéke 2 vagy 3, és

x értéke 1, 2 vagy 3;

v értéke 1, 2, 3 vagy 4; és

W jelentése oxigénatom,  $-S(O)_y-$  általános képletű csoport, ahol

y értéke 0, 1 vagy 2,

$-NR^{90}-$  általános képletű csoport, ahol

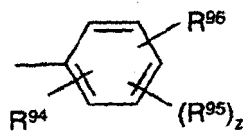
$R^{90}$  jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport; vagy

$-CR^{91}=CR^{92}-$  vagy  $-CR^{91}R^{92}-$  általános képletű csoport, ahol

$R^{91}$  és  $R^{92}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

amennyiben Ar jelentése (i), (ii) vagy (iii) általános képletű csoport, és A jelentése  $-\text{CONR}^{93}-$  általános képletű csoport,  $-\text{NHCO}-$  vagy  $-\text{CH}_2\text{NH}-$  képletű csoport, ahol  $R^{93}$  jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, akkor

E jelentése (g) általános képletű csoport;



(g)

$R^{94}$  jelentése hidrogén-, halogénatom, hidroxicssoport, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy 1-6 szénatomos alkoxicssoport, vagy

$R^{94}$  és  $R^{93}$  együtt egy  $-\text{X}-$  általános képletű csoportot képez, ahol

X jelentése  $-(\text{CR}^{97}\text{R}^{98})_{aa}-$  általános képletű csoport, ahol

aa értéke 2, 3 vagy 4, valamint

$R^{97}$  és  $R^{98}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy

X jelentése  $-(\text{CR}^{97}\text{R}^{98})_{ab}-\text{Y}-$  általános képletű csoport, ahol

ab értéke 0, 1, 2 vagy 3, valamint

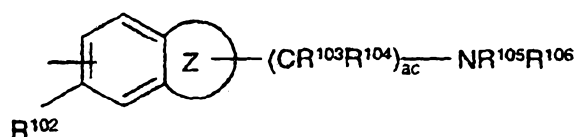
Y jelentése oxigén-, kénatom vagy  $-\text{CR}^{97}=\text{CR}^{98}-$  általános képletű csoport;

$R^{95}$  jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport,  $-\text{CO}_2R^{99}$ ,  $-\text{NHCO}_2R^{100}$  általános képletű csoport, hidroxicssoport, 1-6 szénatomos alkoxicssoport vagy halogénatom, ahol  $R^{99}$  jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, és  $R^{100}$  jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport;

$z$  értéke 1 vagy 2; és

$R^{96}$  jelentése egy adott esetben szubsztituált, telített vagy részlegesen telített, 5-7 tagú, heteroatomként 1-3 oxigén- és/vagy nitrogén- és/vagy kénatomot tartalmazó heterociklusos csoport, vagy adott esetben szubsztituált, nitrogénatomot és további heteroatomként egy oxigén-, nitrogén- vagy kénatomot tartalmazó 6,6 vagy 6,5 biciklusos csoport; amennyiben  $Ar$  jelentése (i), (ii) vagy (iii) általános képletű csoport, és  $A$  jelentése  $-\text{CONR}^{101}-$  általános képletű csoport,  $-\text{NHCO}-$  vagy  $-\text{CH}_2\text{NH}-$  képletű csoport, ahol  $R^{101}$  jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, akkor

$E$  jelentése (h) általános képletű csoport;



(h)

$R^{102}$  jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 1-6 szénatomos alkoxicssoport vagy halogénatom, vagy  $R^{102}$  és  $R^{101}$  együtt egy  $-\text{AA}-$  általános képletű csoportot képez, ahol

$AA$  jelentése  $-(\text{CR}^{107}\text{R}^{108})_{ad}-$  általános képletű cso-

port, ahol

ad értéke 1, 2 vagy 3, valamint

$R^{107}$  és  $R^{108}$  jelentése egymástól függetlenül

hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos al-

kilcsoport, vagy

AA jelentése  $-(CR^{107}=CR^{108})_{ae}-AB-$  általános képletű

csoport, ahol

ae értéke 0, 1 vagy 2, valamint

AB jelentése oxigén-, kénatom,

$-CR^{107}=CR^{108}-$ ,  $-CR^{107}=N-$ ,  $-CR^{102}NR^{108}-$

általános képletű csoport vagy  $-N=N-$

képletű csoport;

