

**Asztma, allergia és gyulladásos rendellenességek kezelésé-
re szolgáló vegyületek**, ezeket tartalmazó
gyógyszerkészítmények és alkalmazásuk

K I V O N A T

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

(I) általános képletű

A találmány tárgya 1,4-szubsztituált piperazinok, 1,4-szubsztituált piperidinek és 1-szubsztituált 4-alkilidenil-piperidinek. A találmány szerinti vegyületek kettős hatású molekulák, amelyek leukotrién gátló és antihisztaminergias hatással egyaránt rendelkeznek. A vegyületek hisztamin és/vagy leukotrién komponens jelenlétével összefüggő állapotok kezelésére alkalmasak, amelyek lehetnek asztma, szezonális és évenként előforduló allergiás nátha, melléküreg-gyulladás, kötőhártya-gyulladás, ételallergia, makrélamérgezés, pikkelysömör, csalánkiütés, viszketegség, ekcéma, reumatoid artritisz, gyulladásos bélbetegség, krónikus elzáródásos tüdőbetegség, trombozisos betegség és középfülgyulladás. A találmány kiterjed az (I) általános képletű vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre és azok alkalmazására is.

Az (I) általános képletben

X és X' jelentése egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, alkoxi-, trifluor-metil- vagy $-(Y')_m-W'$ csoport;

G és G' együtt képezhet HC-N , HC-CH vagy C=C képletű csoportot;

D jelentése $-\text{CH}=\text{}$ vagy $=\text{N}-$;

R¹ és R² jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy együtt $-(\text{CH}_2)_n-$, ahol

n értéke 0, 1, 2 vagy 3;

m és m' értéke egymástól függetlenül 0 vagy 1;

P 0 2 0 0 6 1 3



Képviselő:

Danubia Szabadalmi és

Védjegy Iroda Kft.

Budapest

A2

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Asztma, allergia és gyulladásos rendellenességek kezelésére szolgáló vegyületek

A találmány 1,4-szubsztituált piperazinokra, 1,4-szubsztituált piperidinekre és 1-szubsztituált 4-alkilidenil-piperidinekre vonatkozik.

A leukotriének hatásos lokális mediátorok, amelyek fő szerepet játszanak a gyulladásos és allergiás reakciókban, ideértve az artritist, asztmát, pikkelysömört és trombózisos betegséget. A leukotriének egyenes láncú eikozanoidok, amelyek arachidonsav lipoxigenázok által történő oxidálásával jönnek létre. Az arachidonsavat az 5-lipoxigenáz oxidálja, majd átalakítja A4, B4, C4, D4 vagy E4 leukotriénekké. A 15-lipoxigenáz felelős az arachidonsav különböző, biológiailag aktív metabolitokká alakításáért, ideértve a 15-hidroxi-5,8,11,13-eikozatetraénsavat (15-HETE). Mind a két mediátor részt vesz a légutak patogenezisében és különböző allergiás betegségekben, mint például asztmában, azáltal, hogy hörgőszűkületet, nyálkahártya kiválasztást és eozinofil migrációt idéz elő. Egy vagy több ilyen leukotrién elegyéről ismeretes, hogy hatásos hörgőszűkítő. Így a leukotriének fontos szerepet játszanak az asztma patológiájában. A leukotriének asztmában betöltött szerepének komoly bizonyítékát szolgáltatotta több döntő fontosságú

Aktaszám: 95404-1619 KY/hzs



melyek során orálisan adagolt 5-lipoxigenázzal, azaz 5-LO inhibitorokkal (vagy LTD4 receptor antagonistákkal) az asztmás pácienseknél világos gyógyhatást értek el. Ezek a hasznos hatások magukban foglalják a klasszikus asztma-terápia, pl. béta agonisták és kortikoszteroidok alkalmazásának csökkentését.

Ismeretes az irodalomból, hogy bizonyos hidroxikarbamid- és hidroxiamid-szubsztituált aromás vegyületek 5-LO inhibitorként hathatnak. Így például a WO 92/09567 és WO 92/09566 sz. nemzetközi közzétételi irat az N-hidroxikarbamid és hidroxaminsav vegyületek széles skáláját írja le, mint lipoxigenáz enzim inhibitorokat.

A hisztaminról megállapították, hogy szerepet játszik általában a gyulladásban. Az antihisztaminok ismeretesek, mint leginkább allergia-szabályzó szerek. Ezen kívül feltételezik, hogy az asztmában is szerepet játszik a hisztamin. Így például a hisztaminról és a ciszteinil-leukotriénekről (cLT) ismeretes, hogy a légutak tónusának kulcs mediátorai. Klinikai vizsgálatok azt mutatták, hogy egy cLT receptor antagonista és egy antihisztamin kombinációjának adagolásával 12 asztmás páciens esetében a korai asztmatikus reakció (EAR) és a késői asztmatikus reakció (LAR) nagyobb mértékben csökkent, mint ha csak önmagában az egyik szert alkalmaznák (A. Roquet és tsai, *Am. J. Respir Crit. Care Med.*, 155, 1856 (1997)). Ezt azt mutatja, hogy a hisztamin az asztmában szerepet játszik.

Jól ismert, hogy bizonyos [bisz(szubsztituált és/vagy szubsztituálatlan aril)-metil- és metilén]-1-piperidil-vegyületek antihisztaminergiás hatást mutatnak, és számos ilyen publikáció is létezik erről. Így például Yanni és tsai a 4 810 713 és



4 950 674 sz. USA szabadalmi leírásban leírnak [[bisz(aril)metil- vagy metilén]-1-piperidinil]-alkoxi-aril- és -heteroaril-vegyületeket allergiás jelenségek, pl. asztma és nátha kezelésére. Teng és tsai az 5 070 087 sz. USA szabadalmi leírásban [bisz(aril)metil- és metilén]-N-[(fenoxi és feniltio)alkil]-piperidineket ismertetnek a hisztamin allergiában kifejtett hatásának kiszámítására.

Antiasztmatikumként és antiallergiás szerként leukotrién felszabadulás gátlására más vegyületeket is ajánlottak, [bisz(aril)-metil]-piperazin-1-il-vegyületeket pl. a JP 97077754 sz. japán szabadalmi leírásban. A 4 525 358 sz. USA szabadalmi leírás 2-[4-(difenil-metil)-1-piperazinil]-ecetsavat és amidjait írja le antiallergiás, görcsoldó és antihisztamin szerként. A JP 7138230 sz. japán szabadalmi leírásban 4-aralkil-1-piperazinil-telített karbonsav-származékok szerepelnek, mint hasznos antiallergiás szerek pl. asztma és nátha kezelésére. A WO 97/23466 sz. nemzetközi közzétételi iratban fájdalomcsillapító hatású N-diaril-metil-piperazinok előállítása szerepel.

Az irodalomban azonban nem található 5-LO és 15-LO gátló hidroxi-karbamid-csoport kombinációja, amely a [bisz-(szubsztituált és/vagy szubsztituálatlan aril)-metil- és metilén]-1-piperidinil- vagy -1-piperazinil-csoportok antihisztaminergias tulajdonságait egyetlen egységben kombinálná, és így kettős funkciójú vegyületet kapnánk, mint antihisztaminergias és 5-LO/15-LO inhibitort.

A jelen találmány tárgya tehát kettős tulajdonságú új vegyületek, melyek mindegyike lipoxigenáz gátló tulajdonságokkal rendelkezik, valamint antihisztaminergias tulajdonságokat mu-



tat. Egy előnyös változat szerint a találmány szerinti új vegyületek mindegyike egyaránt működik 5-LO és/vagy 15-LO inhibitorként és hisztamin H1 receptor antagonistaként.

A találmány szerinti vegyületekkel olyan állapotok kezelhetők, amelyeknél valószínűleg egy hisztamin és/vagy leukotrién komponens van jelen. Ilyen állapotok előnyösen az asztma, a szezonális és éves allergiás nátha, melléküreggyulladás, kötőhártya-gyulladás, ételallergia, makrélamérgezés, pikkelysömör, csalánkiütés, viszketegség, ekcéma, reumatoid artritisz, gyulladásos bélbetegség, krónikus elzáródásos tüdőbetegség, trombózisos betegség és középfülgyulladás. A találmány tehát kiterjed a találmány szerinti vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményekre és a vegyületek alkalmazására gyógyszerkészítmény előállítására, amellyel asztma és nátha kezelhető.

Az itt leírt vegyületeket kutatási eszközként is alkalmazhatjuk biológiai pályák tanulmányozására, ideértve a leukotriéneket és hisztamint, különösen annak kimutatására, hogy a hisztamin a hörgőszűkületben szerepet játszik.

Az 1. ábra az (1) képletű vegyület szintézisét, a 2. ábra a (12) képletű vegyület szintézisét, a 3. ábra a (17) képletű vegyület szintézisét, a 4. ábra a (35) és (36) képletű vegyület szintézisét, az 5. ábra a (37) képletű vegyület szintézisét, a 6. ábra (80) képletű vegyület szintézisét, a 7. ábra a (32) képletű vegyület szintézisét, a 8. ábra a (46) képletű vegyület szintézisét, és a 9. ábra pedig a (27) képletű vegyület szintézisét mutatja.



A találmány szerinti vegyületekhez tartoznak a vegyületek geometriai izomerjei, enantiomerjei, diaszteromerjei, racemátjai és gyógyászatilag elfogadható sói is.

Az (I) általános képletben

X és X' jelentése egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, alkoxi-, trifluor-metil- vagy $-(Y')_m-W'$ csoport;

G és G' együtt képezhet $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{HC} \\ \diagdown \end{array} - \begin{array}{c} \diagdown \\ \text{N} \\ \diagup \end{array}$, $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{HC} \\ \diagdown \end{array} - \begin{array}{c} \diagup \\ \text{CH} \\ \diagdown \end{array}$ vagy $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array} = \begin{array}{c} \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \end{array}$ képletű csoportot;

D jelentése $-\text{CH}=\text{}$ vagy $=\text{N}-$;

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy együtt $-(\text{CH}_2)_n-$, ahol n értéke 0, 1, 2 vagy 3;

m és m' értéke egymástól függetlenül 0 vagy 1;

Y és Y' jelentése $-\text{L}^1-$ vagy $-\text{L}^2-\text{V}(\text{Z})_t-\text{L}^3-$, ahol t értéke 0 vagy 1;

L^1 jelentése alkilén-, alkenilén-, alkinilénecsoprot, vagy az egyik fenti csoportban egy vagy több metilénecsoprotot a következő csoport helyettesíthet: $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{N}(\text{Q})-$ vagy $-\text{N}(\text{R}^3)-$;

L^2 jelentése

(a) alkilén-, alkenilén-, alkinilénecsoprot vagy az egyikben egy vagy több metilénecsoprotot a következő csoport helyettesíthet: $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{Q}')-$ vagy $-\text{N}(\text{R}^4)-$, vagy

(b) $-\text{L}^4-\text{C}(\text{O})-$, $\text{N}(\text{Q}')-$ vagy $\text{L}^4(\text{Q}')-$, vagy

(c) vegyértékvonal;

L^3 jelentése



- (a) alkilén-, alkenilén-, alkiniléncsoport vagy a fenti csoportok egyikében egy vagy több metiléncsoportot a következő csoport helyettesíthet: -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(Q'')- vagy -N(R⁵)-, vagy
- (b) vegyértékvonal,

L⁴ jelentése

- (a) alkilén-, alkenilén-, alkiniléncsoport vagy a fenti csoportok egyikében egy vagy több metiléncsoportot a következő csoport helyettesítheti: -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(Q'')- vagy -N(R⁵)-, vagy
- (b) vegyértékvonal;

V jelentése

- (a) kétértékű arén-, kétértékű heteroarén- vagy kétértékű telített heterociklusos csoport, ha t = 0, vagy
- (b) háromértékű arén- vagy háromértékű heteroarén-csoport, ha t = 1;

Q, Q' és Q'' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, -AC(O)OR⁶ vagy -AC(O)NR⁶R⁷;

W és W' jelentése egymástól függetlenül -N(OM)C(O)N(R⁸)R⁹, -N(R⁸)C(O)N(OM)R⁹, -N(OM)C(O)R⁸, -C(O)NR⁸R⁹ vagy -C(O)OR⁸, feltéve, hogy W és W' közül legalább az egyik N(OM)C(O)N(R⁸)R⁹, -N(R⁸)C(O)N(OM)R⁹ vagy -N(OM)C(O)R⁸;

Z jelentése A''N(OM')C(O)N(R¹⁰)R¹¹, -A''N(R¹⁰)C(O)N(OM')R¹¹, -A''N(OM')C(O)R¹¹, -A'C(O)N(OM')R¹¹, -A'C(O)NR¹⁰R¹¹, -A'C(O)OR¹⁰, halogénatom, CH₃, NR³R⁴, NR³C(O)R⁴, NO₂, CN, CF₃, S(O)₂NR³R⁴, S(O)₂R³, SR³ vagy S(O)R³;



A, A' és A'' jelentése egymástól függetlenül vegyértékvonal, alkilén-, alkenilén-, alkinilén-, iloalkil-aril-, iloaryl-alkil- vagy diiloalkil-arén-csoport, ahol a fentiek közül az egyikben egy vagy több metilén-csoportot helyettesíthet a következő csoportok egyike: -O-, -NH-, -S-, -S(O)- vagy -S(O)₂-, és/vagy egy vagy több metilidén-csoportot =N- helyettesít;

M és M' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, gyógyászatilag elfogadható kation vagy metabolikusan hasítható csoport; és

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ és R¹¹ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, aril-, aril-alkil-, alkil-aril-, alkil-aril-alkil-csoport, vagy a fentiek közül egy vagy több metilén-csoportot -O-, -NH-, -S-, -S(O)- vagy -S(O)₂- csoport helyettesíthet, és/vagy egy vagy több metilidén-csoportot =N- helyettesíthet;

feltéve, hogy a kénatomhoz kötődő oxigénatomokon kívül az -S(O)- és -S(O)₂- csoportban, ha egy vagy több metilén-csoportot -O-, -NH-, -S- vagy -S(O)₂- helyettesít, és ha egy vagy több metilidén-csoportot =N- helyettesít, akkor az ilyen helyettesítés eredménye nem lehet egymáshoz kovalens kötéssel kapcsolódó két heteroatom;

és továbbá azzal a megkötéssel, hogy ha m = 0, W nem jelenthet -C(O)NR⁸R⁹ vagy -C(O)OR⁸ csoportot,

és továbbá azzal a megkötéssel, hogy az -AC(O)OR⁶ szubsztituensben R⁶ nem jelenthet hidrogénatomot, ha A vegyértékvonal.



Előnyösek az (I') általános képletű vegyületek, geometriai izomerjei, enantiomerjei, diasztereomerjei és gyógyászatilag elfogadható sói, ahol az egyes csoportok jelentése a fenti, az- zal a kivétellel, hogy

X és X' egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, alkoxi- vagy trifluor-metil-csoport, és

W jelentése $-N(OM)C(O)N(R^8)R^9$, $-N(R^8)C(O)N(OM)R^9$ vagy $-N(OM)C(O)R^8$.

Egy másik előnyös változat szerint a találmány szerinti ve- gyületek az (I'') általános képlettel jellemezhetők, ide tartoznak ezek geometriai izomerjei, enantiomerjei, diasztereomerjei és gyógyászatilag elfogadható sói, ahol az egyes szubsztituensek jelentése a fenti.

Egy másik változat szerint az (I) általános képletű vegyü- letek előnyös változatát képezik a (II) és (III) általános képletű vegyületek, geometriai izomerjei, enantiomerjei, diasztereo- merjei és gyógyászatilag elfogadható sói, ahol a szubszti- tuensek jelentése a fenti.

Még előnyösebb (II) és (III) általános képletű vegyületek, geometriai izomerjei, enantiomerjei, diasztereomerjei és gyó- gyászatilag elfogadható sói, ahol a szubsztituensek jelentése a fenti, azzal a kivétellel, hogy

1. X jelentése klóratom, X' hidrogénatom, $m = 1$, W jelenté- se $-N(OH)C(O)NH_2$;

2. X jelentése klóratom, X' jelentése hidrogénatom, m érté- ke 1, Y jelentése $-L^1-$, ahol L^1 jelentése alkinilén-, iloalkoxi- vagy iloalkoxi-alkil-csoport;



3. X jelentése klóratom, X' jelentése hidrogénatom, m értéke 1, Y jelentése $-L^2-V(Z)_t-L^3-$, t értéke 0, V jelentése 1,4-fenilén- vagy 1,3-fenilén-csoport, L^2 jelentése iloalkoxi- és L^3 jelentése alkilén-, alkenilén- vagy alkiniléncsoport;

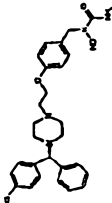
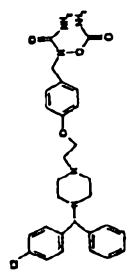
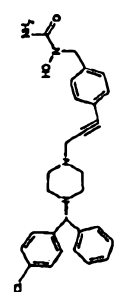
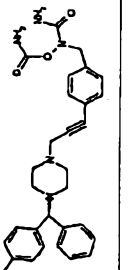
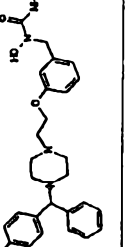
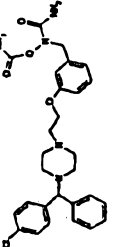
4. X jelentése klóratom, X' hidrogénatom, m értéke 1, Y jelentése $-L^2-V(Z)_t-L^3$, ahol $t = 0$, $V = 2,5$ -furalén-csoport, L^2 jelentése alkiléncsoport és L^3 jelentése alkilén-, alkenilén- vagy alkiniléncsoport, vagy

5. X jelentése klóratom, X' jelentése hidrogénatom, m értéke 1, Y jelentése $-L^2-V(Z)_t-L^3-$, ahol $t = 1$, L^2 jelentése iloalkoxics csoport, V jelentése háromértékű heteroaréncsoport, Z jelentése $-A'C(O)NR^{10}R^{11}$ vagy $-A'C(O)OR^{10}$ és W jelentése $-N(OH)C(O)NH_2$;

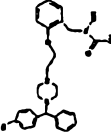
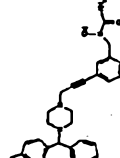
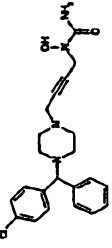
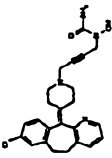
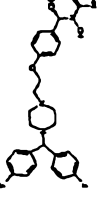
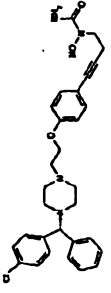
6. X és X' jelentése fluoratom, m értéke 1, Y jelentése $-L^2-V(Z)_t-L^3-$, ahol $t = 0$, V jelentése 1,4-fenilén- vagy 1,3-fenilén-csoport, L^2 jelentése iloalkoxics csoport és L^3 jelentése alkilén-, alkenilén- vagy alkiniléncsoport.

