



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 10 233 T2 2006.03.09**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 307 425 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 10 233.9**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/SE01/01687**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 963 637.2**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 02/012168**

(86) PCT-Anmeldetag: **31.07.2001**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **14.02.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **07.05.2003**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **20.04.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **09.03.2006**

(51) Int Cl.⁸: **C07C 233/78 (2006.01)**

C07C 235/66 (2006.01)

C07C 255/52 (2006.01)

A61K 31/166 (2006.01)

A61K 31/277 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

0019008 04.08.2000 GB

(73) Patentinhaber:

AstraZeneca AB, Södertälje, SE

(74) Vertreter:

derzeit kein Vertreter bestellt

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR**

(72) Erfinder:

BERNSTEIN, Peter, Wilmington, US

(54) Bezeichnung: **NEUE N-(2-PHENYL-3-AMINOPROPYL)NAPHTAMIDE**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Hintergrund

[0001] Die Säugetier-Neurokinine bilden eine Klasse von Peptidneurotransmittern, die im peripheren und im zentralen Nervensystem anzutreffen sind. Die drei wichtigsten Neurokinine sind Substanz P (SP), Neurokinin A (NKA) und Neurokinin B (NKB).

[0002] Außerdem gibt es zumindest von NKA N-terminal verlängerte Formen. Für diese drei wichtigsten Neurokinine sind mindestens drei Rezeptortypen bekannt. Die Rezeptoren werden auf der Grundlage ihrer die Neurokinin-Agonisten SP, NKA und NKB bevorzugenden relativen Selektivitäten als Neurokinin-1-Rezeptoren (NK₁-Rezeptoren), Neurokinin-2-Rezeptoren (NK₂-Rezeptoren) bzw. Neurokinin-3-Rezeptoren (NK₃-Rezeptoren) bezeichnet.

[0003] Es gilt nunmehr als erwiesen, daß Angst, Streß und Depression miteinander in Zusammenhang stehen (File SE Pharmacol, Biochem & Behavior 54/1:3–12, 1996). Außerdem können diese komplexen Gemütszustände nicht einfach auf Defekte in einem einzigen Neurotransmitter zurückzuführen sein, wenngleich 5-HT eine Hauptrolle zugeschrieben wird (Graeff et al., Pharmacol, Biochem & Behavior 54/1:129-141, 1996). Substanz P (SP) war eines der ersten im Gehirn von Säugetieren identifizierten Neuropeptide, und es ist nunmehr allgemein anerkannt, daß alle drei Tachykinine im ZNS zu finden sind (Iversen LL, J Psychopharmacol 3/1:1–6, 1989), insbesondere in den striatonigralen Neuronen, dem Hypothalamus und dem limbischen Vorderhirn (ibid.). NK₁- und NK₃-Rezeptoren wurden auch im Gehirn identifiziert (Beaujouan et al., Neurosci. 18:857–875, 1986). Das Vorliegen des NK₂-Rezeptors im Gehirn war umstritten, wenngleich neuere Belege zumindest im Septalbereich Rezeptorlokalisation zeigen (Steinberg et al., Eur J Neurosci 10/7:2337–45, 1998).

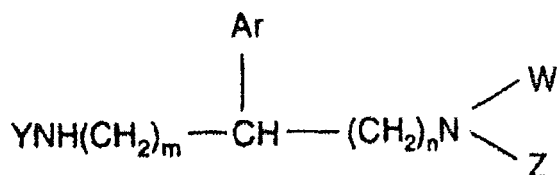
[0004] Aus verschiedenen Tierversuchstests haben sich pharmakologische Belege für eine Rolle von NK₁- oder NK₂-Rezeptoren bei Angststörungen angesammelt (für Beispiele siehe Tabelle 1). Es wurden jedoch nur selten Tiermodelle von Depression zur Definition des potentiellen Nutzens von NK-Rezeptorantagonisten verwendet. SP stimuliert das Turnover von anderen an Depression beteiligten Neurotransmittern, d.h. 5-HT im Raphe-Kern, einem Bereich, von dem man annimmt, daß er mit depressiven Phänomenen in Zusammenhang steht (Forchetti et al., J. Neurochem. 38:1336–1341, 1982). Bei zentraler Injektion in die für die Steuerung von Emotion und Streß verantwortlichen Kerne ruft SP eine hämodynamische Pressorreaktion hervor, die dieses Peptid mit streßinduzierter Hypertonie verknüpft (Ku et al., Peptides, 19/4:677–82, 1998). Außerdem können bei Nagetieren durch physischen Streß hervorgerufene Anstiege der Herzfrequenz sowie des mittleren arteriellen Blutdrucks durch zentral verabreichte NK₁-Rezeptorantagonisten blockiert werden (Culman et al., J Pharmacol Exp Ther 280/1:238–46, 1997).