$R^{103}$  és  $R^{104}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy  
1-6 szénatomos alkilcsoport;

$R^{105}$  és  $R^{106}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6  
szénatomos alkilcsoport, 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport,  
aralkilcsoport, vagy azzal a nitrogénatommal együtt,  
amelyhez kapcsolódik, egy adott esetben szubsztituált, 5-7  
tagú, heteroatomként egy vagy két oxigén- és/vagy nitro-  
gén- és/vagy kénatomot tartalmazó heterociklusos csoportot  
képez;

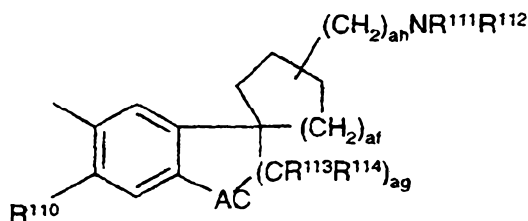
ac értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; és

Z jelentése adott esetben szubsztituált, 5-7 tagú, hetero-  
atomként 1-3 oxigén- és/vagy nitrogén- és/vagy kénatomot  
tartalmazó heterociklusos csoport;

amennyiben Ar jelentése (i), (ii) vagy (iii) általános képletű  
csoport, és A jelentése  $-CONR^{109}-$  általános képletű csoport,

-NHCO- vagy -CH<sub>2</sub>NH- képletű csoport, ahol R<sup>109</sup> jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, akkor

E jelentése (i) általános képletű csoport;



(i)

R<sup>110</sup> jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy

R<sup>110</sup> és R<sup>109</sup> együtt egy -AD- általános képletű csoportot képez, ahol

AD jelentése -(CR<sup>115</sup>R<sup>116</sup>)<sub>ah</sub>- általános képletű csoport, ahol

ah értéke 2, 3 vagy 4, valamint

R<sup>115</sup> és R<sup>116</sup> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy

AD jelentése -(CR<sup>115</sup>R<sup>116</sup>)<sub>ai</sub>-AE- általános képletű csoport, ahol

ai értéke 0, 1, 2 vagy 3, valamint

AD jelentése oxigén-, kénatom vagy -CR<sup>115</sup>=CR<sup>116</sup>- általános képletű csoport;

R<sup>111</sup> és R<sup>112</sup> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport, aralkilcsoport, vagy azzal a nitrogénatommal együtt,

amelyhez kapcsolódik, egy adott esetben szubsztituált, 5-7 tagú, heteroatomként egy vagy két oxigén- és/vagy nitrogén- és/vagy kénatomot tartalmazó heterociklusos csoportot képez;

$R^{113}$  és  $R^{114}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

AC jelentése oxigénatom,  $-CR^{117}R^{118}-$  vagy  $-NR^{119}-$  általános képletű csoport, ahol

$R^{118}$  és  $R^{119}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy  $-S(O)_{aj}-$  általános képletű csoport, ahol

aj értéke 0, 1 vagy 2;

af értéke 1, 2 vagy 3;

ag értéke 1, 2, 3 vagy 4; és

ah értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4 —

vagy gyógyászatilag elfogadható sójának gyógyászatilag hatásos mennyiségét.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy az (I) általános képletű vegyület egy, a következők közül kiválasztott vegyület:

$N\{3-[3-(\text{dimetil-amino})\text{-propoxi}]-4\text{-metoxi-fenil}\}-2'\text{-metil-4}'-(5\text{-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il})-1,1'\text{-bifenil-4-karboxamid};$

$N\{3-[2-(1\text{-piperidil})\text{-etoxi}]-4\text{-metoxi-fenil}\}-2'\text{-metil-4}'-(5\text{-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il})-1,1'\text{-bifenil-4-karboxamid};$

$N\{3-[3-(\text{dimetil-amino})\text{-propil}]-4\text{-metoxi-fenil}\}-2'\text{-metil-4}'-(5\text{-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il})-1,1'\text{-bifenil-4-karboxamid-oxalát};$



*N*-[3-(1-metil-4-piperidil)-4-metoxi-fenil]-2'-metil-4'-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-karboxamid-oxalát;

*N*-{3-[(1-metil-3-piperidil)-metoxi]-fenil}-2'-metil-4'-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-karboxamid-oxalát;

*N*-{7-[2-(dimetil-amino)-etoxi]-2,3-dihidro-5-benzofuranil}-2'-metil-4'-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-karboxamid-oxalát;