Az I. táblázatban a következő találmány szerinti vegyületeket nevezzük meg:

I. táblázat

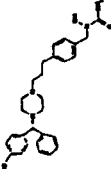
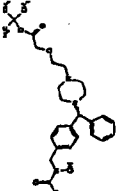
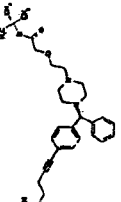
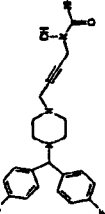
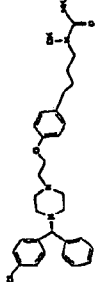
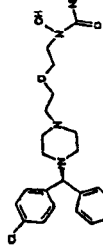
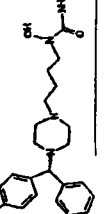
Vegyület- szám	Szerkezet	Sztereo- kémia	Só	Olvadás- pont	MS OBS tömeg	LOGP	Név
1		királis R				3,07	N-{{4-(2-{{4-[(1R)-(4-klor-fenil)-fenil- metil]-piperazinil}-etoxi)-fenil]-metil}- amino-N-hidroxi-amid
2		királis R				2,72	N-{{4-(2-{{4-[(1R)-(4-klor-fenil)-fenil- metil]-piperazinil}-etoxi)-fenil]-metil}- amino-karbonil-amino-aminooát
3		királis R				3,62	N-{{4-(3-{{4-[(1R)-(4-klor-fenil)-fenil- metil]-piperazinil}-prop-1-inil)-fenil]- metil}-amino-N-hidroxi-amid
4		királis R				3,27	N-{{4-(3-{{4-[(1R)-(4-klor-fenil)-fenil- metil]-piperazinil}-prop-1-inil)-fenil]- metil}-amino-karbonil-amino-aminooát
5		királis R				3,18	N-{{3-(2-{{4-[(1R)-(4-klor-fenil)-fenil- metil]-piperazinil}-etoxi)-fenil]-metil}- amino-N-hidroxi-amid
6		királis R				2,82	N-{{3-(2-{{4-[(1R)-(4-klor-fenil)-fenil- metil]-piperazinil}-etoxi)-fenil]-metil}- amino-karbonil-amino-aminooát

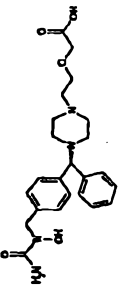
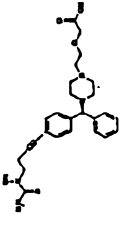
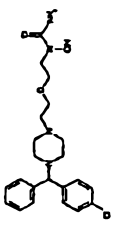
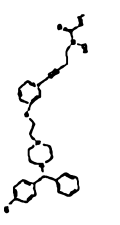
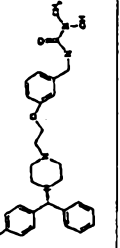
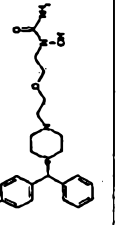


Vegyület- szám	Szerkezet	Sztereo- kémia	Só	Olvadás- pont	MS OBS tömeg	LOGP	Név
7		királis R				3,08	N-{2-[2-(4-[(1R)-(4-klór-fenil)-fenil-metil]-piperazinil)-etoxi]-fenil]-metil}-amino-N-hidroxi-amid
8		királis R				3,62	N-{3-[3-(4-[(1R)-(4-klór-fenil)-fenil-metil]-piperazinil)-prop-1-inil]-fenil]-metil}-amino-N-hidroxi-amid
9		királis R				1,76	N-(4-[(1R)-(4-klór-fenil)-fenil-metil]-piperazinil)-but-2-inil)-amino-N-hidroxi-amid
10						3,65	amino-N-(4-[4-(8-klór-(5,6-dihidro-benzof[piridino[2,3-b][7]annulén-11-ilidén))-piperidil]-but-2-inil]-N-hidroxi-amid
11		racemát				3,18	amino-N-[4-(2-[4-[bis(4-fluor-fenil)-metil]-piperazinil)-etoxi]-fenil]-etil)-N-hidroxi-amid
12		királis R			533,3	4,19	N-(4-[4-(2-[4-[(1R)-(4-klór-fenil)-fenil-metil]-piperazinil)-etoxi]-fenil]-but-3-inil)-amino-N-hidroxi-amid

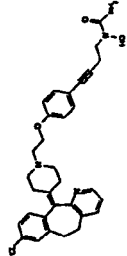
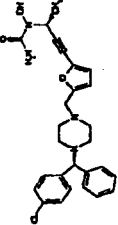
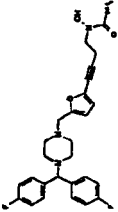
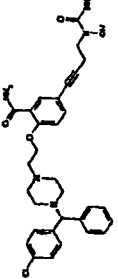
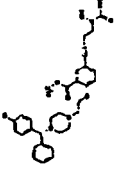
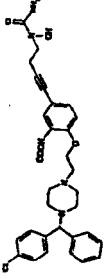




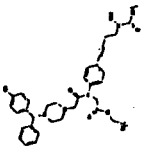
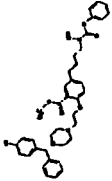
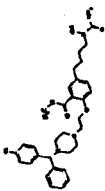
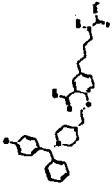
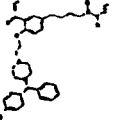
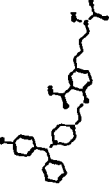
Vegyület-szám	Szerkezet	Sztereo-kémia	Só	Olvadáspont	MS OBS tömeg	LOGP	Név
13		királis R				3,98	N-([4-(3-{4-[(1R)-(4-klor-fenil)-fenil-metil]-piperazinil]-propil}-fenil)-metil]-amino-N-hidroxi-amid
14		racemát				1,65	tert-butil-2-{2-[4-({4-[(amino-hidroxi-karbonil-amino)-metil]-fenil)-fenil-metil]-piperazinil]-etoxi}-acetát
15		racemát				2,77	tert-butil-2-{2-[4-({4-[(amino-hidroxi-karbonil-amino)-but-1-inil]-fenil)-metil]-piperazinil]-etoxi}-acetát
16						1,33	amino-N-(4-{4-[bis(4-fluor-fenil)-metil]-piperazinil}-but-2-inil)-N-hidroxi-amid
17		királis R		148-150	536,64	4,55	N-{4-[4-(2-{4-[(1R)-(4-klor-fenil)-fenil-metil]-piperazinil]-etoxi)-fenil]-butil}-amino-N-hidroxi-amid
18		racemát				1,05	amino-N-[2-(2-{4-[(4-klor-fenil)-fenil-metil]-piperazinil]-etoxi)-etil]-N-hidroxi-amid
19		királis R				2,37	N-(4-{4-[(1R)-(4-klor-fenil)-fenil-metil]-piperazinil}-butil)-amino-N-hidroxi-amid

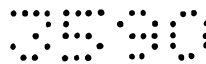
Vegyület-szám	Szerkezet	Sztereo-kémia	Só	Olvadáspont	MS OBS tömeg	LOGP	Név
20		racemát	2 HCl			-0,04	2-{2-[4-({4-[(amino-hidroxi-karbonil-amino)-metil]-fenil}-fenil)-metil]-piperazinil}-etoxi}-ecetsav
21		racemát	2 HCl			1,08	2-{2-[4-({4-[4-(amino-hidroxi-karbonil-amino)-but-1-inil]-fenil}-fenil)-metil]-piperazinil}-etoxi}-ecetsav
22		királis R				1,34	N-[2-(2-{4-[(1R)-(4-klór-fenil)-fenil-metil]-piperazinil}-etoxi)-etil]-amino-N-hidroxi-amid
23		királis R			533,2	4,19	N-[4-[3-(2-{4-[(1R)-(4-klór-fenil)-fenil-metil]-piperazinil}-etoxi)-fenil]-but-3-inil]-amino-N-hidroxi-amid
24		királis R			509,2	3,82	N-[3-(2-{4-[(1R)-(4-klór-fenil)-fenil-metil]-piperazinil}-etoxi)-fenil]-metil-(metil-(hidroxi-amino))-karboxamid
25		királis S				1,34	N-[2-(2-{4-[(1S)-(4-klór-fenil)-fenil-metil]-piperazinil}-etoxi)-etil]-amino-N-hidroxi-amid



Vegyület- szám	Szerkezet	Sztereo- kémia	Só	Olvadás- pont	MS OBS tömeg	LOGP	Név
32					557,14	6,08	amino-N-[4-(4-{2-[4-(8-klór-(5,6-dihidrobenzo[<i>f</i>]piridino[2,3- <i>b</i>][7]annulén-1- <i>il</i> idén))-piperidinil]-etoxi}-fenil)-but-3- <i>inil</i>]-N-hidroxi-amid
33		elegy			493,2	3,48	N-{3-[5-{4-[(1R)-(4-klór-fenil)-fenil-metil]-piperazinil}-metil)-(2-furil)]-1-metil-prop-2- <i>inil</i> }-amino-N-hidroxi-amid
34					494	3,03	amino-N-{4-[5-({4-[bisz-(4-fluor-fenil)-metil]-piperazinil)-metil)-(2-furil)]-but-3- <i>inil</i>]-N-hidroxi-amid
35		királis R		156-158	575,45	3,14	2-(2-{4-[(1R)-(4-klór-fenil)-fenil-metil]-piperazinil}-etoxi)-5-[4-(amino-hidroxi-karbonil-amino)-but-1- <i>inil</i>]-benzamid
36		királis R			591,1	4,33	metil-2-(2-{4-[(1R)-(4-klór-fenil)-fenil-metil]-piperazinil}-etoxi)-5-[4-(amino-hidroxi-karbonil-amino)-but-1- <i>inil</i>]-benzoát
37		királis R			577,1	3,89	2-(2-{4-[(1R)-(4-klór-fenil)-fenil-metil]-piperazinil}-etoxi)-5-[4-(amino-hidroxi-karbonil-amino)-but-1- <i>inil</i>]-benzoésav



Vegyület- szám	Szerkezet	Sztereo- kémia	Só	Olvadáspont	MS OBS tömeg	LOGP	Név
38		királis R			616,1	3,64	etil-2-(2-{4-[(1R)-(4-klór-fenil)-fenil-metil]-piperazinil}-N-[4-[4-(amino-hidroxi-karbonil-amino)-but-1-inil]-fenil]-acetil-amino)-acetát
39		királis R			672,1	7,37	metil-2-(2-{4-[(1R)-(4-klór-fenil)-(fenil)-metil]-1-piperazinil}-etoxi)-5-[4-[hidroxi-(fenoxi-karbonil)-amino]-butil]-benzoát
40		királis R			595,2	4,83	metil-2-(2-{4-[(1R)-(4-klór-fenil)-fenil-metil]-piperazinil}-etoxi)-5-[4-(amino-hidroxi-karbonil-amino)-butil]-benzoát
41		királis R			581,2	4,39	2-(2-{4-[(1R)-(4-klór-fenil)-fenil-metil]-piperazinil}-etoxi)-5-[4-(amino-hidroxi-karbonil-amino)-butil]-benzooesav
42		királis R			580,2	3,64	2-(2-{4-[(1R)-(4-klór-fenil)-fenil-metil]-piperazinil}-etoxi)-5-[4-(amino-hidroxi-karbonil-amino)-butil]-benzamid
43		királis R	2 HCl		581,2	4,39	2-(2-{4-[(1R)-(4-klór-fenil)-fenil-metil]-piperazinil}-etoxi)-5-[4-(amino-hidroxi-karbonil-amino)-butil]-benzooesav

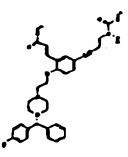
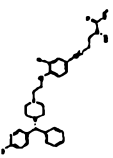
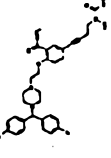
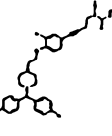
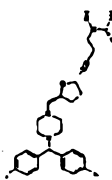
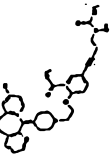




Vegyület-szám	Szerkezet	Sztereo-kémia	Só	Olvadáspont	MS OBS tömeg	LOGP	Név
44		királis R	2 HCl		577	3,89	2-(2-{4-[(1R)-(4-klor-fenil)-fenil-metil]-piperazinil}-etoxi)-5-[4-(amino-hidroxi-karbonil-amino)-but-1-inil]-benzoeszav
45					593,3	3,91	metil-5-[4-(amino-hidroxi-karbonil-amino)-but-1-inil]-2-(2-{4-[bisz-(4-fluor-fenil)-metil]-piperazinil}-etoxi)-benzoát
46		királis			497	2,75	N-{4-[5-(4-[(1R)-(4-klor-fenil)-fenil-metil]-piperazinil)-metil]-2S,5S}-oxolan-2-il}-but-3-inil}-amino-N-hidroxi-amid
47		elegy			633	4,8	etil-3-[(4-[4-(amino-hidroxi-karbonil-amino)-but-1-inil]-fenil)-metil]-amino-4-{4-[(4-klor-fenil)-fenil-metil]-piperazinil}-butanoát
48		királis R			621,2	4,97	metil-(2E)-3-[2-(2-{4-[(1R)-(4-klor-fenil)-fenil-metil]-piperazinil}-etoxi)-5-[4-(amino-hidroxi-karbonil-amino)-butil]-fenil]-prop-2-enoát
49		királis R			617,1	4,63	metil-(2E)-3-[2-(2-{4-[(1R)-(4-klor-fenil)-fenil-metil]-piperazinil}-etoxi)-5-[4-(amino-hidroxi-karbonil-amino)-but-1-inil]-fenil]-prop-2-enoát



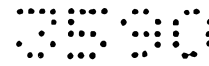
Vegyület- szám	Szerkezet	Sztereo- kémia	Só	Olvadás- pont	MS OBS tömeg	LOGP	Név
50			2 HCl		579	3,47	5-[4-(amino-hidroxi-karbonil-amino)-but-1-inil]-2-(2-[4-[bisz(4-fluor-fenil)-metil]-piperazinil]-etoxi)-benzoeszav
51		racemát			517,1	2,94	metil-3-[[4-((5-[4-(amino-hidroxi-karbonil-amino)-but-1-inil]-(2-furil))-metil]-piperazinil)-fenil-metil]-benzoát
52		királis R			547,07	4,54	N-(4-[4-(3-[4-((1R)-(4-klór-fenil)-fenil-metil]-piperazinil)-propoxi)-fenil]-but-3-inil]-amino-N-hidroxi-amid
53		racemát			559,1	5,42	amino-N-[4-(4-[2-[4-(8-klór-(5,6,11-trihidro-benzo[b]piridino[3,2-f][7]-annulén-1-il])piperidil]-etoxi)-fenil]-but-3-inil]-N-hidroxi-amid
54					571,14	6,44	amino-N-[4-(4-[3-[4-(8-klór-(5,6-dihidro-benzo[f]piridino[2,3-b][7]annulén-1-ilidén))-piperidil]-propoxi)-fenil]-but-3-inil]-N-hidroxi-amid
55		királis R	2 HCl		603,2	4,19	(2E)-3-[2-(2-[4-((1R)-(4-klór-fenil)-fenil-metil]-piperazinil)-etoxi)-5-[4-(amino-hidroxi-karbonil-amino)-but-1-inil]-fenil]-prop-2-énsav

Vegyület- szám	Szerkezet	Sztereo- kémia	Só	Olvadáspont	MS OBS tömeg	LOGP	Név
56		királis R			602	3,44	N-[4-[3-((1E)-2-karbamoil-vinil)-4-(2-{4-[(1R)-(4-klór-fenil)-fenil-metil]-piperazinil]-etoxi)-fenil]-but-3-inil]-amino-N-hidroxi-amid
57		királis R			551,64	4,35	N-[4-[4-(2-{4-[(1R)-(4-klór-fenil)-fenil-metil]-piperazinil]-etoxi)-3-fluor-fenil]-but-3-inil]-amino-N-hidroxi-amid
58					578,02	2,71	5-[4-(amino-hidroxi-karbonil-amino)-but-1-inil]-2-[4-[bisz(4-fluor-fenil)-metil]-piperazinil]-etoxi]-benzamid
59					552,96	3,92	amino-N-[4-[4-(2-{4-[bisz(4-fluor-fenil)-metil]-piperazinil]-etoxi)-3-fluor-fenil]-but-3-inil]-N-hidroxi-amid
60		királis transz			499	2,33	N-[4-[(2S,5S)-5-({4-[bisz(4-fluor-fenil)-metil]-piperazinil]-metil)-oxolan-2-il]-but-3-inil]-amino-N-hidroxi-amid
61					599,82	5,03	5-[4-(amino-hidroxi-karbonil-amino)-but-1-inil]-2-[4-(8-klór-(5,6-dihidro-benzofipridino[2,3-b])7]annulén-1-1-ildén)-piperidil]-etoxi]-benzamid





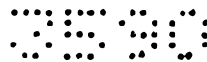
Vegyület- szám	Szerkezet	Sztereo- kémia	Só	Olvadás- pont	MS OBS tömeg	LOGP	Név
62		királis R		153-155	589,21	3,49	2-(3-{4-[(1R)-(4-klor-fenil)-fenil-metil]-piperazinil}-propoxi)-5-[4-(amino-hidroxi-karbonil-amino)-but-1-inil]-benzamid
63		királis R			590,06	3,65	2-(2-{4-[(1R)-(4-klor-fenil)-fenil-metil]-piperazinil}-etoxi)-5-[5-(amino-hidroxi-karbonil-amino)-pent-1-inil]-benzamid
64		királis R	2 HCl	208	576,2	3,14	2-(2-{4-[(1R)-(4-klor-fenil)-fenil-metil]-piperazinil}-etoxi)-5-[4-(amino-hidroxi-karbonil-amino)-but-1-inil]-benzamid
65		királis R				5,34	N-{4-[4-(2-{4-[(1R)-(4-klor-fenil)-fenil-metil]-piperazinil}-etoxi)-3-(trifluorometil)-fenil]-but-3-inil}-amino-N-hidroxi-amid
66		királis R	2 HCl		600,36	5,34	N-{4-[4-(2-{4-[(1R)-(4-klor-fenil)-fenil-metil]-piperazinil}-etoxi)-3-(trifluorometil)-fenil]-but-3-inil}-amino-N-hidroxi-amid
67		királis R			557,5	4,1	N-{4-[4-(2-{4-[(1R)-(4-klor-fenil)-fenil-metil]-piperazinil}-etoxi)-3-ciano-fenil]-but-3-inil}-amino-N-hidroxi-amid

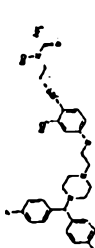
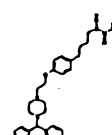
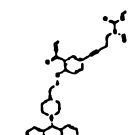
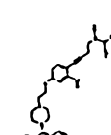
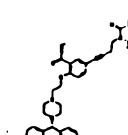
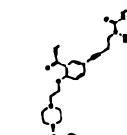


Vegyület-szám	Szerkezet	Sztereo-kémia	Só	Olvadáspont	MS OBS tömeg	LOGP	Név
68		királis R			560,59	5,05	N-(4-[4-(4-{4-[(1R)-(4-klor-fenil)-fenil]-metil]-piperazinil}-butoxi)-fenil]-but-3-inil)-amino-N-hidroxi-amid
69		királis R			561,57	2,63	2-(2-[4-[(1R)-(4-klor-fenil)-fenil]-metil]-piperazinil)-etoxi)-5-[3-(amino-hidroxi-karbonil-amino)-prop-1-inil]-benzamid
70		királis R			564,56	5,41	N-(4-[4-(4-{4-[(1R)-(4-klor-fenil)-fenil]-metil]-piperazinil}-butoxi)-fenil]-butil)-amino-N-hidroxi-amid
71		királis R			604,56	5,84	N-(4-[4-(2-[4-[(1S)-(4-klor-fenil)-fenil]-metil]-piperazinil)-etoxi]-3-(trifluor-metil)-fenil]-butil)-amino-N-hidroxi-amid
72		királis R	2 HCl		604,44	5,84	N-(4-[4-(2-[4-[(1R)-(4-klor-fenil)-fenil]-metil]-piperazinil)-etoxi]-3-(trifluor-metil)-fenil)-butil)-amino-N-hidroxi-amid
73						6,95	amino-N-[4-(4-[4-(8-klor-(5,6-dihidrobenzo[f]piridion[2,3-b][7]annulén-1-ilidén))-piperidil]-butoxi)-fenil]-but-3-inil]-N-hidroxi-amid

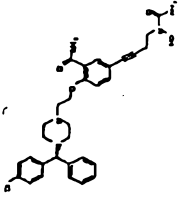
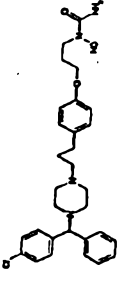
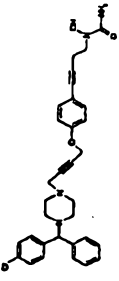


Vegyület- szám	Szerkezet	Sztereo- kémia	Só	Olvadás- pont	MS OBS tömeg	LOGP	Név
74						7,31	amino-N-[4-[4-(4-(8-klór-(5,6-dihidrobenzo[f]piridino[2,3-b]7)annulén-11-ilidén))-piperidil]-butoxi]-fenil]-butil]-N-hidroxi-amid
75		királis R			561,57	5,4	N-{4-[4-(2-{4-[(1R)-(4-klór-fenil)]-fenil-metil]-piperazinil}-etoxi)-fenil]-but-3-inil}-etoxi-N-hidroxi-karboxamid
76		királis R	2 HCl	121-123	564,64	5,41	N-{4-[4-(4-{4-[(1R)-(4-klór-fenil)]-fenil-metil]-piperazinil}-butoxi)-fenil]-butil}-amino-N-hidroxi-amid
77		királis R		90-95	589,45	3,19	N-[2-(2-{4-[(1R)-(4-klór-fenil)]-fenil-metil]-piperazinil}-etoxi)-5-[4-(amino-hidroxi-karbonil-amino)-but-1-inil]-fenil]-acetamid
78		királis R	2 HCl	400	589,7	3,19	N-[2-(2-{4-[(1R)-(4-klór-fenil)]-fenil-metil]-piperazinil}-etoxi)-5-[4-(amino-hidroxi-karbonil-amino)-but-1-inil]-fenil]-acetamid
79		királis R		60-65	550,49	4,9	N-{4-[4-(3-{4-[(1R)-(4-klór-fenil)]-fenil-metil]-piperazinil}-propoxi)-fenil]-butil}-amino-N-hidroxi-amid



Vegyület- szám	Szerkezet	Sztereo- kémia	Só	Olvadás- pont	MS OBS tömeg	LOGP	Név
87				65-70	580,1	3,74	N-{4-[4-(2-{4-[bis(4-fluor-fenil)-metil]-1-piperazinil}-etoxi)-2-nitro-fenil]-3-butnil}-N-hidroxi-karbamid
88				140-145	539,2	4,12	N-{4-[4-(2-{4-[bis(4-fluor-fenil)-metil]-1-piperazinil}-etoxi)-fenil]-butil}-N-hidroxi-karbamid
89		királis R	fumarát	162-165	576,2	3,14	5-{4-[(amino-karbonil)-(hidroxi)-amino]-1-butinil}-2-(2-{4-[(R)-(4-klór-fenil)-fenil]-metil}-1-piperazinil)-etoxi)-benzamid
90		királis R		70-75	577,9	4,17	N-{4-[4-(2-{4-[(R)-(4-klór-fenil)-fenil]-1-piperazinil}-etoxi)-2-nitro-fenil]-3-butinil}-N-hidroxi-karbamid
91		királis R	maleát	169-172	576,2	3,14	5-{4-[(amino-karbonil)-(hidroxi)-amino]-1-butinil}-2-(2-{4-[(R)-(4-klór-fenil)-fenil]-metil}-1-piperazinil)-etoxi)-benzamid
92		királis R	L-tartarát	155-158	576,2	3,14	5-{4-[(amino-karbonil)-(hidroxi)-amino]-1-bitinil}-2-(2-{4-[(R)-(4-klór-fenil)-fenil]-metil}-1-piperazinil)-etoxi)-benzamid



Vegyület- szám	Szerkezet	Sztereo- kémia	Só	Olvadás- pont	MS OBS tömeg	LOGP	Név
93		királis R	citrát	153-156	576	3,14	5-{4-[(amino-karbonil)(hidroxi)-amino]-1-butinil}-2-(2-{4-[(R)-(4-klór-fenil)-(fenil)-metil]-1-piperazinil}-etoxi)-benzamid
94		királis R		64-66	538	4,39	N-{3-[4-(3-{4-[(R)-(4-klór-fenil)-(fenil)-metil]-1-piperazinil}-propil)-fenoxi]-propil}-N-hidroxi-karbamid
95		királis R		127-130	557	4,44	N-(4-{4-[(4-4-[(R)-(4-klór-fenil)-(fenil)-metil]-1-piperazinil]-2-butinil)-oxi]-fenil)-3-butinil)-N-hidroxi-karbamid



Különösen előnyösek az I. táblázatban felsorolt vegyületek.