Tabelle 1

Neurokininrezeptorantagonistenaktivität bei Verhaltenstests von Angst/Depression			
<u>Autor</u>	<u>Cpd</u> (<u>Rezeptortyp</u>)	<u>Verhaltens-</u> <u>test</u>	<u>Ergebnis</u>
Teixeira et al. <i>Eur J Pharmacol</i> 5; 311(1):7-14, 1996.	NK ₁ -Agonisten & FK888 (NK ₁) SR48968 (NK ₂)	Elevated Plus Maze	Agonisten - anxiogen Antagonisten - anxiolytisch
File <i>Pharm Bio</i> B 58(3):747- 752, 1997.	CGP 49823 (NK ₁)	Social Interaction	anxiolytisch
Vassout et al. <i>Neuropeptides</i>	CGP 49823 (NK ₁)	Social- Interaction-	anxiolytisches inaktives

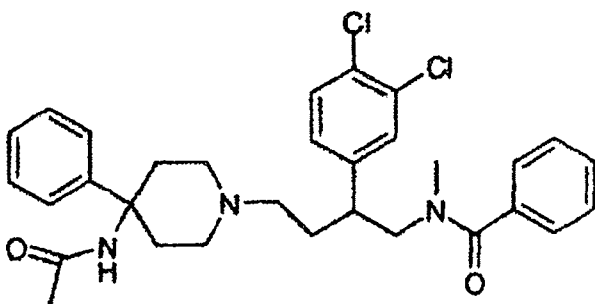
26/S1:38, 1994.		Test Elevated Plus-Maze Forced-Swim-Test (Depressionsmodell)	Antidepressivum (nur bei 30 mg/kg bid)
Stratton et al., <i>Eur. J. Pharmacol.</i> 250:R11-12, 1993.	GR100679 (NK ₂) SR48968 (NK ₂)	Light/Dark Box	anxiolytisch
Walsh et al., <i>Psychopharmacology</i> 121:186-191, 1995.	GR159897 (NK ₂) SR48968 (NK ₂)	Light/Dark Box Krallenaaffe Human Intruder	anxiolytisch anxiolytisch

[0005] In der EP 0 432 442 werden Verbindungen der allgemeinen Formel



beschrieben, die ACAT-inhibierend (ACAT = Acyl-CoA-Cholesterin-Acyltransferase) wirken und daher zur Verwendung bei der Behandlung von Hypercholesterinämie und Atherosklerose geeignet sind.

[0006] In der WO 00/64423 wird die Verwendung der Verbindung Sarédutant



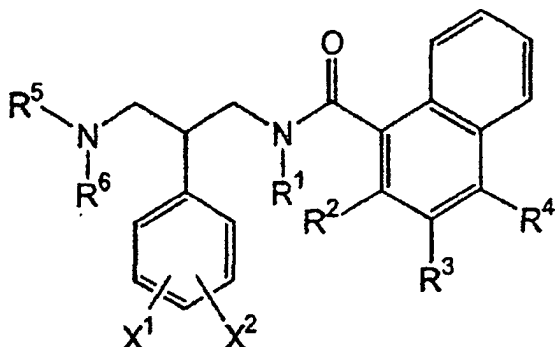
bei der Behandlung von Depression und Angst beschrieben. Sarédutant ist ein selektiver NK₂-Antagonist.