5-{{2'-metil-4'-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-il}-karbonil}-3-[2-(dimetil-amino)-etil]-3,6,7,8-tetrahidro-2*H*-furo[2,3-*g*]kinolin-oxalát;

5-{{4-[2-metil-4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil]-benzoil}-amino}spiro[(2,3-dihidrobenzofurán)-3,4'-(1-metil-hexahidroazepin)]-oxalát;

2,3,5,6,7,8-hexahidro-1'-metil-5-{{2'-metil-4'-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-il}-karbonil}-furo[2,3-*g*]kinolin-3-spiro-4'-piperidin-oxalát;

6,7,8,9-tetrahidro-1'-metil-5-{{2'-metil-4'-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-il}-karbonil}spiro{2*H*-furo[2,3-*h*][1]benzazepin-3-(5*H*),4'-piperidin};

2,3,5,6,7,8-hexahidro-5-{{4'-[5-(hidroxi-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2'-metil-1,1'-bifenil-4-il}-karbonil}-1'-metil-spiro(furo[2,3-*g*]kinolin-3,4'-piperidin)-hidroklorid;

4'-(dimetil-amino)-5-{{4'-[5-(hidroxi-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2'-metil-1,1'-bifenil-4-il}-karbonil}-2,3,6,7-tetrahidro-spiro(furo[2,3-*f*]indol-3,1'-ciklohexán)-hidroklorid;

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-1,1'-



-bifenil-3-karboxamid;

*N*-{3-[3-(dimetil-amino)-propoksi]-fenil}-1,1'-bifenil-4-  
-karboxamid;

*N*-{4-[3-(dimetil-amino)-propoksi]-fenil}-1,1'-bifenil-4-  
-karboxamid;

*N*-{3-[2-(dimetil-amino)-etoksi]-4-metoksi-fenil}-1,1'-  
-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[2-(1-piperidil)-etoksi]-4-metoksi-fenil}-1,1'-bifenil-  
-4-karboxamid;

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoksi]-2-metil-fenil}-2'-  
-metil-4'-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-  
-karboxamid;

*N*-{3-[2-(dipropil-amino)-etoksi]-4-metoksi-fenil}-1,1'-  
-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoksi]-4-metil-fenil}-1,1'-  
-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoksi]-4-etil-fenil}-1,1'-  
-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoksi]-4-[(metoksi-karbonil)-  
-amino]-fenil}-1,1'-bifenil-4-karboxamid;

*N*-(1,1'-bifenil-4-il)-3-[2-(diizopropil-amino)-etoksi]-4-  
-metoksi-benzamid;

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoksi]-4-(etoksi-karbonil)-  
-fenil}-1,1'-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{4-[2-(diizopropil-amino)-etoksi]-3-metoksi-fenil}-1,1'-  
-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{2-[2-(diizopropil-amino)-etoksi]-4-metoksi-fenil}-1,1'-



-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-fenil}-1,1'-bifenil-4-  
-karboxamid;

*N*-{4-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-2-fluor-fenil}-1,1'-  
-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{4-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-fenil}-1,1'-bifenil-4-  
-karboxamid;

*N*-{2-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-fenil}-1,1'-bifenil-4-  
-karboxamid;

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-4-bróm-  
-benzamid;

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-4-  
-izopropil-benzamid;

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-4-  
-ciklohexil-benzamid;

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-3,4-  
-diklór-benzamid;

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-3,5-  
-diklór-benzamid;

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-4-  
-nitro-benzamid;

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-3-jód-  
-benzamid;

*N*-{4-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-fenil}-3-jód-benzamid;

*N*-{4-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-fenil}-3-bróm-benzamid;

*N*-{4-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-fenil}-4-ciklohexil-  
-benzamid;



*N*-{4-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-4-  
-ciklohexil-benzamid;

*N*-{3-[2-(dietyl-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-4'-etil-  
1,1'-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-fenil}-4'-etil-1,1'-  
-bifenil-4-karboxamid; és

*N*-{3-[2-(dimetil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-3'-metoxi-  
-1,1'-bifenil-4-karboxamid;

ahol a legelőnyösebb találmány szerinti vegyületek közé az  
alábbi származékok tartoznak:

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-fenil}-2'-metil-4'-(5-  
-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-2'-  
-metil-4'-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-  
-karboxamid;