Még előnyösebbek a következő vegyületek: 1., 5., 11., 12., 13., 17., 23., 24., 31., 32., 33., 34., 35., 36., 37., 40., 41., 42., 43., 44., 45., 46., 48., 49., 50., 52., 53., 54., 55., 56., 57., 58., 59., 61., 62., 63., 64., 65., 66., 67., 68., 69., 70., 71., 72., 73., 74., 75., 76., 77., 78., 79., 80., 82., 83., 84., 85., 86., 87., 88., 89., 90., 91., 92., 93. és 94.

Legelőnyösebbek a 17., 32., 34., 35., 46., 52. és 80. vegyületek.

A különböző kémiai csoportok definíciója következik, melyeket egységesen használunk a leírásban és az igénypontokban, ellenkező megjelölés hiányában.

Az alkilcsoport egyértékű 1-6 szénatomos, telített, egyenes, elágazó láncú vagy ciklusos alkáncsoport és a következő jelentésű lehet például: metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, t-butil-, pentil-, ciklopentil-, izopentil-, neopentil-, hexil-, izohexil-, ciklohexil-, 3-metil-pentil-, 2,2-dimetil-butil- és 2,3-dimetil-butil-csoport. Az alkilcsoport adott esetben szubsztituálva lehet bármilyen megfelelő csoporttal, beleértve, de nem korlátozva R^3 -ra vagy az alábbi csoportok közül egyre vagy többre: halogénatom, hidroxil-, amino-, alkil-amino-, aril-amino-, alkoxi-, ariloxi-, nitro-, cianocsoport, szulfonsav-, szulfát-, foszfonsav-, foszfát- vagy foszfonátcsoport, védetlen vagy védett csoportban szükség esetén, ahogy az a szakember számára ismert pl. az alábbi irodalomból: Greene és tsai, „Protective Groups in Organic Synthesis”, John Wiley and Sons, 3. kiadás, 1999.



Az alkoxicsoport kifejezés $-O-$ terminális csoportot tartalmazó alkilcsoport, amelynek egy szabad vegyértéke van, pl. CH_3CH_2-O- .

Az iloalkoxicsoport a fent definiált alkoxicsoport, amelyben egy hidrogénatomot az alkilcsoportról eltávolítva kétértékű csoportot kapunk, pl. $-CH_2CH_2O-$ vagy $-CH(CH_3)O-$.

Az iloalkoxi-alkil-csoport kifejezés kétértékű dialkil-étercsoport, amelynek egy szabad vegyértéke van minden alkilcsoporton, mely alkilcsoportok azonosak vagy különbözők, pl. $-CH_2CH_2CH_2-O-CH_2-$.

Az alkilén kifejezés a fent definiált alkilcsoport, amelyben egy hidrogénatomot eltávolítva kétértékű csoportot kapunk, pl. $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$.

Az alkenil kifejezés egyértékű, 2-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú csoport, vagy 5-6 szénatomos ciklusos szénhidrogén esetén legalább egy kettős kötést tartalmaz és adott esetben a fent megadott módon szubsztituált.

Az alkenilén kifejezés a fent definiált alkenilcsoport, amelyben a hidrogénatomot eltávolítva kétértékű csoportot kapunk, pl. $-CH_2CH=CHCH_2-$.

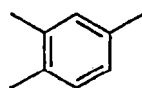
Az alkinil kifejezés egyértékű, 2-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú szénhidrogén, melynek legalább egy hármas kötése van adott esetben a fent leírt módon szubsztituálva, és konkrétan lehet acetilenil-, propinil- vagy $C\equiv C-CH_2$ (alkil)-csoport, ideértve a $C\equiv C-CH_2(CH_3)$ -csoportot.

Az alkiniléncsoport a fent definiált alkinilcsoport, amelyben a hidrogénatomot eltávolítva kétértékű csoportot kapunk, pl. $C\equiv C-CH(CH_3)$ -csoport.

Az aril kifejezés egyértékű fenil-, előnyösen bifenil- vagy naftilcsoport. Az arilcsoport adott esetben bármilyen megfelelő csoporttal szubsztituálva lehet, ideértve, de nem korlátozva egy vagy több alábbi csoportra: halogénatom, hidroxil-, amino-, alkil-amino-, aril-amino-, alkoxi-, ariloxi-, nitro-, ciano-, szulfonsav-, szulfát-, foszfonsav-, foszfát- vagy foszfonátcsoport, védetlen vagy védett formában szükség esetén, a szakember számára ismert módon (lásd pl.: Green és tsai, „Protective Groups in Organic Synthesis”, John Wiley and Sons, 3. kiadás, 1999), és előnyösen halogénatom, nem korlátozva a fluoratomra, alkoxi-, ideértve a metoxicsoportot, ariloxi-, ideértve a fenoxicsoportot, W, cianocsoport vagy R^3 .

Az arilén és a kétértékű arén olyan fent definiált arilcsoportra vonatkozik, amelyben a hidrogénatomot eltávolítottuk és így kétértékű csoportot kapunk, pl. $-C_6H_4-$ csoport.

A háromértékű arén kifejezés olyan arilénecsport, amelynek definícióját fent megadtuk, és ahol a hidrogénatomot eltávolítva egy háromértékű csoportot kapunk, pl.



Az iloalkil-aril kifejezés olyan kétértékű alkil-szubsztituált arilcsoport, amelyben az egyik nyitott kötés az alkilcsoporton van, és a másik az arilcsoporton, pl. $-CH_2-CH_2-C_6H_4-$.

Az iloaril-alkil kifejezés olyan kétértékű aril-szubsztituált alkilcsoport, amelyben egy nyitott vegyérték az alkilcsoporton van és egy az arilcsoporton, pl. $-C_6H_4-CH_2-CH_2-$.

A diilodialkil-arén kifejezés olyan kétértékű dialkil-szubsztituált arénecsport, amelyben egy nyitott kötés van min-



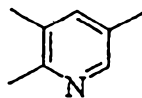
den alkilcsoporton, amely lehet azonos vagy különböző, pl. $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

A heteroatom oxigén-, kén- vagy nitrogénatom lehet.

A heterociklus kifejezés ciklusos alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport, melynek jelentése a fenti, és ahol egy vagy több gyűrűs szénatomot heteroatom helyettesít.

A heteroarilén és kétértékű heteroarén kifejezés arilénecsoport vagy kétértékű heteroarén, amely legalább egy kén-, oxigén- vagy nitrogénatomot tartalmaz az aromás gyűrűben, amely adott esetben a fent leírt módon az arilcsoportokhoz hasonlóan szubsztituálva lehet. Nem korlátozó jellegű példák a következő csoportok: furilén-, piridilén-, 1,2,4-tiadiazolilén-, pirimidilén-, tienilén-, izotiazolilén-, imidazolilén-, tetrazolilén-, pirazinilén-, pirimidilén-, kinolilén-, izokinolilén-, benztienilén-, izobenzofurilén-, pirazolilén-, indolilén-, purinilén-, karbazolilén-, benzimidazolilén- vagy izoxazolilén-csoport.

A háromértékű heteroarén kifejezés heteroarilénecsoport, jelentése a fenti, amelyben a hidrogénatomot eltávolítva háromértékű csoportot kapunk, pl.



A halo kifejezés klór-, fluor-, jód- vagy brómatom lehet.

Ha egy alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport metilénecsoportját vagy kétértékű megfelelőjét oxigén, $-\text{NH}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$ vagy $-\text{S}(\text{O})_2-$ csoport helyettesíti, akkor az a molekula bármelyik megfelelő helyzetében lehet, vagy a terminális vagy a belső helyzetekben, pl. $\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{O}-$, $\text{CH}_3-\text{O}-\text{CH}_2-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}-$ vagy $\text{CH}_3\text{NHCH}_2-$.



Az itt leírt csoporton levő nyitott vegyértékek a molekulán belüli bármelyik atomon előfordulhatnak vagy kétértékű csoportok esetén többön is. Így például a 3 szénatomos egyértékű alkilcsoport lehet propil- vagy izopropilcsoport is. Egy másik példa szerint a kétértékű 4 szénatomos alkiléncsoport egyaránt lehet tetrametilén- ($-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2-$) és etil-etilén- ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$)-csoport.

A szerves vagy szervetlen anion olyan szerves vagy szervetlen csoport, amely negatív töltésű, és a só negatív részeként lehet használni.

A gyógyászatilag elfogadható kation kifejezés szerves vagy szervetlen csoport, amely pozitív töltésű, és adagolható gyógyszerrel együtt, pl. egy sóban ellenkationként. A gyógyászatilag elfogadható kationok ismertek az irodalomból, és lehetnek pl. nátrium-, kálium- és kvaterner ammónium-ionok.

A metabolikusan hasítható csoport kifejezés a molekulából, melyhez kapcsolódik, in vivo lehasítható, és lehet pl. szerves vagy szervetlen anion, gyógyászatilag elfogadható kation, acil-, pl. (alkil)C(O), pl. acetil-, propionil- vagy butirilcsoport, továbbá alkil-, foszfát-, szulfát-, szulfonát, $\text{NH}_2\text{C}(\text{O})-$ vagy (alkil)OC(O)-csoport.

Az 5-lipoxigenáz inhibitor olyan vegyület, amely $30 \mu\text{mol}$ -nál vagy ennél alacsonyabb szinten gátolja az enzimet. A 15-lipoxigenáz inhibitor olyan vegyület, amely az enzimet $30 \mu\text{mol}$ vagy alacsonyabb szinten gátolja.

A gyógyászatilag elfogadható só vagy komplex kifejezés olyan sókra vagy komplexekre vonatkozik, amelyek a kívánt biológiai hatását megtartják a fent nevezett vegyületeknek, és mi-



nimális vagy semmilyen nem kívánatos toxikus hatást nem mutatnak. Ilyen sók lehetnek pl. szervetlen savakkal, pl. sósavval, hidrogén-bromiddal, kénsavval, foszforsavval, salétromsavval stb. képezett savaddíciós sók, továbbá szerves savakkal, pl. fumársavval, maleinsavval, ecetsavval, oxálsavval, borkősavval, borostyánkősavval, almasavval, aszkorbinsavval, benzoesavval, csersavval, pamoesavval, alginsavval, poliglutaminsavval, naftalin-szulfonsavval és naftalin-diszulfonsavval és poligalakturonsavval képezett addíciós sók. A vegyületek gyógyászatilag elfogadható kvaterner sók formájában is adagolhatók, ezek a szakember számára ismertek, lehetnek pl. $-NR^+Z^-$ általános képletű kvaterner ammóniumsók, ahol R jelentése hidrogénatom, alkil- vagy benzilcsoport, és Z jelentése ellenion, ideértve a kloridot, bromidot, jodidot, -O-alkilt, toluol-szulfonátot, metil-szulfonátot, szulfonátot, foszfátot vagy karboxilátot, pl. fumarátot, benzoátot, szukcinátot, acetátot, glikolátot, maleátot, malátot, citrátot, tartarátot, aszkorbátot, benzoátot, cinnamoátot, mandeloátot, benziloátot és difenil-acetátot.

A gyógyászatilag hatásos származék bármilyen olyan vegyület, amely képes közvetve vagy közvetlenül a találmány szerinti vegyületeket eredményezni.

Az 1-9. ábrán bemutatott szintézisek és az 1-7. példák mutatják a találmány szerinti vegyületek előállításának részleteit. A szakember könnyen módosíthatja és/vagy adaptálhatja ezeket a reakcióvázlatokat és leírásokat a találmány szerinti vegyületek előállításához.



Gyógyszerkészítmények, adagolási módszerek

A találmány szerinti készítmények olyan állapotok kezelésére alkalmasak, amelyeknél valószínűleg hisztamin és/vagy leukotrién komponens van jelen. Ezekhez az állapotokhoz tartozik előnyösen az asztma, a szezonális és évenkénti allergiás nátha, melléküreg-gyulladás, kötőhártya-gyulladás, ételallergia, makrélamérgezés, pikkelysömör, csalánkiütés, viszketegség, ekcéma, reumatoid arthritisz, gyulladásos bélbetegség, krónikus elzáródásos tüdőbetegség, trombózisos betegség és középfülgyulladás. A vegyületek ezt a biológiai hatást hisztamin H1 receptor antagonistaként történő működéssel fejtik ki úgy, hogy gátolják a lipoxigenáz enzimeket, pl. az 5-lipoxigenázt, vagy kettős hatást fejtenek ki, azaz egyszerre hatnak hisztamin H1 receptor antagonistaként és lipoxigenáz, pl. 5-lipoxigenáz inhibitoraként.

A leukotriénnel közvetített és/vagy hisztaminnal közvetített állapotok kezelését igénylő egyéneket (a betegségek előnyösen asztma, a szezonális és évenkénti allergiás nátha, melléküreggyulladás, kötőhártya-gyulladás, ételallergia, makrélamérgezés, pikkelysömör, csalánkiütés, viszketegség, ekcéma, reumatoid arthritisz, gyulladásos bélbetegség, krónikus elzáródásos tüdőbetegség, trombózisos betegség és középfülgyulladás) úgy kezelhetjük, hogy a páciensnek hatékony mennyiségű egy vagy több fent megadott vegyületet vagy gyógyászatilag elfogadható származékát vagy sóját adagoljuk gyógyászatilag elfogadható hordozóval vagy hígítóval együtt, az oxigéngyökök képződésének csökkentésére. A hatóanyagokat bármilyen megfelelő módon adagolhatjuk, pl. orálisan, parenterálisan, intravénásan,



intradermálisan, szubkután, intramuszkulárisan vagy topikálisan, folyadék, krém, gél vagy szilárd készítmény formájában, bukkális vagy orrspray vagy aerosol formájában.

A találmány kiterjed továbbá az (I) általános képletű vegyületek alkalmazására gyógyszer előállítására, amelyet gyógyászati alkalmazásra használunk. A találmány különösen az (I) általános képletű vegyületek alkalmazására vonatkozik olyan gyógyszer előállítására, amelyet olyan állapotok kezelésére lehet használni, amelyekben hisztamin és/vagy leukotrién komponens fordul elő. A találmány kiterjed az (I) általános képletű vegyületek alkalmazására olyan gyógyszer előállítására, amely a következő állapotok kezelésére alkalmas: asztma, a szezonális és évenkénti allergiás nátha, melléküreg-gyulladás, kötőhártyagyulladás, ételallergia, makrélamérgezés, pikkelysömör, csalánkiütés, viszketegség, ekcéma, reumatoid artritisz, gyulladásos bélbetegség, krónikus elzáródásos tüdőbetegség, trombozisos betegség és középfülgyulladás, előnyösen asztma, szezonális és évenkénti allergiás nátha.

A találmány tárgya az (I) általános képletű vegyületek gyógyszerként történő alkalmazásra. Az (I) általános képletű vegyületekkel, mint gyógyszerekkel a következő betegségek kezelhetők: asztma, a szezonális és évenkénti allergiás nátha, melléküreg-gyulladás, kötőhártyagyulladás, ételallergia, makrélamérgezés, pikkelysömör, csalánkiütés, viszketegség, ekcéma, reumatoid artritisz, gyulladásos bélbetegség, krónikus elzáródásos tüdőbetegség, trombozisos betegség és középfülgyulladás, előnyösen asztma, szezonális és évenkénti allergiás nátha.



A gyógyszerkészítmény a hatóanyagot gyógyászatilag elfogadható hordozóban vagy hígítóban tartalmazza olyan mennyiségben, amellyel a gyógyászatilag hatékony mennyiség biztosítható a páciens számára komoly toxikus hatás kiváltása nélkül. A hatóanyag előnyös dózisa a fent említett állapotokra kb. 0,01 – 300 mg/kg, előnyösen 0,1 – 100 mg/kg/nap, általában 0,5 – 25 mg/testsúly kg naponta. Egy tipikus helyi dózis 0,01 – 3 tömeg% megfelelő hordozóban. A hatékony dózistartomány a gyógyászatilag elfogadható származékok esetében kiszámítható a végső kívánt vegyület tömegére vonatkoztatva. Ha a származék maga fejt ki a hatást, a hatékony dózist a fent leírt módon lehet megbecsülni a származék tömegéből vagy más, szakember számára ismert eszközökből.

A találmány szerint az emlősnek, előnyösen embernek, aki leukotrién-közvetítette és/vagy hisztamin-közvetítette állapotban szenved, előnyösen asztmában vagy náthában, a gyógyszerkészítményt olyan mennyiségben adagoljuk, hogy az állapota csillapítható legyen. A találmány szerinti vegyületet előnyösen megfelelő egységdózis formában adagoljuk, amely előnyösen 1 – 3000 mg, előnyösen 5 – 500 mg hatóanyagot tartalmaz egységdózis formánként. Orális dózissal 1-500, előnyösen 10-250, még előnyösebben 25-250 mg a szokásos dózis.

A hatóanyagot úgy kell adagolni, hogy a hatóanyag csúcs plazmakoncentrációját, azaz kb. 0,001-30 $\mu\text{mólt}$, előnyösen kb. 0,01-10 $\mu\text{mólt}$ érjük el. Ez elérhető pl. a hatóanyag injekciós oldatának intravénás adagolásával, vagy adott esetben a hatóanyagot fiziológiás sóoldatban vagy vizes közegben vagy boluszként adagoljuk.



A gyógyszerkészítményben levő hatóanyag koncentrációja függ a felszívódástól, az eloszlástól, az inaktiválódástól, a gyógyszer kiválasztási sebességétől, valamint a szakember számára ismert más tényezőktől. Meg kell jegyezni, hogy a dózisértékek változhatnak a beteg állapotának súlyosságától függően is. Továbbá egy páciens számára a speciális dózistartományt egyéni szükségleteknek megfelelően és az adagoló személy megítélésének megfelelően lehet beállítani, és a koncentrációtartományok, melyeket megadtunk, csak példaszorúek és nem korlátozó jellegűek. A hatóanyag adagolható egyszerre vagy több kisebb dózissra felosztva, különböző időintervallumokban.

Az orális készítmények általában inert hordozót vagy hígítót vagy ehető hordozót tartalmaznak. Ezek lehetnek bezárva zselatinkapszulába, vagy tablettákká préselve. Orális gyógyászati adagolás céljából a hatóanyagot segédanyaggal együtt adagolhatjuk tablettá, ostya vagy kapszula formájában. Gyógyászati lag kompatibilis kötőanyagot és/vagy adjuvánst is alkalmazhatunk a készítmény részeként.