Beschreibung

[0007] Die vorliegende Erfindung betrifft Diaminopropylverbindungen, Verfahren zur Verwendung der Verbindungen bei der Behandlung von Krankheiten, die Verwendung der Verbindungen bei der Herstellung eines Arzneimittels und pharmazeutische Zusammensetzungen, die derartige Verbindungen enthalten. Diese Verbindungen antagonisieren die pharmakologischen Wirkungen des Neurokinin-1-Rezeptors (NK₁-Rezeptors). Diese Verbindungen sind überall dort von Nutzen, wo ein derartiger Antagonismus gewünscht ist. Derartige Verbindungen sind somit bei der Behandlung von Krankheiten, an denen Substanz P beteiligt ist, von Wert, beispielsweise bei der Behandlung von schwerer Depression, schweren Angststörungen, Streßerkrankungen,

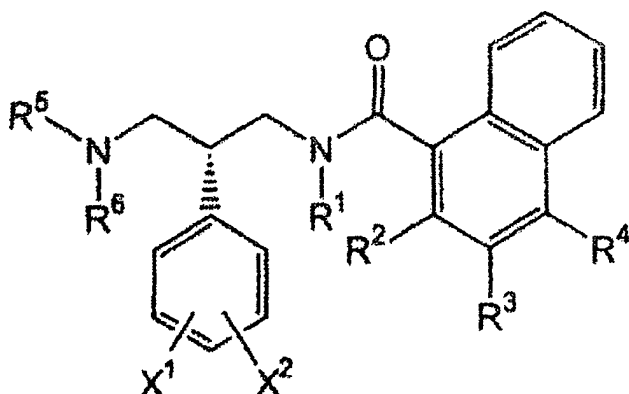
schwerer Depression mit Angst, Eßstörungen, manisch-depressiver Psychose, Störungen durch Substanzkonsum, schizophrenen Störungen, psychotischen Störungen, Bewegungsstörungen, kognitiven Störungen, Depression und/oder Angst, Manie oder Hypomanie, aggressivem Verhalten, Fettleibigkeit, Emesis, rheumatoider Arthritis, Alzheimer-Krankheit, Krebs, Ödem, allergischer Rhinitis, Entzündungen, Schmerzen, gastrointestinaler Hypermotilität, Chorea Huntington, chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), Hypertonie, Migräne, Blasenhypermotilität oder Urticaria.

[0008] Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind demgemäß Verbindungen der allgemeinen Formel



[0009] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können eine Reihe von Chiralitätszentren besitzen, beispielsweise an $-\text{CH}(\text{Ph}-\text{X}^1, \text{X}^2)-$. Die vorliegende Erfindung deckt alle Isomere, Diastereoisomere und Gemische davon, die NK_1 antagonisieren, ab.

[0010] Die bevorzugte Konfiguration an $-\text{CH}(\text{Ph}-\text{X}^1, \text{X}^2)-$ ist nachstehend gezeigt:



[0011] X^1 und X^2 stehen unabhängig voneinander für Wasserstoff, Methyl oder Halogen. Vorzugsweise stehen X^1 und X^2 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Halogen mit der Maßgabe, daß mindestens eine der Gruppen X^1 und X^2 für Halogen steht. Ganz besonders günstig stehen X^1 und X^2 beide für Chlor. Gemäß einem bevorzugten Aspekt steht $\text{Ph}-\text{X}^1, \text{X}^2$ für 3,4-Dichlorphenyl.

[0012] R^1 steht für H oder CH_3 .

[0013] R^2 steht für H, Halogen, $-\text{OR}^7$ oder C_{1-4} -Alkyl. Nach einer speziellen Ausführungsform steht R^2 für $-\text{OR}^7$ oder C_{1-4} -Alkyl.

[0014] R^3 steht für H, Halogen, $-\text{OR}^7$ oder $-\text{CN}$. Nach einer speziellen Ausführungsform steht R^3 für $-\text{CN}$.

[0015] R^4 steht für H, Halogen, $-\text{OR}^7$ oder C_{1-4} -Alkyl. Nach einer speziellen Ausführungsform steht R^4 für H der C_{1-4} -Alkyl.

[0016] R^5 steht für H, C_{1-8} -Alkyl, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^6)\text{R}^8$, $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^9$, Cyanoguanidino oder C_{1-4} -Acylguanidino.

[0017] R^6 steht bei jedem Auftreten unabhängig für H oder C_{1-6} -Alkyl.

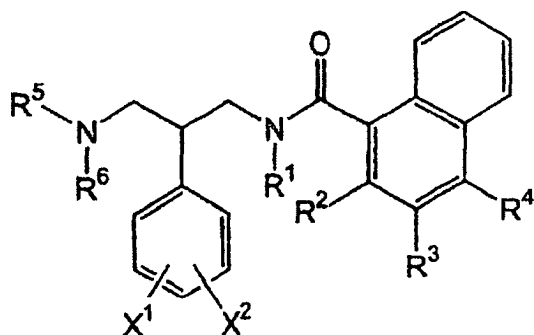
[0018] R^7 steht bei jedem Auftreten unabhängig für C_{1-6} -Alkyl.