5-[[4-[2-metil-4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil]-  
-benzoi]-amino]spiro[(2,3-dihidrobenezofurán)-3,4'-(1-metil-  
-piperidin)]-oxalát;

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-1,1'-  
-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-2'-  
-metil-1,1'-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-fenil}-2'-metil-4'-(5-  
-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[2-(*N*-ciklohexil-*N*-izopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-  
-fenil}-1,1'-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[2-(*cisz*-2,6-dimetil-1-piperidinil)-etoxi]-4-metoxi-



-fenil}-1,1'-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[2-(*N*-etil-*N*-izopropil-amino)-etoksi]-4-metoksi-fenil}-  
-1,1'-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[2-(2,5-dimetil-1-pirrolidinil)-etoksi]-4-metoksi-  
-fenil}-1,1'-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[2-(2,2,6,6-tetrametil-1-piperidil)-etoksi]-4-metoksi-  
-fenil}-1,1'-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[2-(*N*-terc-butil-*N*-izopropil-amino)-etoksi]-4-metoksi-  
-fenil}-1,1'-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[3-(diizopropil-amino)-propoksi]-4-metoksi-fenil}-1,1'-  
-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[3-(diizopropil-amino)-propil]-4-metoksi-fenil}-1,1'-  
-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoksi]-4-jód-fenil}-1,1'-  
-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoksi]-4-metoksi-fenil}-4-  
-(amino-metil)-1,1'-bifenil-dihidroklorid;

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoksi]-4-metoksi-fenil}-4'-  
-ciano-1,1'-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoksi]-4-metoksi-fenil}-4'-  
-ciano-2'-metil-1,1'-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoksi]-4-metoksi-fenil}-2-  
-naftalinkarboxamid;

*N*-{1'-metilspiro[benzofurán-3(2*H*),4'-piperidin]-5-il}-  
-1,1'-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[2-(*N*-izopropil-*N*-metil-amino)-etoksi]-4-metoksi-  
-fenil}-1,1'-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-4-jód-  
-benzamid;

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-4-  
-ciklohexil-benzamid;

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-4'-  
-etil-1,1'-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-3'-  
-metoxi-1,1'-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-4'-  
-acetil-1,1'-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[2-(dietil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-3'-metoxi-  
-1,1'-bifenil-4-karboxamid; és

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-3'-  
-hidroxi-1,1'-bifenil-4-karboxamid;

azzal a megkötéssel, hogy a következő vegyületek a találmány  
oltalmi köréből ki vannak zárva:

*N*-{3-[2-(dimetil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-2'-metil-  
-4'-[5-(dimetil-amino)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,1'-bifenil-4-  
-karboxamid;

*N*-{3-[(1-metil-2-azetidinil)-metoxi]-4-metoxi-fenil}-2'-  
-metil-4'-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-  
-karboxamid;

1-[[2'-metil-(1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-il]-  
-karbonil]-7-[2-(dimetil-amino)-etoxi]-6-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-  
-kinolin;

5-[[2'-metil-4'-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1'-  
-bifenil-4-il]-karbonil]-2,3,6,7-tetrahidro-1'-metil-

-furo[2,3-*f*]indol-3-spiro-3'-piperidin-oxalát;

5-{[4'-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-il]-  
-karbonil}-1'-metil-2,3,6,7-tetrahidrofuro[2,3-*f*]indol-3-spiro-  
-4'-piperidin;

1'-etil-5-{[2'-metil-4'-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-  
-1,1'-bifenil-4-il]-karbonil}-2,3,6,7-  
-tetrahidrospirofuro[2,3-*f*]indol-3,4'-piperidin;

*N*-{2-[2-(dimetil-amino)-etoxi]-fenil}-1,1'-bifenil-4-  
-karboxamid;

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-  
-benzamid;

*N*-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-4'-  
-acetil-1,1'-bifenil-2-karboxamid;

*N*-{3-[2-(dietil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-4-metoxi-  
-benzamid;

*N*-{3-[2-(dietil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-4-nitro-  
-benzamid;

*N*-{3-[2-(dietil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-4-nitro-  
-benzamid;

*N*-{3-[2-(dimetil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-4-nitro-  
-benzamid;

*N*-{3-[(dimetil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-1,1'-bifenil-  
-4-karboxamid;

*N*-{3-[2-(dimetil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-4'-  
-klór-1,1'-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[2-(dietil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-4'-hidroxi-  
-1,1'-bifenil-4-karboxamid;