A tablettá, pirula, ostya, kapszula stb. bármelyik alábbi komponenst vagy hasonló természetű vegyületet tartalmazhat: kötőanyag, pl. mikrokristályos cellulóz, tragantmézga vagy zselatin; segédanyagként használhatunk keményítőt vagy laktózt, diszpergáló szerként alginsavat, primogélt, kukoricakeményítőt; kenőanyagként magnézium-sztearátot vagy szterorezt, csúszást elősegítő szerként kolloid szilícium-dioxidot, édesítő szerként szacharózt vagy szacharint, vagy ízesítő szerként fodormentát, metil-szalicilátot, narancs ízesítést. Ha a dózisegy-



ség forma kapszula, akkor a fenti típusú anyagokon kívül tartalmazhat folyékony hordozóként pl. zsírolajat. Ezen kívül a dózisegység formák különböző egyéb anyagokat is tartalmazhatnak, amelyek a dózisegység fizikai formáját módosítják, pl. cukorbevonatot, sellakot vagy enteroszolvens bevonatot.

A hatóanyagot vagy gyógyászatilag elfogadható sóját vagy származékát adagolhatjuk elixír, szuszpenzió, szirup, ostya, rágógumi stb. komponenseként. A szirup a hatóanyagokon kívül szacharózt tartalmazhat édesítő szerként, és bizonyos konzerváló szereket, festékeket és színezékeket és ízesítő anyagokat.

A hatóanyagot vagy gyógyászatilag elfogadható származékait vagy sóit más hatóanyagokkal is összekeverhetjük, amelyek nem befolyásolják a kívánt hatást, vagy olyan anyagokkal, amelyek kiegészítik a kívánt hatást, pl. adrenerg agonistákkal, pl. pszeudoefedrinnel, antibiotikumokkal, gombaölővel és más gyulladásgátlókkal és vírusölő vegyületekkel.

A parenterális, intradermális, szubkután, intravénás, intramuszkuláris vagy topikális adagolásra szolgáló oldatok vagy szuszpenziók az alábbi komponenseket tartalmazhatják: steril hígítószer, pl. injekciós vizet, fiziológiás sóoldatot, állandó olajokat, polietilén-glikolt, glicerint, propilén-glikolt vagy más szintetikus oldószert; antibakteriális szer, pl. benzil-alkoholt vagy metil-parabént; antioxidánst, pl. aszkorbinsavat vagy nátrium-biszulfitot; kelátképzőt, pl. etilén-diamin-tetraecetsavat; puffert, pl. acetátot, citrátot vagy foszfátot, tónust beállító szer, pl. nátrium-kloridot vagy dextrózt. A parenterális készítmény lehet ampullában, eldobható fecskendőben vagy többszörös dózisfiolában, amely üvegből vagy műanyagból készül.



Intravénás adagolás esetén előnyös hordozó a fiziológiás sóoldat vagy foszfátpufferezett sóoldat (PBS).

Az egyik változat szerint a hatóanyagot hordozóval állítjuk elő, amelyek megvédik a vegyületet a gyors testből való kiürüléstől, pl. szabályzott felszabadulású készítményt állíthatunk elő, ideértve az implantátumokat és a mikrokapszulázott szállítási rendszereket. Biodegradálható, biokompatibilis polimereket alkalmazhatunk, pl. etilén-vinil-acetátot, polianhidrideket, poliglikolsavat, kollagént, poliortoésztereket és politejsavat. Az ilyen készítmények előállítására a szakember számára nyilvánvaló. Az anyagokat beszerezhetjük a kereskedelemből is Alza Corporation-től (CA) és Guilford Pharmaceuticals-től (Baltimore, Md). Gyógyászatiilag elfogadható hordozó lehet a liposzóma szuszpenzió is. Ezeket a szakember számára ismert módon állítjuk elő, lásd pl. a 4 522 811 sz. USA szabadalmi leírást. A liposzóma készítményt pl. úgy állíthatjuk elő, hogy a megfelelő lipidet, lipideket, pl. sztearoil-foszfatidil-etanol-amint, sztearoil-foszfatidil-kolint, arachadoil-foszfatidil-kolint és koleszterint szervetlen oldószerben feloldjuk, majd ez utóbbit lepároljuk és így visszamarad a konténer felületén a szárított lipid vékony filmrétege. A hatóanyag vizes oldatát vagy monofoszfát-, difoszfát- és/vagy trifoszfát-származék vizes oldatát ezután a konténerbe helyezük. A konténert ezután kézzel megforgatjuk, hogy a konténer oldaláról a lipid anyagot felszabadítsuk és lipid aggregátumokat diszpergáljuk, ezáltal kialakítjuk a liposzomális szuszpenziót.

A találmány további részleteit a következő példákkal illusztráljuk, korlátozó jelleg nélkül.



PÉLDÁK

1. példa

N-{{4-(2-{{4-{{(1R)(4-Klór-fenil)-enil-metil}}-piperazinil}}-etoxi)-fenil}}-metil}}-amino-N-hidroxi-amid előállítás (1-es vegyület. 1. ábra)

4-(2-Bróm-etoxi)-benzil-alkohol (101-es vegyület)

2,0 g, 16,11 mmól 4-hidroxi-benzil-alkohol 10 ml DMF-es oldatához 2,67 g, 19,32 mmól kálium-karbonátot adunk. A reakcióelegyet 30 percig szobahőmérsékleten keverjük, majd hozzáadunk 3,03 g, 16,13 mmól 1,2-dibróm-etánt. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten még 20 órát keverjük, majd vízzel befasztjuk, etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel és telített konyhasóoldattal mossuk, bepároljuk, a kapott olajat gyorskromatográfián szilikagélen tisztítjuk, hexán és etil-acetát 3:1 arányú elegyével eluálva 1, g 101-es vegyületet kapunk 45,7 %-os termeléssel.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 3,64 (t, 2H), 4,29 (t, 2H), 4,62 (s, 2H), 6,91 (d, 2H), 7,30 (d, 2H).

4-{{2-{{4-{{(1R)(4-Klór-fenil)-fenil-metil}}-piperazinil}}-etoxi}}-benzil-alkohol (103-as vegyület)

205 mg, 0,89 mmól 101-es vegyület, 230 mg, 0,80 mmól [(1R)(4-klór-fenil)-fenil-metil]-piperazin, azaz 102-es vegyület 2,5 ml diklór-metános oldatához 122,0 mg, 1,21 mmól trietil-amint adunk. A reakcióelegyet 50 °C-on 20 órát keverjük. Az oldószeret lepároljuk és a maradékot szilikagélen gyorskromatográfián tisztítjuk, hexán és etil-acetát 3:1 arányú elegyével eluálva 330 mg, 94,1 % 103-as vegyületet kapunk.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,45 (m, 4H), 2,62 (m, 4H), 2,81 (t, 2H), 4,08 (t, 2H), 4,22 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 6,87 (d, 2H), 7,28 (m, 6H), 7,39 (m, 5H).

N-{[4-(2-{4-[(1R)(4-Klór-fenil)-fenil-metil]-piperazinil}-etoxi)-fenil]-metil}-fenoxi-karbonil-amino-fenoxi-formiát (104-es vegyület)

330 mg, 0,76 mmól 103-as vegyület, 251,6 mg, 0,92 mmól fenoxi-karbonil-amino-fenoxi-formiát és 225,2 mg, 0,86 mmól trifenil-foszfin 8 ml THF-es kevert oldatához 0 °C-on 174,1 mg, 0,86 mmól diizopropil-azodikarboxilátot adunk. Az adagolás után a reakcióelegyet szobahőmérsékletre melegítjük és ezen a hőmérsékleten 2 órát keverjük. Az oldószert lepároljuk, a maradékot szilikagélen gyorskromatográfiásan tisztítjuk, hexán és etil-acetát 2:1 arányú elegyével eluálva 410 mg, 78,4 % 104-es vegyületet kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,47 (m, 4H), 2,65 (m, 4H), 2,84 (t, 2H), 4,12 (t, 2H), 4,23 (s, 1H), 4,95 (s, 2H), 6,92 (d, 2H), 7,20 (m, 5H), 7,26 (m, 6H), 7,40 (m, 10H).

N-{[4-(2-{4-[(1R)(4-Klór-fenil)-fenil-metil]-piperazinil}-etoxi)-fenil]-metil}-amino-N-hidroxi-amid (1-es vegyület)

410 mg, 0,59 mmól 104-es vegyület 15 ml metanolos oldatát egy csavaros tetejű edénybe helyezünk és -78 °C-ra szárazjég-aceton fürdőn lehűtjük. Az edénybe 2-3 ml folyékony ammóniát adagolunk, lezárjuk. A szárazjég-aceton fürdőt eltávolítjuk és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 16 órát keverjük. A reakcióelegyet szárazjég-aceton fürdőn újra lehűtjük és a nyomást kiengedjük. Az edényt kinyitjuk és az oldószert lepároljuk. Az 1-



es vegyületet gyorskromatográfiásan szilikagélen izoláljuk, diklór-metán és metanol 19:1 arányú elegyével eluálva 215 mg, 73,2 % terméket kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,42 (m, 4H), 2,59 (m, 4H), 2,74 (t, 2H), 3,98 (t, 2H), 4,20 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 5,22 (bs, 2H), 6,77 (d, 2H), 7,25 (m, 6H), 7,36 (m, 5H).

2. példa

N-{4-[4-(2-{4-[(1*R*)(4-Klór-fenil)-fenil-metil]-piperazinil}-etoxi)-fenil]-but-3-inil}-amino-*N*-hidroxi-amid előállítás (12-es vegyület, 2. ábra)

4-(2-Bróm-etoxi)-1-jód-benzol (105-ös vegyület)

10,0 g, 45,45 mmól 4-jód-fenil 50 ml DMF-es oldatához 12,6 g, 91,17 mmól kálium-karbonátot adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 30 percig keverjük, majd hozzáadunk 17,07 g, 90,91 mmól 1,2-dibróm-etánt. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten még 16 óra hosszat keverjük, majd vízzel befagyasztjuk és diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist vízzel és telített konyhasóoldattal mossuk, bepárolva olajat kapunk, melyet szilikagélen gyorskromatográfiásan tisztítunk, hexánnal eluálva 2,7 g, 18,2 % 105-ös vegyületet kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3,63 (t, 2H), 4,26 (t, 2H), 6,70 (d, 2H), 7,58 (d, 2H).

4-[4-(2-Bróm-etoxi)-fenil]-but-3-in-1-ol (106-os vegyület)

2,7 g, 8,26 mmól 105-ös vegyület, 696,3 mg, 9,94 mmól 3-butin-1-ol, 1,15 g, 1,64 mmól diklór-bisz(trifenil-foszfin)-palládium(II) és 317,1 mg, 1,67 mmól réz-jodid elegyéhez 45 ml trietil-amint adagolunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 16 órát keverjük, majd az oldószert lepároljuk és a maradékot



szilikagélen gyorskromatográfiásan tisztítjuk, hexán és etil-acetát 3:1 arányú elegyével eluálva 1,3 g, 58,6 % 106-os vegyületet kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,70 (m, 4H), 3,65 (t, 2H), 3,82 (m, 2H), 4,30 (t, 2H), 6,83 (d, 2H), 7,37 (d, 2H).

4-{4-[2-(-(1R)-(4-Klór-fenil)-fenil-metil)-piperazinil]-etoxi}-fenil}-but-3-in-1-ol (107-es vegyület)

1,5 g, 5,58 mmól 106-os vegyület, 1,6 g, 5,59 mmól [(1R)-(4-klór-fenil)-fenil-metil]-piperazin, azaz 102-es vegyület 15 ml DMF-es oldatához 871,2 mg, 8,63 mmól trietil-amint adagolunk. A reakcióelegyet 20 órát keverjük 50 °C-on, hozzáadunk vizet, az elegyet etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel és telített konyhasóoldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük és bepárolva olajat kapunk, amelyet szilikagélen gyorskromatográfiásan tisztítunk. Hexán és etil-acetát 1:1 arányú elegyével eluálva 2,6 g, 98,1 % 107-es vegyületet kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,42 (m, 4H), 2,61 (m, 4H), 2,68 (t, 2H), 2,82 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 4,10 (t, 2H), 4,21 (s, 1H), 6,80 (d, 2H), 7,26 (m, 5H), 7,35 (m, 6H).

N-{4-[4-(2-(4-((1R)-(4-Klór-fenil)-fenil-metil)-piperazinil)-etoxi)-fenil]-but-3-inil}-fenoxi-karbonil-amino-fenoxi-formiát (108-as vegyület)

1,5 g, 3,16 mmól 107-es vegyület, 1,05 g, 3,85 mmól fenoxi-karbonil-amino-fenoxi-formiát és 937,1 mg, 3,57 mmól trifenil-foszfín 35 ml THF-es kevert oldatához 0 °C-on 721,4 mg, 3,57 mmól diizopropil-azodikarboxilátot adunk. Az adagolás után a reakcióelegyet felmelegítjük szobahőmérsékletre és 2 órát szo-



bahőmérsékleten keverjük. Az oldószert lepároljuk és a maradékot szilikagélen gyorskromatográfiásan tisztítjuk, hexán és etil-acetát 2:1 arányú elegyével eluálva 1,4 g, 60,6 % 108-as vegyületet kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,44 (m, 4H), 2,62 (m, 4H), 2,82 (m, 2H), 2,91 (t, 2H), 4,10 (m, 4H), 4,21 (s, 1H), 6,80 (d, 2H), 7,18 (m, 5H), 7,30 (m, 8H), 7,37 (m, 8H).

N-{4-[4-(2-{4-[(1R)-(4-Klór-fenil)-fenil-metil]-piperazinil}-etoxi)-fenil]-but-3-inil}-amino-N-hidroxi-amid (12-es vegyület)

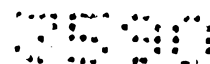
1,4 g, 1,92 mmól 108-as vegyület 50 ml metanolos oldatát egy csavaros tetejű edénybe helyezük, és szárazjég-aceton fürdőn $-78\text{ }^\circ\text{C}$ -ra hűtjük. Az edényhez 6 ml folyékony ammóniát adunk és lezárjuk. A szárazjég-aceton fürdőt ezután eltávolítjuk és az elegyet szobahőmérsékleten 16 órát keverjük. Ismét lehűtjük szárazjég-aceton fürdőn és a nyomást felszabadítjuk. Az edényt kinyitjuk és az oldószert lepároljuk. A 12-es vegyületet szilikagélen gyorskromatográfiásan elválasztjuk, diklór-metán és metanol 19:1 arányú elegyével eluálva 580 mg, 56,9 % cím szerinti vegyületet kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,45 (m, 4H), 2,65 (m, 4H), 2,72 (t, 2H), 2,84 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 4,10 (t, 2H), 4,22 (s, 1H), 5,25 (bs, 2H), 6,80 (d, 2H), 7,25 (m, 5H), 7,36 (m, 6H).

3. példa

N-{4-[4-(2-{4-[(1R)-(4-Klór-fenil)-fenil-metil]-piperazinil}-etoxi)-fenil]-butil}-amino-N-hidroxi-amid előállítása (17-es vegyület, 3. ábra)

4-[4-(2-Bróm-etoxi)-fenil]-bután-1-ol (109-es vegyület)



1,3 g, 4,83 mmól 106-os vegyület 15 ml metanolos oldatát 130 mg 10 %-os palládium-csontszéne 7 óra hosszat hidrogénezzük légnyomáson. A katalizátort leszűrjük és a szűrletet bepárolva 1,31 g, 99,2 % 109-es vegyületet kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,65 (m, 4H), 2,60 (t, 2H), 3,66 (m, 4H), 4,28 (m, 2H), 6,83 (d, 2H), 7,10 (d, 2H).

4-{4-[2-(4-((1R)-(4-Klór-fenil)-fenil-metil)-piperazinil)-etoxi]-fenil}-bután-1-ol (110-es vegyület)

1,3 g, 4,76 mmól 109-es vegyület és 1,39 g, 4,86 mmól 102-es számú [(1R)-(4-klór-fenil)-fenil-metil]-piperazin 12 ml DMF-es oldatához 762,3 mg, 7,55 mmól trietil-amint adagolunk. A reakcióelegyet 16 órát keverjük 50 °C-on, majd hozzáadunk vizet és diklór-metánnal az elegyet extraháljuk. A szerves fázist vízzel és telített konyhasóoldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, leszűrjük és bepároljuk. A kapott olajat szilikagélen gyorskromatográfiásan tisztítjuk, hexán és etil-acetát 1:1 arányú elegyével eluálva 2,42 g, 104 % 110-es vegyületet kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,65 (m, 4H), 2,45 (m, 4H), 2,62 (m, 6H), 2,81 (t, 2H), 3,66 (t, 2H), 4,08 (t, 2H), 4,21 (s, 1H), 6,81 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 7,25 (m, 4H), 7,36 (m, 5H), 8,02 (bs, 1H).

N-{4-[4-(2-(4-((1R)-(4-Klór-fenil)-fenil-metil)-piperazinil)-etoxi)-enil]-bután-1-ol}-fenoxi-karbonil-amino-fenoxi-formiát (111-es vegyület)

1,5 g, 3,14 mmól 110-es vegyület, 1,05 g, 3,85 mmól fenoxi-karbonil-amino-fenoxi-formiát és 938,0 mg, 3,58 mmól trifenil-foszfin 35 ml THF-es kevert oldatához 0 °C-on 724,0 mg, 3,58 mmól diizopropil-azodikarboxilátot adagolunk. Az adagolás után az elegyet szobahőmérsékletre melegítjük és 2 órát szobahő-



mérsékleten keverjük. Az oldószert lepároljuk, a maradékot szilikagélen gyorskromatográfiásan tisztítjuk, hexán és etil-acetát 2:1 arányú elegyével eluálva 1,58 g, 68,7 % 111-es vegyületet kapunk.

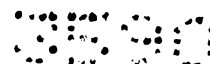
N-{4-[4-(2-{4-[(1R)-(4-Klór-fenil)-fenil-metil]-piperazinil}-etoxi)-fenil]-butil}-amino-N-hidroxi-amid (17-es vegyület)

1,58 g, 2,16 mmól 111-es vegyület 50 ml metanolos oldatát csavaros tetejű edénybe helyezünk és szárazjég-aceton fürdőn $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra hűtjük. Az edénybe 6 ml folyékony ammóniát adagolunk és lezárjuk. A szárazjég-aceton fürdőt eltávolítjuk és az elegyet szobahőmérsékleten 16 órát keverjük. Szárazjég-aceton fürdőn újra lehűtjük és a nyomást kiengedjük. Az edényt kinyitjuk és az oldószert lepároljuk. A 17-es vegyületet szilikagélen gyorskromatográfiásan elválasztjuk, diklór-metán és metanol 19:1 arányú elegyével eluáljuk, majd etil-acetát – hexán oldószerből átkristályosítva tisztítjuk, (550 mg, 47,4 % terméket kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,60 (m, 4H), 2,44 (m, 4H), 2,52 (t, 2H), 2,67 (m, 4H), 2,83 (t, 2H), 3,48 (t, 2H), 4,018 (t, 2H), 4,21 (s, 1H), 6,78 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 7,25 (m, 4H), 7,35 (m, 5H).

4. példa

Metil-2-(2-{4-[(1R)-(4-klór-fenil)-fenil-metil]-piperazinil}-etoxi)-5-[4-(amino-hidroxi-karbonil-amino)-but-1-inil]-benzoát (36-os vegyület, 4. ábra), 2-(2-{4-[(1R)-(4-klór-fenil)-fenil-metil]-piperazinil}-etoxi)-5-[4-(amino-hidroxi-karbonil-amino)-but-1-inil]-benzamid (35-ös vegyület, 4. ábra) és 2-(2-{4-[(1R)-(4-klór-fenil)-fenil-metil]-piperazin-il}-etoxi)-5-[4-(amino-hidroxi-karbo-



nil-amino)-but-1-inil]-benzoesav (37-es vegyület, 5. ábra) előállítás

4-Jód-fenol-metil-acetát (112-es vegyület)

5,0 g, 18,94 mmól 5-jód-szalicilsav 100 ml metanolos oldatához néhány csepp kénsavat adunk. Visszafolyató hűtő alatt 24 órát keverjük. Az oldószert (metanolt) kis térfogatra bepároljuk, hozzáadunk vizet és diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist 10 %-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, vízzel és telített konyhasóoldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, leszűrjük és bepároljuk. 3,5 g, 66,5 % cím szerinti vegyületet kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3,96 (s, 3H), 6,78 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H).

Metil-2-hidroxi-5-(4-hidroxi-but-1-inil)-benzoát (113-as vegyület)

2,0 g, 7,19 mmól 112-es vegyület, 655,2 mg, 9,35 mmól 3-butin-1-ol, 1,0 g, 1,42 mmól diklór-bisz(trifenil-foszfín)-palládium(II) és 276,3 mg, 1,45 mmól rézjodid elegyéhez 40 ml trietil-amint adunk. Szobahőmérsékleten 16 órát keverjük, majd az oldószert lepároljuk és a maradékot szilikagélen gyorskromatográfiásan tisztítjuk. Hexán és etil-acetát 2:1 arányú elegyével eluálva 1,6 g, 101,3 % 113-as vegyületet kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,68 (t, 2H), 3,81 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 6,92 (d, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,93 (d, 1H).