[0019] R^8 steht für H, durch 0, 1 oder 2 unter -OH und -NHR⁶ ausgewählte Substituenten substituiertes C₁₋₆-Alkyl oder durch 1, 2, 3 oder 4 Halogenatome substituiertes C₁₋₃-Alkyl.

[0020] R^9 steht bei jedem Auftreten unabhängig für durch 0, 1 oder 2 unter -OH und -NHR⁶ ausgewählte Substituenten substituiertes C₁₋₆-Alkyl oder durch 1, 2, 3 oder 4 Halogenatome substituiertes C₁₋₃-Alkyl.

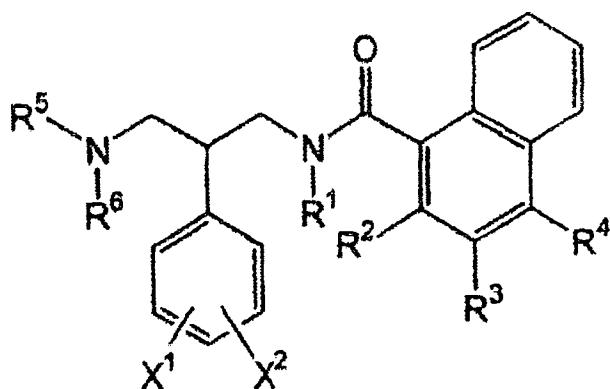
[0021] n steht für 0, 1 oder 2.

[0022] Ein anderer Aspekt der Erfindung betrifft die Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Struktur



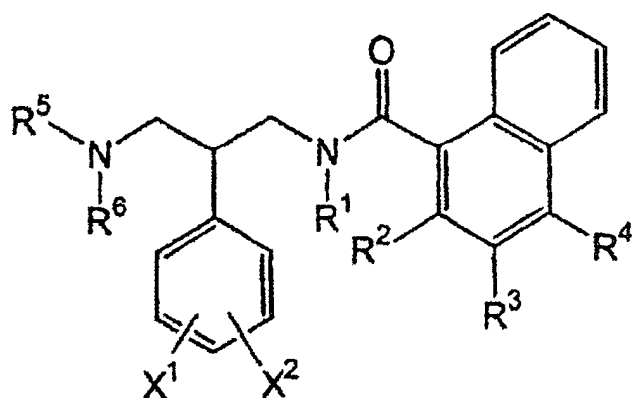
worin R^1 - R^6 und X^1 und X^2 die oben angegebene Bedeutung besitzen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung einer unter schwerer Depression, schweren Angststörungen, Streßerkrankungen, schwerer Depression mit Angst, Eßstörungen, manisch-depressiver Psychose, Störungen durch Substanzkonsum, schizophrenen Störungen, psychotischen Störungen, Bewegungsstörungen, kognitiven Störungen, Depression und/oder Angst, Manie oder Hypomanie, aggressivem Verhalten, Fettleibigkeit, Emesis, rheumatoider Arthritis, Alzheimer-Krankheit, Krebs, Ödem, allergischer Rhinitis, Entzündungen, Schmerzen, gastrointestinaler Hypermotilität, Chorea Huntington, COPD, Hypertonie, Migräne, Blasenhypermotilität und Urticaria ausgewählten Krankheit.

[0023] Ein anderer Aspekt der Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend eine therapeutisch wirksame Menge eines NK₁-Antagonisten mit der Struktur



worin R^1 - R^6 und X^1 und X^2 die oben angegebene Bedeutung besitzen, und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger oder ein pharmazeutisch annehmbares Verdünnungsmittel.