*N*-{3-[2-(dietyl-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-4'-acetil-  
-1,1'-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[2-(dimetil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-4'-acetil-  
-1,1'-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[2-(dimetil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-3'-klór-  
-1,1'-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[2-(dietyl-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-3'-nitro-  
-1,1'-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[2-(dimetil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-3'-nitro-  
-1,1'-bifenil-4-karboxamid;

*N*-{3-[2-(dietyl-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-4-jód-  
-benzamid;

*N*-{4-[2-(dietyl-amino)-etoxi]-fenil}-4-jód-benzamid;

*N*-{2-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-fenil}-4-jód-benzamid;

*N*-{4-[2-(dietyl-amino)-etoxi]-fenil}-3-jód-benzamid;

*N*-{2-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-fenil}-3-jód-benzamid;

*N*-{2-[2-(dietyl-amino)-etoxi]-fenil}-3-jód-benzamid;

*N*-{3-[2-(dietyl-amino)-etoxi]-fenil}-4-bróm-benzamid;

*N*-{2-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-fenil}-4-bróm-benzamid;

*N*-{2-[2-(dietyl-amino)-etoxi]-fenil}-4-bróm-benzamid;

*N*-{4-[2-(dietyl-amino)-etoxi]-fenil}-3-bróm-benzamid;

*N*-{2-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-fenil}-3-bróm-benzamid;

*N*-{2-[2-(dietyl-amino)-etoxi]-fenil}-3-bróm-benzamid;

*N*-{3-[2-(dietyl-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-4-(dimetil-  
-amino)-benzamid;

*N*-{4-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-fenil}-4-(dimetil-  
-amino)-benzamid;

*N*-{4-[2-(diethyl-amino)-etoxi]-fenil}-4-(dimetil-amino)-  
-benzamid;

*N*-{2-[2-(diisopropil-amino)-etoxi]-fenil}-4-(dimetil-  
-amino)-benzamid;

*N*-{2-[2-(diethyl-amino)-etoxi]-fenil}-4-(dimetil-amino)-  
-benzamid;

*N*-{4-[2-(diethyl-amino)-etoxi]-fenil}-4-izopropil-benzamid;

*N*-{2-[2-(diisopropil-amino)-etoxi]-fenil}-4-izopropil-  
-benzamid;

*N*-{2-[2-(diethyl-amino)-etoxi]-fenil}-4-izopropil-benzamid;

*N*-{3-[2-(diethyl-amino)-etoxi]-fenil}-4-  
-ciklohexil-benzamid;

*N*-{2-[2-(diisopropil-amino)-etoxi]-fenil}-4-ciklohexil-  
-benzamid;

*N*-{2-[2-(diethyl-amino)-etoxi]-fenil}-4-  
-ciklohexil-benzamid;

*N*-{2-[2-(diisopropil-amino)-etoxi]-fenil}-4'-etil-1,1'-  
-bifenil-4-karboxamid; és

*N*-{2-[2-(diethyl-amino)-etoxi]-fenil}-4'-etil-1,1'-bifenil-  
-4-karboxamid.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, **azzal jelle-  
mezve**, hogy a betegség a következők egyike: COPD, asztma és  
atópiás rendellenességek (például atopiás dermatitis és allergi-  
ák), rheumatoid arthritis, sarcoidosis és egyéb fibrotikus be-  
tegségek, atherosclerosis, psoriasis, autoimmun betegségek,  
például sclerosis multiplex, gyulladáshoz vezető bélbetegség és HIV-  
fertőzés.

4. Az alábbi vegyületek egyike:

N-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-1,1'-  
-bifenil-4-karboxamid;

N-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-2'-  
-metil-1,1'-bifenil-4-karboxamid;

N-{3-[2-(diizopropil-amino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-2'-  
-naftalinkarboxamid;

N-{2-[(dimetil-amino)-metil]-1,4-benzodioxán-7-il}-2'-  
-metil-4'-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-  
-karboxamid; vagy

N-{2-[(dimetil-amino)-metil]-1,4-benzodioxán-6-il}-2'-  
-metil-4'-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-  
-karboxamid.

A meghatalmazott:

Vezesi Katalin  
szabóalmi ügyvéd  
az S. P. Á. K. Nemzeti  
Szabadalmi Iroda tagja  
1011 Budapest, Andrássy út 113.  
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323

Alvók a szoborban

Szabó