Metil-2-(2-bróm-etoxi)-5-(4-hidroxi-but-1-inil)-benzoát (114-es vegyület)

1,6 g, 7,27 mmól 113-as vegyület 8 ml DMF-es oldatához 1,51 g, 10,91 mmól kálium-karbonátot adunk. Szobahőmérsék-



leten 30 percig keverjük, majd hozzáadunk 5,47 g, 29,09 mmól 1,2-dibróm-etánt. Szobahőmérsékleten még 16 óra hosszat keverjük, majd vízzel befagyasztjuk és diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist vízzel és telített konyhasóoldattal mossuk, bepároljuk. A kapott olajat szilikagélen gyorskromatográfián tisztítjuk, hexán és etil-acetát 2:1 arányú elegyével eluálva 710 mg, 29,8 % 114-es vegyületet kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,70 (t, 2H), 3,68 (t, 2H), 3,82 (t, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,35 (t, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,88 (d, 1H).

Metil-2-(2-{4-[(1R)-(4-klór-fenil)-fenil-metil]-piperazinil}-etoxi)-5-(4-hidroxi-but-1-inil)-benzoát (115-ös vegyület)

300,0 mg, 0,92 mmól 114-es vegyület, 262,4 mg, 0,92 mmól [(1R)-(4-klór-fenil)-fenil-metil]-piperazin 2 ml DMF-es oldatához 139,0 mg, 1,38 mmól trietil-amint adunk. Az elegyet 50 °C-on 20 órát keverjük, hozzáadunk vizes és diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist vízzel és telített konyhasóoldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, leszűrjük és bepároljuk. A kapott olajat szilikagélen gyorskromatográfián tisztítjuk, etil-acetáttal eluálva 510 mg, 102,4 % 115-ös vegyületet kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,44 (m, 4H), 2,68 (m, 6H), 2,90 (m, 2H), 3,81 (t, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,08 (m, 2H), 4,21 (s, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,25 (m, 4H), 7,38 (m, 5H), 7,49 (dd, 1H), 7,85 (d, 1H).

N-{4-[4-(2-{4-[(1R)-(4-Klór-fenil)-fenil-metil]-piperazinil}-etoxi)-3-(metoxi-karbonil)-fenil]-but-3-inil}-fenoxi-karbonil-amino-fenoxi-formiát (116-os vegyület)

320,0 mg, 0,60 mmól 115-ös vegyület, 198,4 mg, 0,73 mmól fenoxi-karbonil-amino-fenoxi-formiát és 55,7 mg, 0,21 mmól



trifenil-foszfín 2 ml THF-es kevert oldatához 0 °C-on 78,2 mg, 0,68 mmól diizopropil-azodikarboxilátot adunk. Az adagolás után az elegyet felmelegítjük szobahőmérsékletre és 2 órát szobahőmérsékleten keverjük. Az oldószert lepároljuk, a maradékot szilikagélen gyorskromatográfiásan tisztítjuk, hexán és etil-acetát 1:1 arányú elegyével eluálva 350 mg, 73,9 % 116-os vegyületet kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,42 (m, 4H), 2,65 (m, 6H), 2,90 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,15 (m, 4H), 4,21 (s, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,25 (m, 8H), 7,40 (m, 12H), 7,82 (s, 1H).

Metil-2-(2-{4-[(1R)-(4-klór-fenil)-fenil-metil]-piperazinil}-etoxi)-5-[4-(amino-hidroxi-karbonil-amino)-but-1-inil]-benzoát (36-os vegyület) és 2-(2-{4-[(1R)-(4-klór-fenil)-fenil-metil]-piperazinil}-etoxi)-5-[4-(amino-hidroxi-karbonil-amino)-but-1-inil]-benzamid (35-ös vegyület)

350 mg, 0,44 mmól 116-os vegyület 20 ml metanolos oldatát egy csavaros tetejű edénybe helyezünk, és szárazjég-aceton fürdőn -78 °C-ra lehűtjük. Adunk még 3 ml folyékony ammóniát az edénybe és lezárjuk. A szárazjég-aceton fürdőt eltávolítjuk és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 16 óra hosszat keverjük. Szárazjég-aceton fürdőn újra lehűtjük és a nyomást kien-gedjük. Az edényt kinyitjuk és az oldószert lepároljuk. A 36-os vegyületet szilikagélen gyorskromatográfiásan elválasztjuk, diklór-metán és metanol 9:1 arányú elegyével eluálva fehér szilárd anyagot kapunk. A 35-ös és 36-os vegyület elegyét szilikagélen gyorskromatográfiásan tovább tisztítjuk, diklór-metán és metanol 9:1 arányú elegyével eluálva további 36-os vegyületet kapunk összesen 31 mg mennyiségben, valamint kb.



5 % 36-os vegyületet tartalmazó 35-ös vegyületet is kapunk. A 35-ös vegyületet a 36-os vegyületből tovább elválasztjuk 35 mg etil-acetát és hexán oldószerből történő átkristályosítással.

36-os vegyület: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,45 (m, 4H), 2,70 (m, 6H), 2,90 (t, 2H), 3,75 (t, 2H), 3,83 (s, 3H), 4,18 (t, 2H), 4,21 (s, 1H), 5,34 (bs, 2H), 6,85 (d, 1H), 7,25 (m, 4H), 7,37 (m, 5H), 7,43 (dd, 1H), 7,80 (s, 1H).

35-ös vegyület: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,40 (m, 4H), 2,54 (m, 4H), 2,75 (t, 2H), 2,80 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 4,20 (m, 3H), 5,42 (bs, 2H), 5,80 (bs, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,25 (m, 4H), 7,36 (m, 5H), 7,45 (dd, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,75 (bs, 1H).

2-(2-{4-[(1R)-(4-Klór-fenil)-fenil-metil]-piperazinil}-etoxi)-5-[4-(amino-hidroxi-karbonil-amino)-but-1-inil]-benzoesav (37-es vegyület)

30 mg, 0,05 mmól 36-os vegyületet kis gömblombikba helyezünk. A gömblombikba adunk még 0,30 ml, 0,30 mmól 1 mól kálium-hidroxid/metanol elegyet. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 48 óra hosszat keverjük és jeges fürdőn lehűtjük. 0,30 ml, 0,30 mmól 1 mól sósav/éter elegyet adunk hozzá, és az elegyet szilikagélen gyorskromatográfiásan tisztítjuk. Diklór-metán és metanol 9:1 arányú elegyével eluálva 9 mg, 31,4 % fehér szilárd anyag formájában kapjuk a 37-es vegyületet.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 2,56 (m, 4H), 2,66 (t, 2H), 2,96 (m, 4H), 3,10 (t, 2H), 3,68 (t, 2H), 4,32 (t, 2H), 4,34 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,30 (m, 4H), 7,44 (m, 6H).



5. példa

Amino-N-{4-[4-(2-{4-(8-klór-(5,6-dihidro-benzo[f]piridino-[2,3-b]annulen-11-ilidén))-piperidinil}-etoxi)-fenil]-but-3-inil}-N-hidroxi-amid előállítás (32-es vegyület, 7. ábra)

4-(2-Bróm-etoxi)-1-jód-benzol

25 g, 110 mmól 4-jód-fenol és 31 g, 220 mmól kálium-karbonát 250 ml DMF-es kevert oldatához 5 ml, 55 mmól 1,2-dibróm-etánt adagolunk 1 óra leforgása alatt. Az oldatot 50 °C-on melegítjük és egész éjjel argonáramban keverjük. A reakció befejezéséhez további reagenseket adagolunk: 20 ml, 220 mmól 1,2-dibróm-etánt és 6 g, 43 mmól kálium-karbonátot, és az elegyet 50 °C-on még 12 óra hosszat melegítjük argonáramban. Hozzáadunk vizet és az elegyet diklór-metánnal extraháljuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk, leszűrjük és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A nyers elegyet szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, 10 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal eluálva 5,5 g, 17 mmól fehér szilárd cím szerinti vegyületet kapunk.

4-[4-(2-Bróm-etoxi)-fenil]-but-3-in-1-ol

5,5 g, 17 mmól 4-(2-bróm-etoxi)-1-jód-benzol, 1,9 ml, 25 mmól 3-butin-1-ol, 952 mg, 5 mmól rézjodid és 3,5 g, 5 mmól diklór-bisz(trifenil-foszfin)-palládium(II) 100 ml diklór-metános elegyéhez hozzácsepegtetünk 3,5 ml, 25 mmól trietil-amint. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten argonáramban egész éjjel keverjük. Az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk, a reakcióelegy feloldásához hozzáadunk etil-acetátot, melyet celiten keresztül leszűrünk a palládium nagy részének eltávolítására. A nyers terméket szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, hexán



és etil-acetát 2:1 arányú elegyével eluáljuk, 4 g cím szerinti vegyületet kapunk világosbarna szilárd anyag formájában.

4-[4-(2-{4-(8-Klór-5,6-dihidro-benzo[f]piridino[2,3-b][7]-annulén-11-ilidén)-piperidil}-etoxi)-but-3-in-1-ol

2,5 g, 7,75 mmól 8-klór-11-(4-piperidilidén)-5,6-dihidrobenzo[a]piridino[2,3-d][7]annulén és 2,5 g, 9,2 mmól 4-[4-(2-bróm-etoxi)-fenil]-but-3-in-1-ol elegyét feloldjuk diklórmetánban. Az oldathoz 2,6 ml, 18,5 mmól trietil-amint adunk és az elegyet visszafolyató hűtő alatt argonáramban egész éjjel melegítjük. A diklór-metánt csökkentett nyomáson lepároljuk. Az el nem reagált kiindulási anyagokat kromatográfiás tisztítás után (10 % metanol diklór-metánban) nyerjük vissza. A cím szerinti vegyületet 1,9 g, 3,76 mmól mennyiségben, fehér szilárd anyag formájában kapjuk.

Fenil-{N-{4-[4-(2-{4-(8-klór-(5,6-dihidro-benzo[f]piridino-[2,3-b][7]annulén-11-ilidén))-piperidil}-etoxi)-fenil]-but-3-inil}-fenoxi-karbonil-amino-oxi}-formiát

1,9 g, 3,76 mmól 4-[4-(2-{4-(8-klór-5,6-dihidro-benzo[f]piridino[2,3-b][7]annulén-11-ilidén)-piperidil}-etoxi)-but-3-in-1-ol, 1,2 g, 4,7 mmól trifenil-foszfin és 1,3 g, 4,7 mmól N,O-bisz-(fenoxi-karbonil)-hidroxil-amin 20 ml THF-es oldatát 0 °C-ra hűtjük jeges fürdőn. Hozzácsépegtetünk a kevert oldathoz 950 mg, 4,7 mmól diizopropil-azodikarboxilátot. Az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, és 1 órát keverjük. Amint a reakció befejeződött, az oldószert vákuumban lepároljuk. A terméket szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, 10 % metanolt használunk diklór-metánban eluáló szerként. 4,5 g cím szerinti, enyhén szennyezett terméket kapunk.



Amino-N-{4-[4-(2-{4-(8-klór-(5,6-dihidro-benzo[f]piridino-[2,3-b][7]annulén-11-ilidén))-piperidil}-etoxi)-fenil]-but-3-inil}-N-hidroxi-amid

4,5 g fenil-{N-{4-[4-(2-{4-(8-klór-(5,6-dihidro-benzo[f]piridino[2,3-b][7]annulén-11-ilidén))-piperidil}-etoxi)-fenil]-but-3-inil}-fenoxi-karbonil-amino-oxi}-formiátot feloldunk 100 ml ammóniával telített metanolban. A rendszert gumidugóval lezárjuk, és az elegyet szobahőmérsékleten egész éjjel keverjük. Az oldószert vákuumban lepároljuk és a nyersterméket szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, ammóniával telített 10 % metanolt tartalmazó diklór-metánnal eluálva 800 mg cím szerinti vegyületet kapunk (32-es vegyület). A reakciót nyomás alatti reaktorban is végezhetjük.

6. példa

N-{4-[4-(3-{4-[(1R)-(4-klór-fenil)-fenil-metil]-piperazinil}-propoxi)-fenil]-but-3-inil}-amino-N-hidroxi-amid előállítás (52-es vegyület)

4-(2-Bróm-propoxi)-1-jód-benzol

15 g, 70 mmól 4-jód-fenol és 12,4 g, 90 mmól kálium-karbonát 30 ml DMF-es kevert oldatához 1 óra alatt hozzáadunk 7,8 ml, 90 mmól 1,2-dibróm-propánt. Az oldatot 50 °C-on melegítjük és egész éjjel argonban keverjük. Hozzáadunk 500 ml vizet és az elegyet diklór-metánnal extraháljuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk, leszűrjük és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. Szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, 10 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal eluálva 10 g, 29 mmól fehér, szilárd cím szerinti vegyületet kapunk.

4-[4-(2-Bróm-propoxi)-fenil]-but-3-in-1-ol



10 g, 29 mmól 4-(2-bróm-propoxi)-1-jód-benzol, 2,6 ml, 37 mmól 3-butin-1-ol, 980 mg, 5,2 mmól rézjodid és 3,6 g, 5,2 mmól diklór-bisz(trifenil-foszfin)-palládium(II) 40 ml diklór-metános oldatához hozzácsepegtetünk 6,0 ml, 44 mmól trietil-amint. Az elegyet szobahőmérsékleten argonáramban egész éjjel keverjük. Az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk, a vegyület feloldásához etil-acetátot adagolunk, az oldatot celiten keresztül leszűrve a palládium nagy részét eltávolítjuk. A nyersterméket szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, hexán és etil-acetát 2:1 arányú elegyével eluálva 2,6 g cím szerinti vegyületet kapunk világosbarna szilárd anyag formájában.

4-{4-[3-(4-((1R)-(4-Klór-fenil)-fenil-metil)-piperazinil)-propoxi]-fenil}-but-3-in-1-ol

1,6 g, 5,6 mmól [(1R)-(4-klór-fenil)-fenil-metil]-piperazint és 2,0 g, 7,04 mmól 4-[4-(2-bróm-propoxi)-fenil]-but-3-in-1-olt 10 ml diklór-metánban oldunk. Hozzácsepegtetünk 1 ml, 7,04 mmól trietil-amint, és az oldatot visszafolyató hűtő alatt argonáramban egész éjjel melegítjük. Az oldószert lepároljuk, a vegyületet szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, etil-acetáttal eluálva fehér szilárd anyag formájában 2,0 g cím szerinti vegyületet kapunk.

N-{4-[4-(3-(4-((1R)-(4-klór-fenil)-fenil-metil)-piperazinil)-propoxi)-fenil]-but-3-inil}-fenoxi-karbonil-amino-fenoxi-formiát

1,6 g, 5,6 mmól 4-{4-[3-(4-((1R)-(4-klór-fenil)-fenil-metil)-piperazinil)-propoxi]-fenil}-but-3-in-1-ol, 1,3 g, 5,1 mmól trifenil-foszfin és 1,4 g, 5,1 mmól N,O-bisz-(fenoxi-karbonil)-hidroxilamin 20 ml THF-es oldatát 0 °C-on jeges fürdőn hűtjük. A kevert oldathoz 1,0 g, 5,1 mmól diizopropil-azodikarboxilátot csepeg-



tetünk. Ezután a reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni és 1 órát keverjük. A reakció befejezése után az oldószert vákuumban lepároljuk. A vegyületet tovább nem tisztítjuk.

N-{4-[4-(2-{4-[(1R)-(4-Klór-fenil)-fenil-metil]-piperazinil}-propoxi)-fenil]-but-3-inil}-amino-N-hidroxi-amid (52-es vegyület)

N-{4-[4-(3-(4-((1R)-(4-klór-fenil)-fenil-metil)-piperazinil)-propoxi)-fenil]-but-3-inil}-fenoxi-karbonil-amino-fenoxi-formiátot metanolban oldunk, és hozzáadjuk 20 ml, szárazjég/acetone elegyével hűtött kondenzált ammóniához egy nyomás alatti edényben. A nyomás alatti edényt lezárjuk, hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. Egész éjjel keverjük, a nyomást lassan kienedjük és a fedőt eltávolítjuk, így a rendszert a levegő számára hozzáférhetővé tesszük, majd az oldószert vákuumban lepároljuk. Szilikagél kromatográfiásan tisztítjuk, ammóniával telített 10 % metanolt tartalmazó diklór-metánnal eluálva 1,05 g 52-es számú cím szerinti vegyületet kapunk.

7. példa

Amino-N-{4-[4-(4-{4-[bisz(4-fluor-fenil)-metil]-piperazinil}-butoxi)-fenil]-but-3-inil}-N-hidroxi-amid előállítása (80-as vegyület, 6. ábra)

1-(4-Bróm-butoxi)-4-jód-benzol (117)

100 g, 0,5 mól 4-jód-fenol és 70 g, 0,5 mól kálium-karbonát 400 ml DMF-es kevert oldatához 1 óra alatt 100 ml, 0,84 mól 1,4-dibróm-butánt adunk. Az oldatot szobahőmérsékleten argonáramban egész éjjel keverjük. Hozzáadunk 1000 ml vizet és a reakcióelegyet diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist ezután 1000 ml telített konyhasóoldattal mossuk, magnézium-



szulfáttal szárítjuk, bepárolva 100 g fehér szilárd anyagot kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3Cl) δ 2,15-1,87 (m, 6H), 3,50-3,20 (m, 4H), 3,94 (t, 2H), 6,85 (d, 2H), 7,55 (d, 2H).

4-[4-(4-Bróm-butoxi)-fenil]-but-3-in-1-ol (118)

100 g, 0,3 mól 117-es vegyület, 45 ml, 0,6 mól 3-butin-1-ol, 800 mg, 4,2 mmól rézjodid és 2,9 g, 4,2 mmól diklór-bisz(trifenil-foszfín)-palládium(II) 400 ml diklór-metános oldatát jeges fürdőn 0 °C-on hűtjük. Hozzácsepegtetünk 84 ml, 0,6 mól trietil-amint, miközben az alacsony hőmérsékletet tartjuk. Az elegyet ezután szobahőmérsékleten melegítjük és argonban egész éjjel keverjük. A diklór-metánt vákuumban eltávolítjuk. A kapott félig szilárd anyagot feloldjuk minimális mennyiségű diklór-metánban, és egy nagy szilikagél dugón engedjük keresztül, miközben 10 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal eluáljuk, majd 50 % etil-acetát és 50 % hexán elegyével eluáljuk. 75 g világos cserszínű szilárd anyagot kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3Cl) δ 2,10-1,80 (m, 4H), 2,66 (t, 2H), 3,25 (t, 1H), 3,50 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 3,94 (t, 2H), 6,85 (d, 2H), 7,55 (d, 2H).

119-es vegyület

58 g, 0,2 mól 4-bisz(4-fluor-fenil)-metil-piperazint és 74 g, 0,25 mól 118-as vegyületet 500 ml diklór-metánban oldunk. Az oldathoz 43 ml, 0,31 mól trietil-amint adagolunk. Az elegyet 48 órát szobahőmérsékleten argonban keverjük. Az oldószert vákuumban lepároljuk, a kapott félig szilárd anyagot minimális mennyiségű diklór-metánban feloldjuk és egy nagy szilikagél dugón keresztül engedve 50 % etil-acetát és 50 % hexán ele-



gyével, majd etil-acetáttal eluáljuk, így a kívánt vegyületet izoláljuk. Az oldatot bepárolva 70 g, 90 %-os tisztaságú fehéres színű habot kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3Cl) δ 1,78-1,75 (m, 6H), 2,72-2,45 (m, 12H), 3,78 (t, 2H), 3,94 (t, 2H), 4,23 (s, 1H), 6,76 (d, 2H), 6,97 (t, 4H), 7,37-7,25 (m, 6H).

80-as vegyület

70 g, 0,14 mól 119-es vegyület, 45 g, 0,17 mól trifenilfoszfin és 46 g, 0,17 mól N,O-bisz-(fenoxi-karbonil)-hidroxilamin 500 ml THF-es oldatát jeges fürdőn 0 °C-on hűtjük. Hozzácsepegtetünk a kevert oldathoz 34 ml, 0,17 mól diizopropilazodikarboxilátot, és a jeges fürdőt eltávolítjuk, a reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni és 1 órát keverjük. A reakció lefolyását vékonyréteg kromatográfiásan követjük nyomon. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, a nyers anyagot feloldjuk ammóniával telített 700 ml metanolban. Az elegyet gömblombikban, melyet gumidugóval lezártunk, egész éjjel keverjük. Sav/bázis extrakcióval feldolgozzuk, bepároljuk és egy nagy 45 g-os szilikagél betéten engedjük keresztül, 10 % metanolt tartalmazó diklór-metánnal eluáljuk. A terméket 500 ml refluxáló etil-acetátból átkristályosítjuk, szobahőmérsékleten egész éjjel hűtjük és így 20 g tiszta vegyületet kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3Cl) δ 1,78-1,75 (m, 6H), 2,57-2,45 (m, 10H), 2,72 (t, 2H), 3,78 (t, 2H), 3,94 (t, 2H), 4,23 (s, 1H), 5,34 (széles s, 2H), 6,76 (d, 2H), 6,97 (t, 4H), 7,37-7,25 (m, 6H).