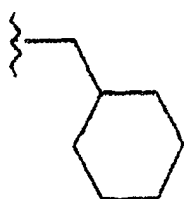
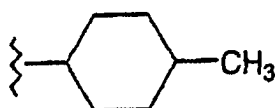
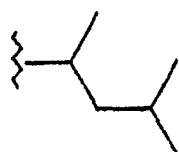
[0024] Ein anderer Aspekt der Erfindung betrifft ein Verfahren zur Behandlung von schwerer Depression, schweren Angststörungen, Streßerkrankungen, schwerer Depression mit Angst, Eßstörungen, manisch-depressiver Psychose, Störungen durch Substanzkonsum, schizophrenen Störungen, psychotischen Störungen, Bewegungsstörungen, kognitiven Störungen, Depression und/oder Angst, Manie oder Hypomanie, aggressivem Verhalten, Fettleibigkeit, Emesis, rheumatoider Arthritis, Alzheimer-Krankheit, Krebs, Ödem, allergischer Rhinitis, Entzündungen, Schmerzen, gastrointestinaler Hypermotilität, Chorea Huntington, chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), Hypertonie, Migräne, Blasenhypermotilität oder Urticaria, bei dem man eine wirksame Menge eines NK₁-Antagonisten mit der Struktur



worin R^1 – R^6 und X^1 und X^2 die oben angegebene Bedeutung besitzen, verabreicht.

[0025] Besondere erfindungsgemäße Verbindungen werden in Form der nachstehenden Beispiele bereitgestellt.

[0026] C_{Y-Z} -Alkyl steht, sofern nicht anders angegeben, für eine Alkylkette mit insgesamt mindestens Y Kohlenstoffatomen und höchstens Z Kohlenstoffatomen. Diese Alkylketten können verzweigt oder unverzweigt, cyclisch, acyclisch oder eine Kombination von cyclisch und acyclisch sein. So würden beispielsweise die folgenden Substituenten zur allgemeinen Beschreibung „ C_{4-7} -Alkyl“ gehören:



[0027] Pharmazeutisch annehmbare Salze können auf herkömmliche Art und Weise aus der entsprechenden Säure hergestellt werden. Nicht pharmazeutisch annehmbare Salze können zur Verwendung als Zwischenprodukte geeignet sein und bilden als solche einen anderen Aspekt der vorliegenden Erfindung.

[0028] Unter „Oxo“ ist ein doppelt gebundener Sauerstoff (=O) zu verstehen.

[0029] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können zum Teil mit verschiedenen anorganischen und organischen Säuren und Basen Salze bilden, und diese Salze fallen ebenfalls in den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung. Zu derartigen Säureadditionssalzen gehören beispielsweise Acetat, Adipat, Ascorbat, Benzoat, Benzolsulfonat, Hydrogensulfat, Butyrat, Campherat, Camphersulfonat, Citrat, Cyclohexylsulfamat, Ethansulfonat, Fumarat, Glutamat, Glycolat, Hemisulfat, 2-Hydroxyethylsulfonat, Heptanoat, Hexanoat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydroxymaleat, Lactat, Malat, Maleat, Methansulfonat, 2-Naphthalinsulfonat, Nitrat, Oxalat, Pamoat, Persulfat, Phenylacetat, Phosphat, Pikrat, Pivalat, Propionat, Chinat, Salicylat, Stearat, Succinat, Sulfamat, Sulfanilat, Sulfat, Tartrat, Tosylat (p-Toluolsulfonat) und Undecanoat. Zu den Basensalzen gehören Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze wie Natrium-, Lithium- und Kaliumsalze, Erdalkalimetallsalze wie

Aluminium-, Calcium- und Magnesiumsalze, Salze mit organischen Basen wie Dicyclohexylaminsalze, N-Methyl-D-glucamin, und Salze mit Aminosäuren wie Arginin, Lysin, Ornithin usw. Außerdem können basische stickstoffhaltige Gruppen mit solchen Mitteln wie Niederalkylhalogeniden wie Methyl-, Ethyl-, Propyl- und Butylhalogeniden; Dialkylsulfaten wie Dimethyl-, Diethyl-, Dibutyl- und Diamylsulfat; langkettigen Halogeniden wie Decyl-, Lauryl-, Myristyl- und Stearylhalogeniden; Aralkylhalogeniden wie Benzylbromid u.a. quaternisiert sein. Bevorzugt sind nichttoxische, physiologisch annehmbare Salze, wenngleich auch andere Salze von Nutzen sein können, wie bei der Isolierung oder Reinigung des Produkts.

[0030] Die Salze können auf herkömmliche Art und Weise gebildet werden, wie durch Umsetzung der freien Basenform des Produkts mit einem oder mehreren Äquivalenten der entsprechenden Säure in einem Lösungsmittel oder Medium, in dem das Salz unlöslich ist, oder in einem Lösungsmittel wie Wasser, das im Vakuum oder durch Gefriertrocknen entfernt wird, oder durch Austausch der Anionen eines vorliegenden Salzes gegen ein anderes Anion an einem geeigneten Ionenaustauscherharz.