A II. táblázat a különösen előnyös vegyületek NMR adatait tartalmazza.



II. táblázat

Vegyületszám	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ (ppm)
17	1,60 (m, 4H), 2,44 (m, 4H), 2,52 (t, 2H), 2,67 (m, 4H), 2,83 (t, 2H), 3,48 (t, 2H), 4,08 (t, 2H), 4,21 (s, 1H), 6,78 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 7,25 (m, 4H), 7,35 (m, 5H).
32	2,20-2,95 (m, 14H), 3,35 (m, 2H), 3,72 (t, 2H), 4,05 (t, 2H), 5,62 (széles s, 2H), 6,72 (d, 2H), 7,10 (m, 4H), 7,25 (d, 2H), 7,45 (d, 1H), 8,35 (d, 1H).
34	2,45 (széles d, 8H), 2,75 (t, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,70 (t, 2H), 4,20 (s, 1H), 5,57 (széles s, 2H), 6,15 (d, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,95 (t, 4H), 7,33 (dd, 4H).
35	2,40 (m, 4H), 2,54 (m, 4H), 2,75 (t, 2H), 2,80 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 4,20 (m, 3H), 5,42 (széles s, 2H), 5,80 (széles s, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,25 (m, 4H), 7,36 (m, 5H), 7,45 (dd, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,75 (széles s, 1H).
46	1,40-1,55 (m, 1H), 1,85-1,96 (m, 1H), 2,05-2,20 (m, 2H), 2,30-2,70 (m, 12H), 3,62 (ddd, 2H), 4,18 (s, 1H), 4,27 (széles d, 1H), 4,63 (széles t, 1H), 5,58 (széles s, 2H), 7,15-7,35 (m, 9H).
52	1,95 (m, 2H), 2,65-2,35 (m, 10H), 2,72 (t, 2H), 3,78 (t, 2H), 3,93 (t, 2H), 4,20 (s, 1H), 5,25 (széles s, 2H), 6,75 (d, 2H), 7,15-7,40 (m, 11H).
80	1,78-1,75 (m, 6H), 2,57-2,45 (m, 10H), 2,72 (t, 2H), 3,78 (t, 2H), 3,94 (t, 2H), 4,23 (s, 1H), 5,34 (széles s, 2H), 6,76 (d, 2H), 6,97 (t, 4H), 7,37-7,25 (m, 6H).

8. példa

CHO-K1 H1R kötődési kísérlet

Ezt a kísérletet rendszerint a vegyület azon képességének mérésére használjuk, hogy hisztamin H1 receptor kötődési ligandumként működik. Minthogy ebben a kísérletben humán klónozott H1 receptorokat használunk, jó megközelítést adhatja annak, hogy mi várható, ha a vegyületet embernek adagoljuk.

A kísérleti eljárás részletei a következők. Humán klónozott H1 receptort expresszáló CHO-K1 sejteket növesztünk, hogy összefolyjanak a szövettenyésztő edényekben. A sejteket DPBS pufferrel (JRH Biosciences) összegyűjtjük, 4 °C-on tartjuk, pellet sejtékké centrifugáljuk (4 °C, 500 g, 10 perc). A végső sejt pelletet homogenizáljuk és trisz/szacharóz puffer alkalmazásával újra szuszpendáljuk (20 mmól trisz, 250 mmól szacharóz, pH 7,4, 4 °C). A membránkészítmény alikvótjait -70 °C-on tároljuk.

A kísérlet napján a membránkészítményt megolvasztjuk és centrifugáljuk (TLA100.3 rotor, 4 °C, 15 perc, 23000 rpm). A pelletet trisz/szacharóz pufferban kezdetben újra szuszpendáljuk, majd tovább hígítjuk szükség szerint az A kísérleti puffer alkalmazásával (50 mmól Na/KPO₄, 2 mmól magnézium-klorid, 0,5 tömeg/térfogat % BSA, pH 7,5).

A kötődési kísérlethez a membránkészítményt, a tesztvegyületet és ³H-pirilamint (2 nmól végső koncentráció) A pufferben 1 térfogat/térfogat% DMSO-val együtt inkubáljuk egy 96-titerű polipropilén lemezen 3 óra hosszat 37 °C-on. A nem specifikus kötődést 10 μmól pirilamin jelenlétében határozzuk meg.

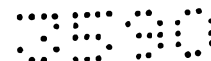
Egy 96-üregű Packard-féle összegyűjtőt használunk a 96-üregű lemez összegyűjtésére egy GF/B szűrési lemezre, melyet 0,1 térfogat% PEI-vel előkezeltünk. A lemezt Packard Topcounter-en számláljuk, miután hozzáadtunk Microscint 20 Packard-féle szcintillációs folyadékot. A hisztamin H1 receptoron levő valamennyi vegyület Ki értékét kiszámítjuk ezekből a számlálásokból. Az eredményeket az 1. táblázat mutatja be.

9. példa

Humán teljes vérben LTB₄ termelés gátlása

Ezzel a kísérlettel vizsgáljuk a vegyület azon képességét, hogy gátolja a kalcium-ionoforral stimulált emberi vérből a leukotrién B₄ termelést. A leukotrién B₄ termelését az 5-lipxogenáz enzim aktiválása közvetíti, ezzel a kísérlettel előre lehet látni a vegyület humán 5-lipoxigenáz enzim gátló hatását.

A kísérleti eljárás a következő. Normális humán önkéntesekből vért veszünk heparint tartalmazó kémcsövekbe. 1 ml heparinnal kezelt vért 1,5 ml polipropilén kémcsőbe pipettázunk. Ehhez a mintához vagy különböző koncentrációjú tesztvegyületet (5 µl) adagolunk DMSO-ban oldva, vagy 5 µl DMSO-t adagolunk oldószer kontrollként. Ezeket a mintákat vízfürdőn inkubáljuk 37 °C-on 15 percig. Ezután minden mintához 5 µl kalcium-ionofor A23187-t adagolunk 50 µmól végső koncentrációban, majd centrifugáljuk és visszahelyezzük a vízfürdőbe 30 percre. Ezután a mintákat 2500 rpm mellett 10 percig 4 °C-on centrifugáljuk. 50 µl felülúszót 950 µl enzim immunokísérlet (EIA) puffert tartalmazó előhűtött Eppendorf kémcsövekbe helyezünk át. Egy kereskedelmi forgalomban kapható EIA kitet (Cayman Chemical Co., Ann Arbor, MI, USA) használunk, hogy



ezután mérjük a mintákban az LTB₄ termelést. Az oldószer kontroll mintában kapott LTB₄ szinteket ezután összevetjük a tesztvegyületet tartalmazó mintákkal. Ebből kiszámítjuk minden tesztvegyület koncentrációra az LTB₄ termelés gátlási százalékát, és az LTB₄ termelés gátlására az IC₅₀-et meghatározzuk minden tesztvegyületre. Az eredményeket az alábbi 1. táblázat tartalmazza.

1. táblázat

Vegy. sz.	CHOH1 K _I (nM)	HWB IC ₅₀ (nM)
1	24	1515
3	260	1681
5	23	2041
46	133	313
8	220	5768
9	12	4222
11	130	3626
12	380	267
80	27	78
13	10	2444

Vegy. sz.	CHOH1 K _I (nM)	HWB IC ₅₀ (nM)
16	94	2657
87	58	251
18	15	2101
22	8	1473
23	10	287
24	7	253
26	4	1714
27	150	650
30	36	412
17	15	254

Vegy. sz.	CHOH1 K _I (nM)	HWB IC ₅₀ (nM)
32	7	263
34	550	142
35	135	85
36	420	94
37	4	6589
40	120	122
42	35	106
52	6	105
43	2	2742



10. példa

Antihisztaminergias in vivo hatás

35-400 g testsúlyú, Charles River laboratóriumból származó hím Hartley tengerimalacokat használunk. A hisztamin hatás gátlást Konzett és Rössler módszerével mérjük (*Naonyn-Schmiedebergs Arch. Exp. Path. Pharmacol.* **195**, 71-74 (1940)). Mesterséges levegőztetésnek tesszük ki az érzéstelenített tengerimalacokat. Feljegyezzük az endotracheális nyomást. A hörgőszűkületet egymást követő intravénás hisztamin injekciókkal váltjuk ki. A tesztvegyületeket orálisan adagoljuk egy 1 %-os metocellulóz szuszpenzióban, előre beállított időpontokban a hisztamin adagolás előtt.

A 2. táblázatban található eredmények mutatják az egyes vegyületek hisztamin által előidézett hörgőszűkítő hatásának gátlását az orális adagolás után több időpontban. Szignifikánsnak tekinthető az 50 %-os vagy ennél nagyobb gátlás.



2. táblázat

Vegyületszám	Tesztvegyület dózisa	Idő (óra)	Gátlási %
1	5 mg/kg	3 óra	56 %
12	2 mg/kg	3 óra	62 %
12	2 mg/kg	6 óra	66 %
87	2 mg/kg	3 óra	66 %
87	2 mg/kg	6 óra	73 %
23	2 mg/kg	3 óra	80 %
23	2 mg/kg	6 óra	92 %
27	2 mg/kg	3 óra	86 %
27	2 mg/kg	6 óra	91 %
32	2 mg/kg	3 óra	65 %
34	2 mg/kg	3 óra	81 %
34	2 mg/kg	6 óra	89 %
17	2 mg/kg	3 óra	66 %
17	2 mg/kg	6 óra	73 %
35	2 mg/kg	3 óra	72 %
35	2 mg/kg	6 óra	88 %
52	2 mg/kg	3 óra	69 %
80	2 mg/kg	3 óra	98 %

A táblázatból látható, hogy a találmány szerinti vegyületek jó hatást mutatnak, azaz gátolják a hisztamin által előidézett hörgőszűkítést. Ezen kívül számos vegyület egyszeri dózisban adagolva hosszú időtartamú antihisztaminergias hatást is mutat. Így például 2 mg/kg dózisban a 27-es vegyület még mindig gátolja az orális dózis után 6 órával 91 %-ban a hisztamin által kiváltott hörgőszűkületet.



Ezek a kísérletek azt is jelzik, hogy a találmány szerinti vegyületek orálisan biológiailag hozzáférhetők.

11. példa

5-Lipoxigenáz gátló hatás in vivo

350-400 g testsúlyú, Charles River laboratóriumból származó hímnemű Hartley tengerimalacokat használunk. A vegyületeket orális dózissal 1-2 mg/ml térfogatban állítjuk elő 1 %-os metocellulózban. Az állatokat 5-ös csoportokra osztjuk. Minden kísérlet tartalmaz egy oldószerrel adagolt kontrollcsoportot. Az állatok minden csoportjának vagy oldószerrel vagy találmány szerinti vegyületet adagolunk orális szondán keresztül. Az állatokat az adagolás után 1, 3 vagy 6 órát hagyjuk pihenni. A kontroll állatoknak 3 órát hagyunk pihenésre. Megfelelő időpontokban az állatokat 1,5 g/kg uretánnal intraperitoneálisan érzéstelenítjük. A vért egy heparinnal kezelt fecskendőbe szívjuk fel szívpunkció útján.

0,5 ml vért alikvótokká osztunk külön jelzett 1,5 ml-es Eppendorf-féle kémcsövekbe. Minden mintát megtöltünk 5 μ l [15 mmól] arachidonsavval, és 5 percre 37 °C-os vízfürdőbe helyezük. 5 perc múlva a vért 5 μ l, 5 mmól A23187 kalcium-ionoforral stimuláljuk, és még 30 percig a vízfürdőben hagyjuk. 30 perc múlva a vérmintákat a vízfürdőből kivesszük és 14000 rpm mellett 2 percig centrifugáljuk. A plazmát EIA pufferba hígítjuk, és a gyártó utasításai szerint EIA-t végzünk (Cayman Chemical Co., Ann Arbor, MI, USA).

A 3. táblázatban levő eredmények mutatják az egyes vegyületek 5-lipoxigenáz gátló hatását százalékosan az orális dó-



zis utáni több időpontban. Szignifikánsnak tekinthető az 50 %-os vagy ennél nagyobb gátlás.

3. táblázat

Vegyületszám	Dózis	Idő (óra)	%-os gátlás
1	2 mg/kg	1 óra	62 %
12	2 mg/kg	6 óra	80 %
87	2 mg/kg	1 óra	70 %
87	2 mg/kg	6 óra	94 %
23	2 mg/kg	1 óra	80 %
27	2 mg/kg	1 óra	88 %
32	2 mg/kg	1 óra	88 %
17	2 mg/kg	3 óra	70 %
17	2 mg/kg	6 óra	94 %
35	2 mg/kg	1 óra	87 %
35	2 mg/kg	3 óra	97 %
52	2 mg/kg	3 óra	61 %
80	2 mg/kg	3 óra	73 %
80	2 mg/kg	6 óra	88 %
34	2 mg/kg	3 óra	38 %

A táblázatból látható, hogy a találmány szerinti vegyületek hatékonyan gátolják az 5-lipoxigenáz enzimet. Ezen kívül több vegyület egyszeri dózisban adagolva hosszú ideig tartó 5-lipoxigenáz inhibitor hatást mutat. Így például 2 mg/kg dózisban a 87-es vegyület az orális dózis után 6 órával is 94 %-os 5-lipoxigenáz gátló hatással rendelkezik.



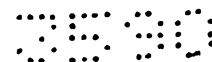
A kísérletek azt is mutatják, hogy a vegyületek orálisan hatékonyak.

12. példa

15-Lipoxigenáz gátlás

A kísérlettel a vegyület 15-hidroxi-5,8,11,13-eikoza-tetraénsav (15-HETE) termelés gátló hatását vizsgáljuk 15-lipoxigenáz arachidonsavra gyakorolt hatásán keresztül. 15-Lipoxigenázt tisztítunk nyúl peritoneális polimorf-nukleáris leukocitákból. Az enzim felelős az arachidonsav átalakulásáért oxigénezés útján az arachidonsav 15-ös szénatomján 15-hidroperoxi-5,8,11,13-eikoza-tetraénsavvá (15-HPETE), melyet ezután redukálva kapjuk a 15-hidroxi-5,8,11,13-eikoza-tetraénsavat (15-HETE).

A kísérleti eljárás a következő. Arachidonsavat 15-HETE-vel együtt inkubálunk 5 percig 37 °C-on a tesztvegyület különböző koncentrációi jelenlétében vagy anélkül (10⁻⁸ – 10⁻⁵ mól). Minden mintában ezután radioimmuno-kísérlettel mérjük a 15-HETE termelést. Az oldószeres kontrollmintában termelt 15-HETE szinteket ezután összevetjük a tesztvegyületet tartalmazó mintákban levő 15-HETE szintekkel. Ebből a 15-HETE termelés gátlását számítjuk ki minden tesztvegyület koncentrációjára, majd meghatározzuk minden tesztvegyületre a 15-HETE termelés gátlására az IC₅₀ értéket. Az 1-es, 32-es, 35-ös, 52-es és 80-as vegyületekre az IC₅₀ értékek nmól-ban kifejezve 1300, 170, 46, 61 és 110.

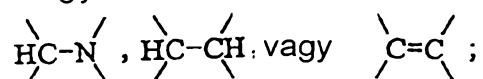


SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű vegyület és geometriai izomerjei, enantiomerjei, diasztereomerjei és gyógyászatilag elfogadható sói - ahol

X és X' egymástól függetlenül lehet hidrogén- vagy halogén-atom, alkil-, alkenil-, alkinil-, alkoxi-, trifluor-metil- vagy $-(Y')_m-W'$ csoport;

G és G' együtt lehet



D jelentése $-\text{CH}=\text{}$ vagy $=\text{N}-$;

R¹ és R² jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy együtt $-(\text{CH}_2)_n-$, ahol n értéke 0, 1, 2 vagy 3;

m és m' jelentése egymástól függetlenül 0 vagy 1;

Y és Y' jelentése $-\text{L}^1-$ vagy $-\text{L}^2-\text{V}(\text{Z})_t-\text{L}^3-$, ahol t értéke 0 vagy 1;

L¹ jelentése alkilén-, alkenilén-, alkinilén-csoport vagy a fentiek közül az egyik, amelyben egy vagy több metilén-csoportot $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{N}(\text{Q})-$ vagy $-\text{N}(\text{R}^3)-$ helyettesít;

L² jelentése

- (a) alkilén-, alkenilén-, alkinilén-csoport vagy a fentiek közül az egyik, amelyikben egy vagy több metilén-csoportot a következő csoportok helyettesíthetnek: $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{N}(\text{Q}')-$ vagy $-\text{N}(\text{R}^4)-$, vagy
- (b) $-\text{L}^4-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{Q}')-$ vagy $-\text{L}^4(\text{Q}')-$ vagy
- (c) vegyértékvonal;



L³ jelentése

- (a) alkilén-, alkenilén-, alkiniléncsoport vagy a fentiek egyike, amelyben egy vagy több metiléncsoportot –O-, –S-, –S(O)-, –S(O)₂-, –N(Q'')- vagy –N(R⁵)- vagy
- (b) vegyértékvonal helyettesít;

L⁴ jelentése

- (a) alkilén-, alkenilén-, alkiniléncsoport vagy a fentiek egyike, amelyikben egy vagy több metiléncsoportot –O-, –S-, –S(O)-, –S(O)₂-, –N(Q'')- vagy –N(R⁵)- helyettesít, vagy
- (b) vegyértékvonal;

V jelentése

- (a) kétértékű arén-, kétértékű heteroarén- vagy kétértékű telített heterociklusos csoport, ha t értéke 0, vagy
- (b) háromértékű arén- vagy háromértékű heteroarén-csoport, ha t = 1;

Q, Q' és Q'' jelentése hidrogénatom, –AC(O)OR⁶ vagy –AC(O)NR⁶R⁷;

W és W' jelentése egymástól függetlenül –N(OM)C(O)N(R⁸)R⁹, –N(R⁸)C(O)N(OM)R⁹, –N(OM)C(O)R⁸, –C(O)NR⁸R⁹ vagy –C(O)OR⁸, feltéve, hogy W és W' közül legalább az egyik jelentése N(OM)C(O)N(R⁸)R⁹, –N(R⁸)C(O)N(OM)R⁹ vagy –N(OM)C(O)R⁸;

Z jelentése A''N(OM')C(O)N(R¹⁰)R¹¹, –A''N(R¹⁰)C(O)N(OM')R¹¹, –A''N(OM')C(O)R¹¹, –A'C(O)N(OM')R¹¹, –A'C(O)NR¹⁰R¹¹, –A'C(O)OR¹⁰, halogénatom, CH₃, NR³R⁴, NR³C(O)R⁴, NO₂, CN, CF₃, S(O)₂NR³R⁴, S(O)₂R³, SR³ vagy S(O)R³;



A, A' és A'' jelentése egymástól függetlenül vegyértékvonal, alkilén-, alkenilén-, alkinilén-, iloalkil-aril-, iloaryl-alkil- vagy diiloalkil-arén-csoport vagy a fentiek egyike, amelyben egy vagy több metiléncsoportot –O-, –NH-, –S-, –S(O)- vagy –S(O)₂- helyettesít, és/vagy egy vagy több metilidéncsoportot =N- helyettesít;

M és M' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, gyógyászatilag elfogadható kation vagy metabolikusan hasítható csoport, és

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ és R¹¹ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, aril-, aril-alkil-, alkil-aril-, alkil-aril-alkil-csoport, vagy a fentiek egyike, amelyben egy vagy több metiléncsoportot –O-, –NH-, –S-, –S(O)- vagy –S(O)₂- helyettesít, és/vagy egy vagy több metilidéncsoportot =N- helyettesít;

feltéve, hogy az –S(O)- és –S(O)₂- csoportban levő kénatomokhoz kapcsolódó oxigénatomokon kívül, ha egy vagy több metilidéncsoportot –O-, –NH-, –S-, –S(O)- vagy –S(O)₂- helyettesít, és ha egy vagy több metilidéncsoportot =N- helyettesít, akkor az ilyen helyettesítés nem eredményez egymáshoz kovalensen kapcsolódó két heteroatomot;

továbbá, ha $m = 0$, akkor W nem $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ vagy $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$;

és továbbá $-\text{AC}(\text{O})\text{OOR}^6$ szubsztituensben R⁶ nem lehet hidrogénatom, ha A vegyértékvonal.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek szűkebb csoportja, az (I'') általános képletű vegyületek, ahol a szubsztituensek jelentése az 1. igénypontban megadott, és geometriai izomerjei,



enantiomerjei, diasztereomerjei és gyógyászatilag elfogadható sói.

3. Az 1. igénypont szerinti (II) általános képletű vegyület, ahol a szubsztituensek jelentése a fenti, és geometriai izomerjei, enantiomerjei, diasztereomerjei és gyógyászatilag elfogadható sói.

4. Az 1. igénypont szerinti (III) általános képletű vegyület, ahol a szubsztituensek jelentése az 1. igénypontban megadott, és geometriai izomerjei, enantiomerjei, diasztereomerjei és gyógyászatilag elfogadható sói.

5. A 3. vagy 4. igénypont szerinti vegyület, ahol X jelentése klóratom, X' jelentése hidrogénatom, m értéke 1 és W jelentése $-N(OH)C(O)NH_2$.

6. A 3. vagy 4. igénypont szerinti vegyület, ahol X jelentése klóratom, X' jelentése hidrogénatom, m értéke 1, Y jelentése L^1 , ahol L^1 jelentése alkinilén-, iloalkoxi- vagy iloalkoxi-alkilcsoport.

7. A 3. vagy 4. igénypont szerinti vegyület, ahol X jelentése klóratom, X' hidrogénatom, m értéke 1, Y jelentése $-L^2-V(Z)_t-L^3-$, ahol $t = 0$, V jelentése 1,4-fenilén- vagy 1,3-fenilén-csoport, L^2 jelentése iloalkoxics csoport és L^3 jelentése alkilén-, alkenilén- vagy alkinilén-csoport.

8. A 3. vagy 4. igénypont szerinti vegyület, ahol X jelentése klóratom, X' hidrogénatom, m értéke 1, Y jelentése $-L^2-V(Z)_t-L^3-$, ahol t értéke 0, V jelentése 2,5-furilén-csoport, L^2 jelentése alkilén-csoport, és L^3 jelentése alkilén-, alkenilén- vagy alkinilén-csoport.



9. A 3. vagy 4. igénypont szerinti vegyület, ahol X jelentése klóratom, X' jelentése hidrogénatom, m értéke 1, Y jelentése $-L^2-V(Z)_t-L^3-$, ahol t értéke 1, L^2 jelentése iloalkoxicsoport, V jelentése háromértékű heteroaréncsoport, Z jelentése $A'C(O)NR^{10}R^{11}$ vagy $-A'C(O)OR^{10}$, és W jelentése $-N(OH)C(O)NH_2$.

10. A 3. vagy 4. igénypont szerinti vegyület, ahol X és X' jelentése fluoratom, m értéke 1, Y jelentése $-L^2-V(Z)_t-L^3-$, t értéke 0, V jelentése 1,4-fenilén- vagy 1,3-fenilén-csoport, L^2 jelentése iloalkoxicsoport, és L^3 jelentése alkilén-, alkenilén- vagy alkiniléncsoport.

11. 1-es, 5-ös, 11-es, 12-es, 13-as, 17-es, 23-as, 24-es, 31-es, 32-es, 33-as, 34-es, 35-ös, 36-os, 37-es, 40-es, 41-es, 42-es, 43-as, 44-es, 45-ös, 46-os, 48-as, 49-es, 50-es, 52-es, 53-as, 54-es, 55-ös, 56-os, 57-es, 58-as, 59-es, 61-es, 62-es, 63-s, 64-es, 65-ös, 66-os, 67-es, 68-as, 69-es, 70-es, 71-es, 72-es, 73-as, 74-es, 75-ös, 76-os, 77-es, 78-as, 79-es, 80-as, 82-es, 83-as, 84-es, 85-ös, 86-os, 87-es, 88-as, 89-es, 90-es, 91-es, 92-es, 93-as és 94-es számú vegyület.

12. 17-es, 32-es, 34-es, 35-ös, 46-os, 52-es és 80-as számú vegyület.

13. Az 1. igénypont szerinti vegyület - ahol X és X' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogén-

atom vagy $-(Y')_m-W'$;

G és G' együtt $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{HC} \\ \diagdown \end{array} - \begin{array}{c} \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \end{array}$, $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{HC} \\ \diagdown \end{array} - \begin{array}{c} \diagup \\ \text{CH} \\ \diagdown \end{array}$ vagy $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array} =$

képletű csoportot képez;

D jelentése $-\text{CH}=\text{}$ vagy $=\text{N}-$;



R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy együtt $-(CH_2)_2-$ csoportot képez;

m és m' jelentése egymástól függetlenül 0 vagy 1;

Y és Y' jelentése $-L^1-$ vagy $-L^2-V(Z)_t-L^3-$, ahol t értéke 0 vagy 1;

L^1 jelentése alkilén-, alkenilén-, alkiniléncsoport vagy a fentiek egyike, ahol egy vagy több metiléncsoportot $-O-$ helyettesít;

L^2 jelentése

(a) alkilén-, alkenilén-, alkiniléncsoport vagy a fentiek egyike, amelyben egy vagy több metiléncsoportot $-O-$ vagy $-N(Q')$ - vagy

(b) $-L^4-C(O)-N(Q')$ - helyettesít;

L^3 jelentése

(a) alkilén-, alkenilén-, alkiniléncsoport vagy a fentiek egyike, amelyben egy vagy több metiléncsoportot $-O-$ vagy $-N(Q'')$ - helyettesít

L^4 jelentése alkiléncsoport;

V jelentése

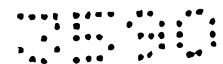
(a) kétértékű arén-, kétértékű heteroarén- vagy kétértékű telített heterociklusos csoport, ha t értéke 0, vagy

(b) háromértékű arén- vagy háromértékű heteroarén-csoport, ha t értéke 1;

Q jelentése hidrogénatom;

Q' és Q'' jelentése egymástól függetlenül $-AC(O)OR^6$ vagy $-AC(O)NR^6R^7$;

W és W' jelentése egymástól függetlenül $-N(OM)C(O)N(R^8)R^9$, $-N(R^8)C(O)N(OM)R^9$, $-N(OM)C(O)R^8$, $-C(O)NR^8R^9$ vagy $-C(O)OR^8$, feltéve, hogy W és W' közül legalább az egyik



$N(OM)C(O)N(R^8)R^9$, $-N(R^8)C(O)N(OM)R^9$ vagy
 $-N(OM)C(O)R^8$ csoport;

Z jelentése $A'C(O)NR^{10}R^{11}$, $-A'C(O)OR^{10}$, halogénatom,
 $NR^3C(O)R^4$, NO_2 , CN vagy CF_3 ;

A és A' jelentése egymástól függetlenül vegyértékvonal, alkilén-,
 alkenilén-, alkiniléncsoport vagy a fentiek egyike, amelyben
 egy vagy több metiléncsoportot $-O-$ helyettesít;

M és M' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, gyógyá-
 szatilag elfogadható kation vagy metabolikusan hasítható
 csoport;

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} és R^{11} , ha jelen van, egymástól
 függetlenül lehet hidrogénatom vagy alkilcsoport, amelyben
 egy vagy több metiléncsoportot $-O-$ helyettesít;

feltéve, hogy az $-S(O)-$ vagy $-S(O)_2-$ -ben levő kénatomhoz kap-
 csolódo oxigéneken kívül, ha egy vagy több metiléncsoportot $-$
 $O-$, $-NH-$, $-S-$, $-S(O)-$ vagy $-S(O)_2-$ helyettesít, és ha egy vagy
 több metilidéncsoportot $=N-$ helyettesít, akkor az ilyen helyette-
 sítés nem eredményez két, egymáshoz kovalensen kapcsolódó
 heteroatomot;

feltéve továbbá, hogy ha m értéke 0, W nem $-C(O)NR^8R^9$ vagy
 $-C(O)OR^8$;

és feltéve továbbá, hogy az $-AC(O)OOR^6$ szubsztituensben R^6
 nem lehet hidrogénatom, ha A vegyértékvonal.

14. A 13. igénypont szerinti vegyület, ahol

X és X' egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatom;

G és G' együtt $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{HC} \\ \diagdown \end{array} - \begin{array}{c} \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \end{array}$ vagy $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array} = \begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array}$

csoportot képez;



- Y jelentése $-L^2-V(Z)_t-L^3-$, ahol t értéke 0 vagy 1;
- L^2 jelentése 1-6 szénatomos alkilénecsoprot, amelyben egy vagy több metilénecsoprotot helyettesíthet $-O-$;
- $V(Z)_t$ jelentése adott esetben $-A'C(O)NR^{10}R^{11}$ -gyel, $-A'C(O)OR^{10}$ -zel, halogénnel, $NR^3C(O)R^4$ -gyel, nitro-, ciano- vagy trifluor-metil-csoporttal szubsztituált fenilénecsoprot, vagy furilén- vagy oxolanilénecsoprot;
- L^3 jelentése 1-6 szénatomos alkilénecsoprot, amelyben egy vagy több metilénecsoprotot $-O-$ helyettesíthet, vagy 2-6 szénatomos alkinilénecsoprot;
- W jelentése $-N(OM)C(O)N(R^8)R^9$, $-N(R^8)C(O)N(OM)R^9$ vagy $-N(OM)C(O)R^8$;
- A' jelentése metilén-, vinilénecsoprot vagy vegyértékvonallal;
- R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} és R^{11} , ha jelen van, egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilénecsoprot, melyben egy vagy több metilénecsoprotot oxigén helyettesíthet.

15. A 14. igénypont szerinti vegyület - ahol

- X jelentése fluor- vagy klóratom;
- X' hidrogén- vagy fluoratom;
- Y jelentése $-L^2-V(Z)_t-L^3-$, ahol t értéke 0 vagy 1;
- L^2 jelentése 1-6 szénatomos alkilénecsoprot, amelyben egy metilénecsoprotot oxigén helyettesíthet;
- $V(Z)_t$ jelentése adott esetben $-A'C(O)NR^{10}R^{11}$, $-A'C(O)OR^{10}$ csoporttal, halogénatommal, $NR^3C(O)R^4$, nitro-, ciano- vagy trifluor-metil-csoporttal szubsztituált fenilénecsoprot, vagy furilén- vagy oxolanilénecsoprot;



L^3 jelentése 1-6 szénatomos alkiléncsoport, amelyben egy metiléncsoportot oxigén helyettesíthet, vagy 2-6 szénatomos alkiniléncsoport;

W jelentése $-N(OH)C(O)NH_2$;

A' jelentése metilén-, viniléncsoport vagy vegyértékvonal;

$R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}$ és R^{11} , ha jelen van, egymástól függetlenül lehet hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, melyben egy metiléncsoportot oxigén helyettesíthet.

16. Az 1. igénypont szerinti vegyület – ahol

X és X' jelentése egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, alkoxi- vagy trifluor-metilcsoport;

W jelentése $N(OM)C(O)N(R^8)R^9$, $-N(R^8)C(O)N(OM)R^9$ vagy $-N(OM)C(O)R^8$.

17. Az 1. igénypont szerinti vegyület – ahol

L^4 jelentése alkiléncsoport;

Z jelentése $-N(OM')C(O)N(R^{10})R^{11}$, $-N(R^{10})C(O)N(OM')R^{11}$, $-N(OM')C(O)R^{11}$, $-A'C(O)N(OM')R^{11}$, $-A'C(O)NR^{10}R^{11}$ vagy $-A'C(O)OR^{10}$.

18. Az 1. igénypont szerinti vegyület – ahol

X és X' jelentése egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, alkoxi- vagy trifluor-metilcsoport;

L^4 jelentése alkiléncsoport;

W jelentése $N(OM)C(O)N(R^8)R^9$, $-N(R^8)C(O)N(OM)R^9$ vagy $-N(OM)C(O)R^8$;

Z jelentése $-N(OM')C(O)N(R^{10})R^{11}$, $-N(R^{10})C(O)N(OM')R^{11}$,
 $-N(OM')C(O)R^{11}$, $-A'C(O)N(OM')R^{11}$, $-A'C(O)NR^{10}R^{11}$ vagy
 $-A'C(O)OR^{10}$.

19. Az 1. igénypont szerinti vegyület, ahol M vagy M' jelentése metabolikusan hasítható csoport, amely lehet szerves vagy szervetlen anion, gyógyászatilag elfogadható kation, acil-, alkil-, foszfát-, szulfát- vagy szulfonát-, $NH_2C(O)$ - vagy (alkil)OC(O)- csoport.

20. A 19. igénypont szerinti vegyület, ahol az acil jelentése (alkil)C(O), beleértve az acetil-, propionil- vagy butirilcsoportot.

21. Gyógyszerkészítmény, amely egy 1-20. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet és gyógyászatilag elfogadható hordozót tartalmaz.

22. Az 1-20. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek alkalmazása gyógyszer előállítására, amellyel mind a leukotrién, mind a hisztamin által közvetített biológiai folyamatok szimultán gátolhatók.

23. Az 1-20. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek alkalmazása gyógyszer előállítására, amellyel az alábbi betegségek kezelhetők: asztma, szezonális és évenként előforduló allergiás nátha, melléküreg-gyulladás, kötőhártya-gyulladás, ételallergia, makrélamérgezés, pikkelysömör, csalánkiütés, viszketegség, ekcéma, reumatoid artritisz, gyulladósos bélbetegség, krónikus elzáródásos tüdőbetegség, trombózisos betegség és középfülgyulladás.



24. A 23. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a kezelendő betegség asztma és szezonális, illetve évenként előforduló nátha.

A meghatalmazott:

DANUBIA

Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Kerény Judit

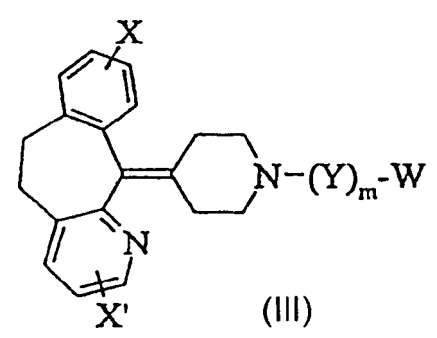
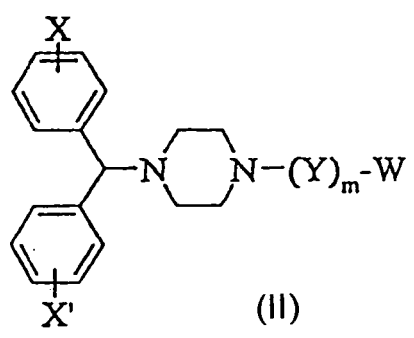
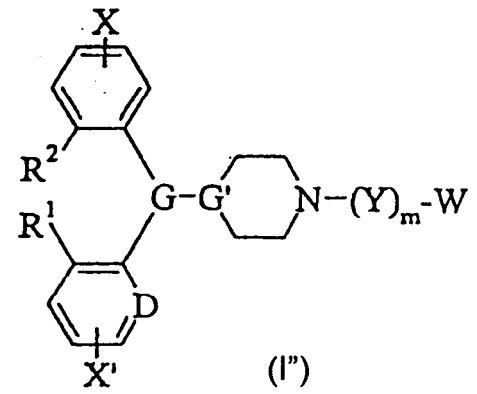
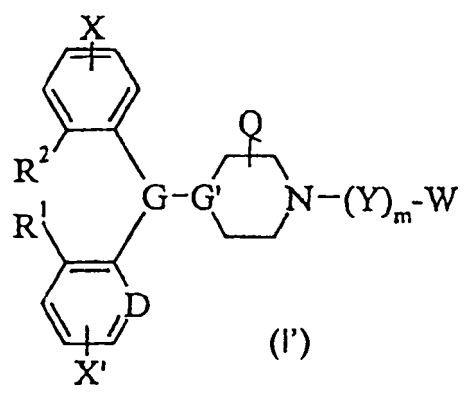
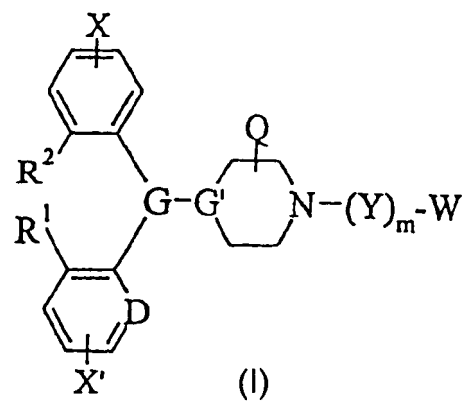
szabadalmi ügyvivő

10 oldal végző

2007.03.21

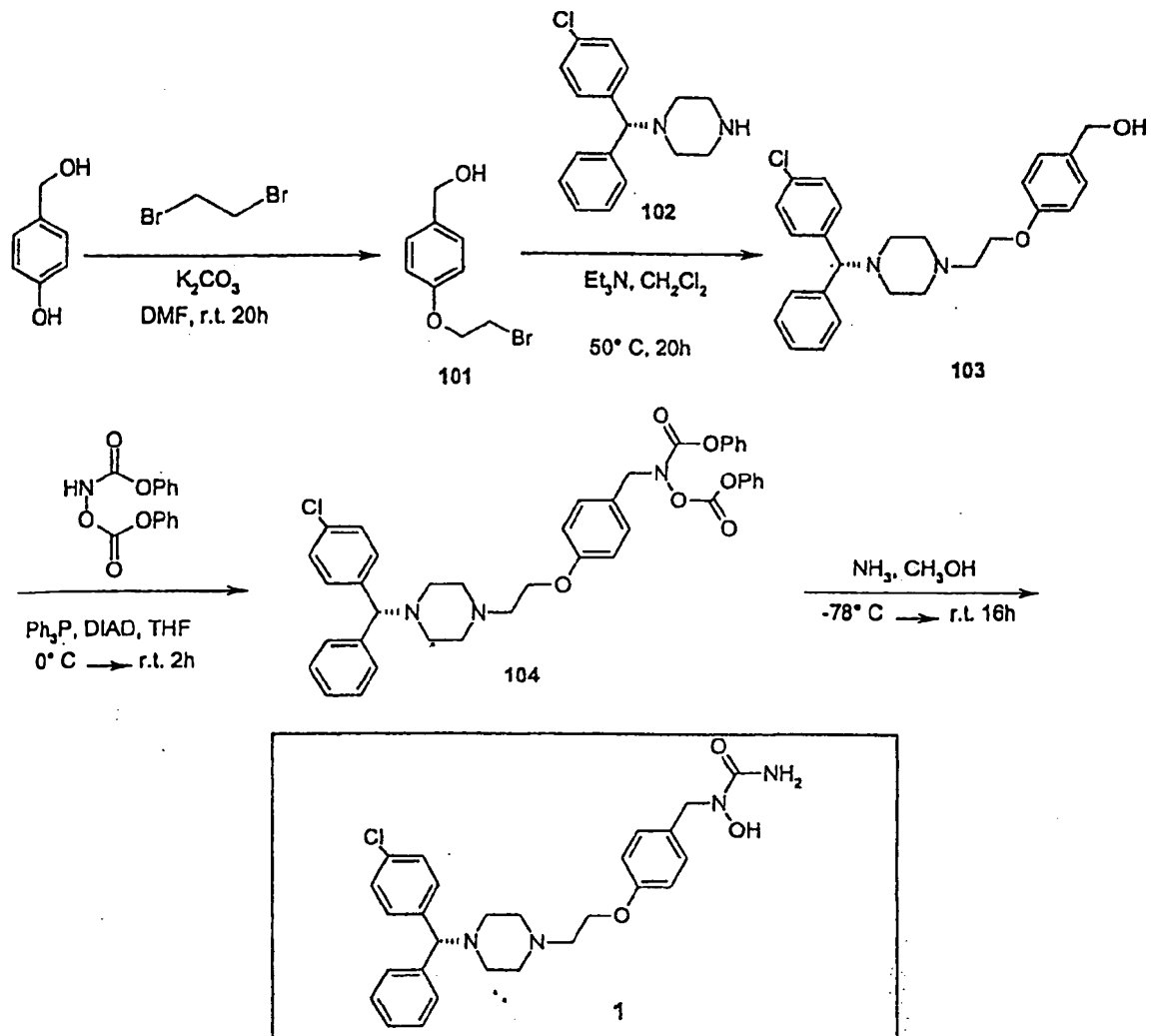
JK

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

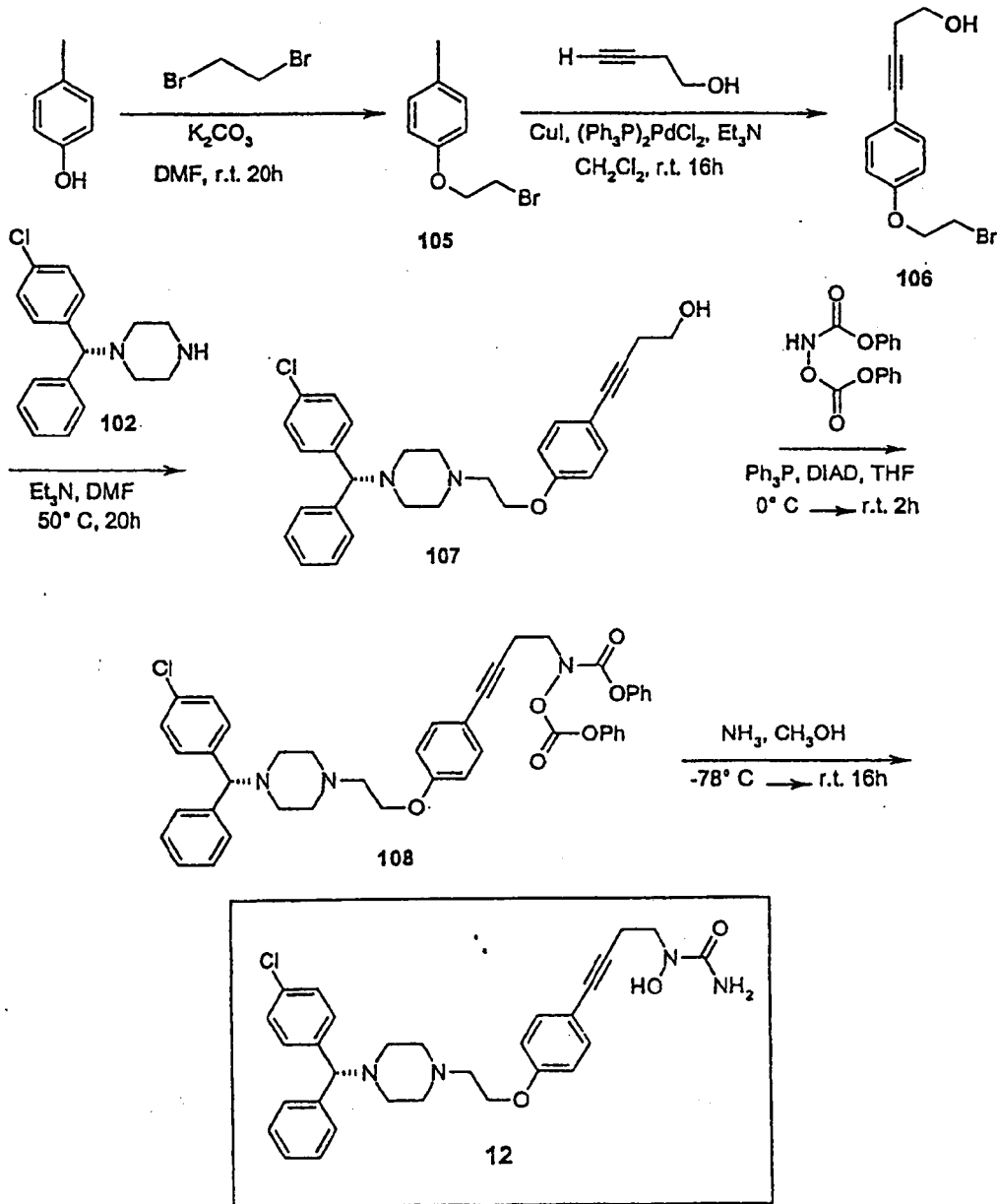


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

1. ÁBRA

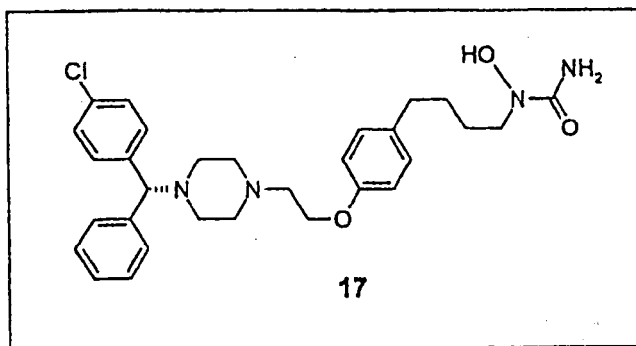
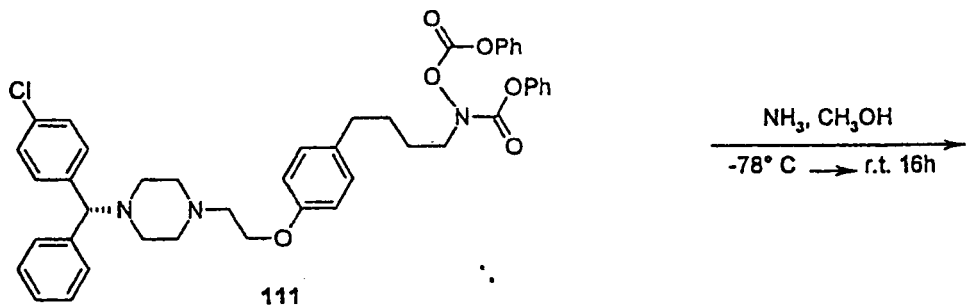
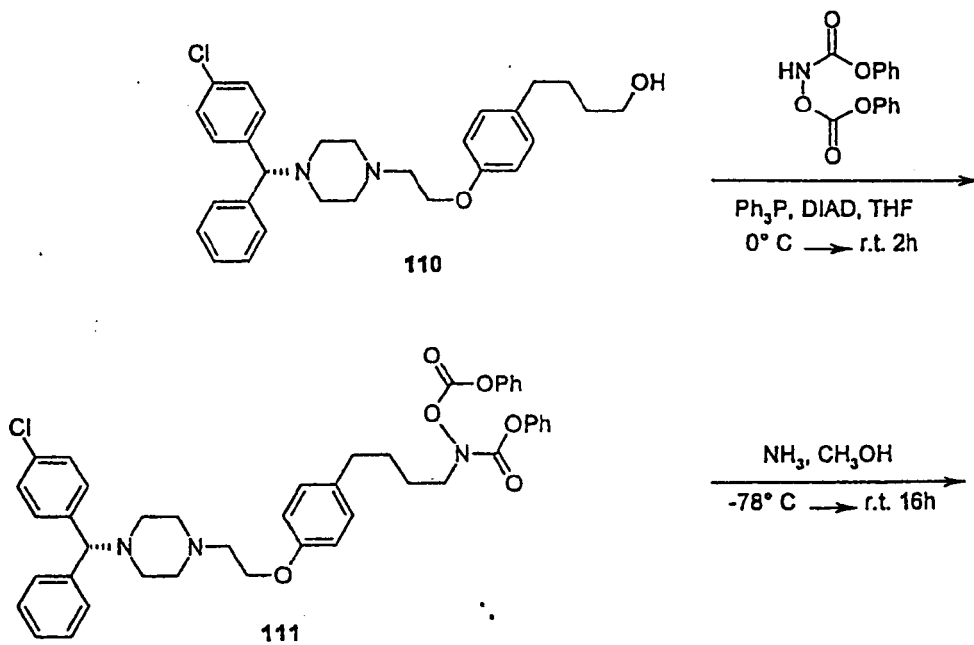
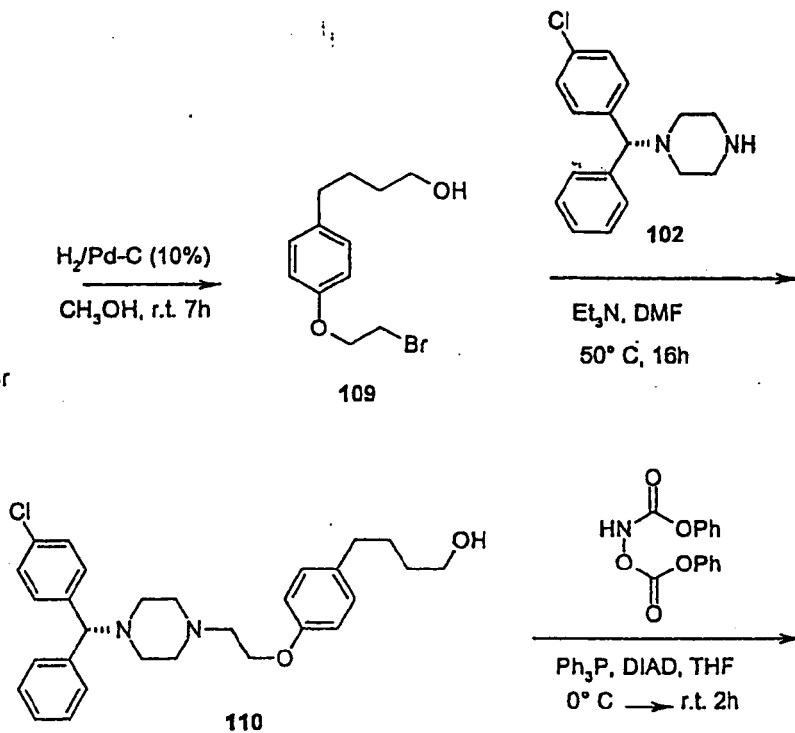
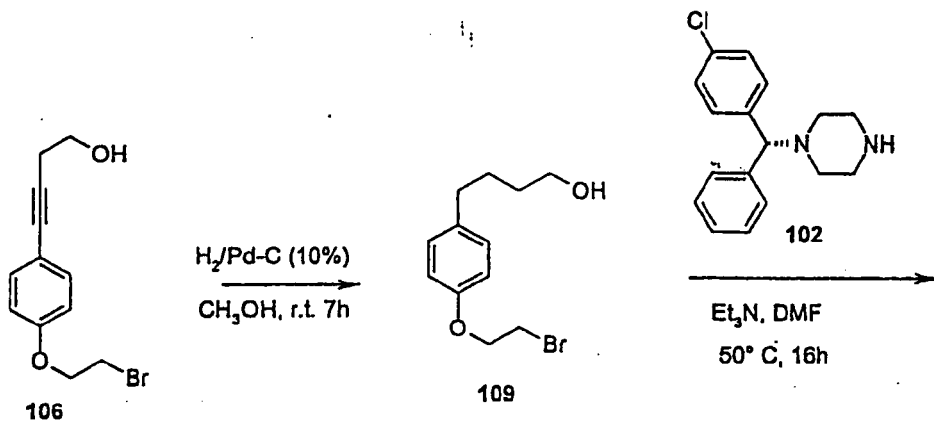


2. ÁBRA



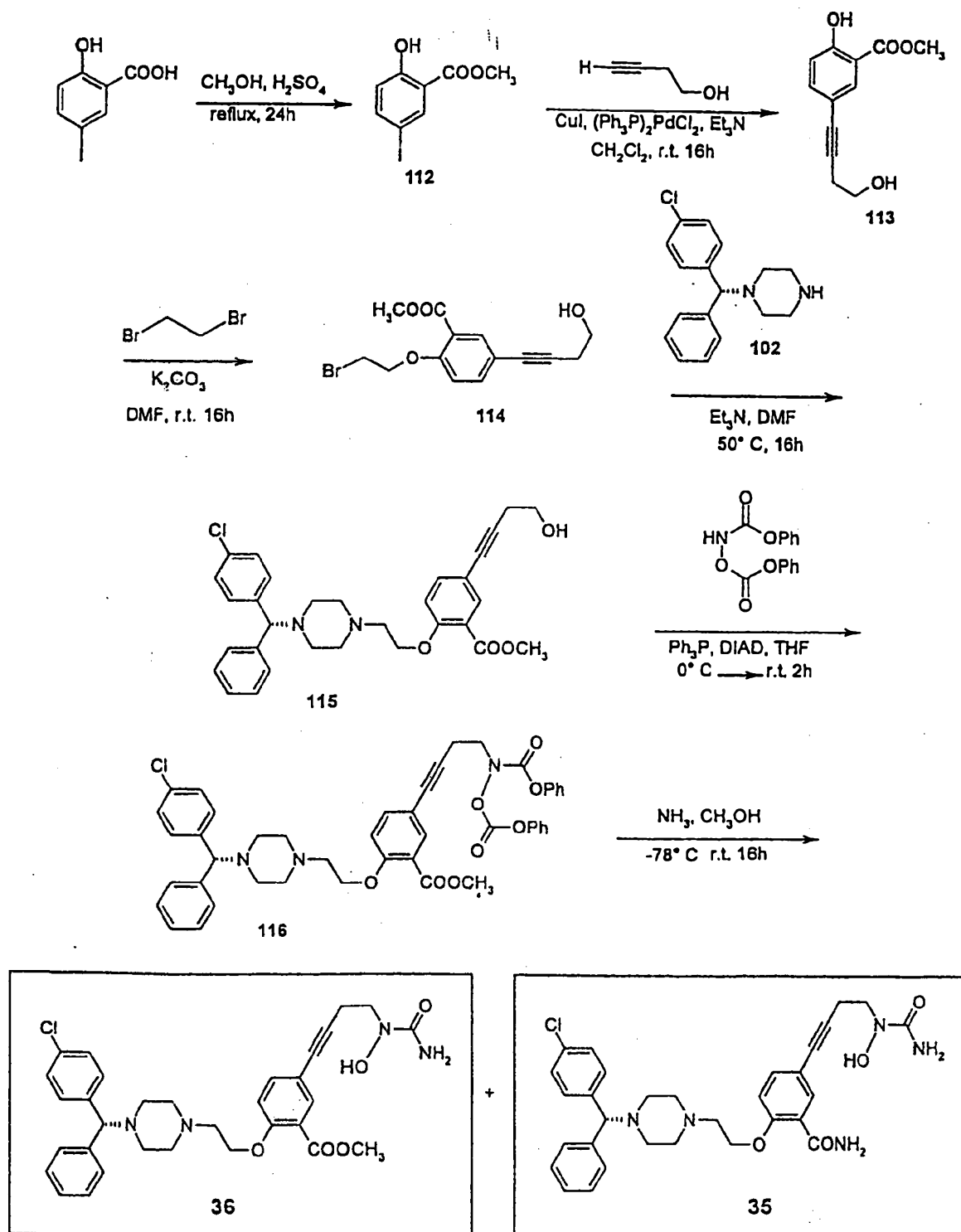
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

3. ÁBRA



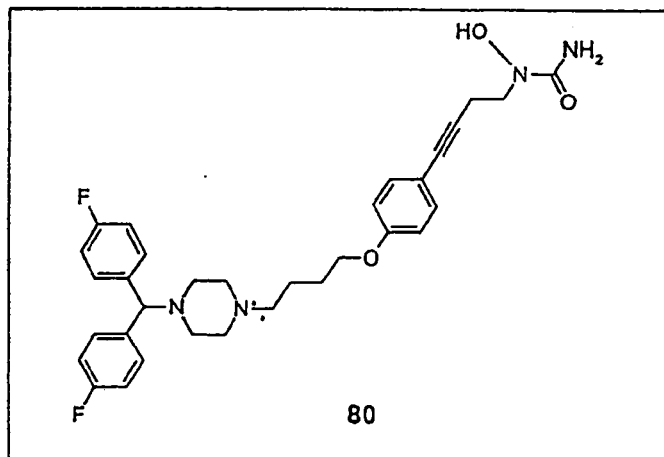
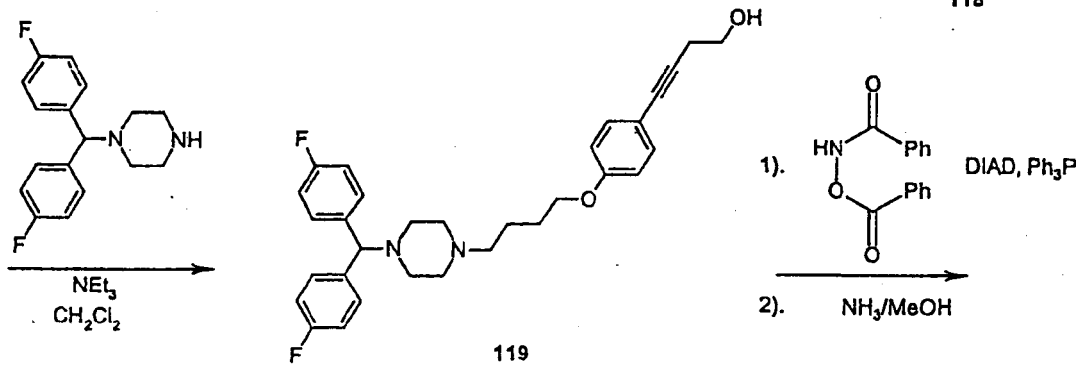
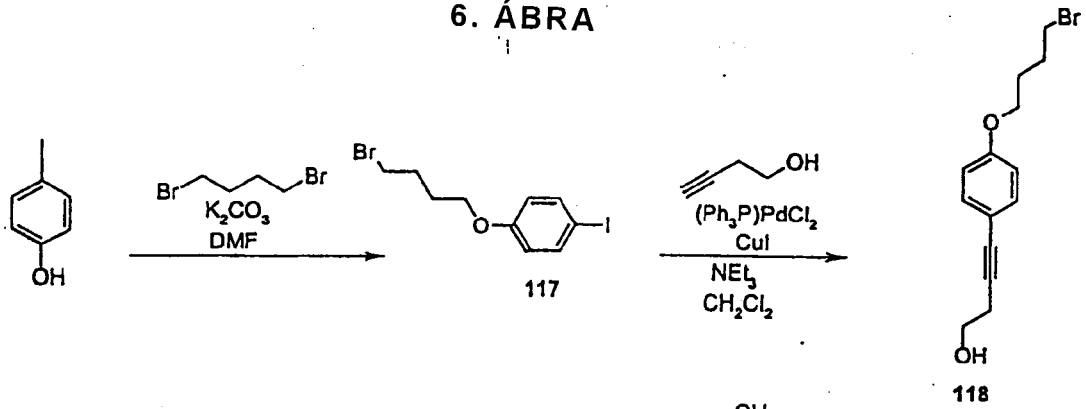
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

4. ÁBRA



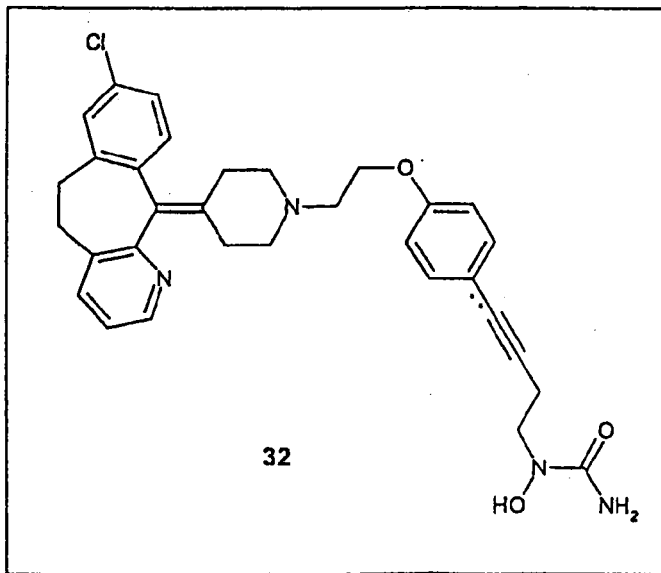
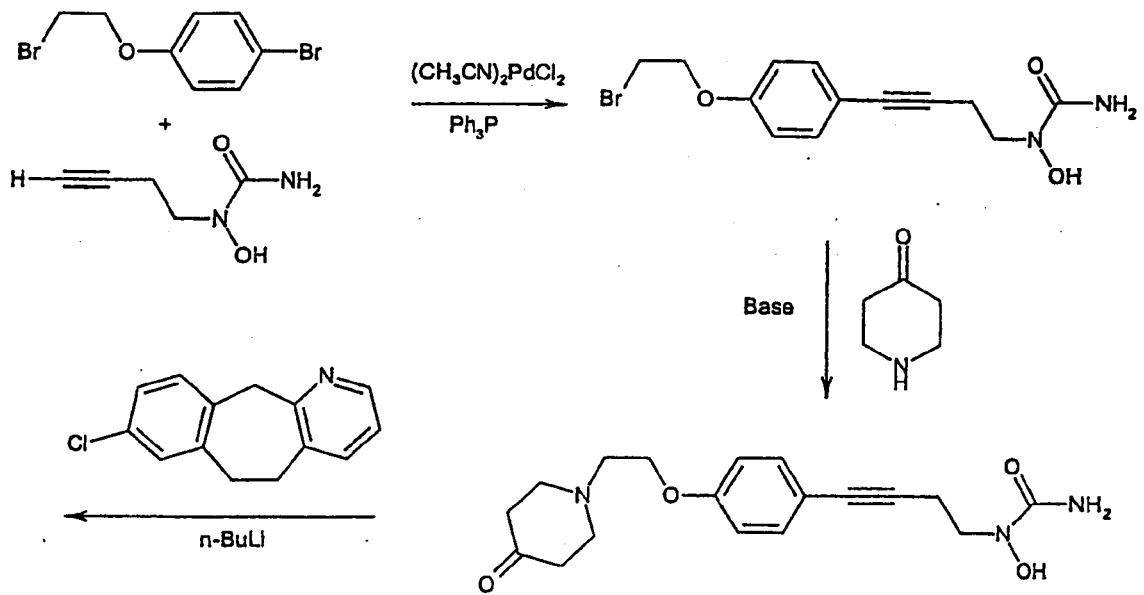
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

6. ÁBRA



KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

7. ÁBRA



9. ÁBRA

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