[0031] Zur Verwendung zur therapeutischen Behandlung (einschließlich prophylaktischer Behandlung) von Säugetieren einschließlich Menschen wird eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon normalerweise in Übereinstimmung mit pharmazeutischer Standardpraxis als pharmazeutische Zusammensetzung formuliert.

[0032] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher gemäß einem anderen Aspekt eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger enthält.

[0033] Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können auf die für den zu behandelnden Krankheitszustand standardmäßige Art und Weise verabreicht werden, beispielsweise durch orale, topische, parenterale, bukkale, nasale, vaginale oder rektale Verabreichung oder durch Inhalation oder Insufflation. Für diese Zwecke können die erfindungsgemäßen Verbindungen auf an sich bekannten Wegen beispielsweise als Tabletten, Kapseln, wäßrige oder ölige Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Cremes, Salben, Gele, Nasensprays, Suppositorien, feinteilige Pulver oder Aerosole oder Vernebelungen zur Inhalation und zur parenteralen Anwendung (einschließlich intravenöser oder intramuskulärer Anwendung oder Anwendung durch Infusion) als sterile wäßrige oder ölige Lösungen oder Suspensionen oder sterile Emulsionen formuliert werden.

[0034] Neben den erfindungsgemäßen Verbindungen kann die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung außerdem auch noch ein oder mehrere pharmakologische Mittel, die bei der Behandlung einer oder mehrerer der hier erwähnten Krankheitszustände von Nutzen sind, enthalten oder damit zusammen verabreicht werden (gleichzeitig oder nacheinander).

[0035] Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen werden Menschen normalerweise so verabreicht, daß man beispielsweise auf eine Tagesdosis von 0,01 bis 25 mg/kg Körpergewicht (und vorzugsweise 0,1 bis 5 mg/kg Körpergewicht) kommt. Diese Tagesdosis kann gegebenenfalls in Teildosen verabreicht werden, wobei die genaue Menge der verabreichten Verbindung und der Verabreichungsweg gemäß an sich gut bekannten Prinzipien von Gewicht, Alter und Geschlecht des behandelten Patienten und dem jeweiligen behandelten Krankheitszustand abhängt.

[0036] Typische Dosierungseinheitsformen enthalten etwa 1 mg bis 500 mg einer erfindungsgemäßen Verbindung. Beispielsweise kann eine Tablette oder Kapsel zur oralen Verabreichung zweckmäßigerweise bis zu 250 mg (und in der Regel 5 bis 100 mg) einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon enthalten. Bei einem anderen Beispiel kann man eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon zur Verabreichung durch Inhalation in einem Tagesdosisbereich von 5 bis 100 mg in einer einzelnen Dosis oder auf zwei bis vier Tagesdosen verteilt verabreichen. Bei einem weiteren Beispiel kann man für die Verabreichung durch intravenöse oder intramuskuläre Injektion oder Infusion eine sterile Lösung oder Suspension mit bis zu 10 Gew.-% (und in der Regel 5 Gew.-%) einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon verwenden.

[0037] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher gemäß einem weiteren Aspekt eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon zur Verwendung bei der therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers.

[0038] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist gemäß noch einem weiteren Aspekt ein Verfahren zur Be-

handlung eines Krankheitszustands, bei dem ein Antagonismus des NK₁-Rezeptors vorteilhaft ist, bei dem man einem Warmblüter eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon verabreicht. Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung eines Krankheitszustands, bei dem ein Antagonismus des NK₁-Rezeptors vorteilhaft ist.

[0039] Die Verbindungen der Formel (I) und ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze können nach den hier beschriebenen und an Beispielen belegten Verfahren, in Anlehnung daran und nach im Stand der chemischen Technik bekannten Verfahren hergestellt werden. Falls Ausgangsstoffe für diese Verfahren nicht im Handel erhältlich sind, können sie nach an sich bekannten Verfahrensweisen in Anlehnung an die Synthese bekannter Verbindungen hergestellt werden.

[0040] In der Technik ist gut bekannt, wie optisch aktive Formen herzustellen sind (beispielsweise durch Trennung der racemischen Form oder durch Synthese aus optisch aktiven Ausgangsstoffen) und wie NK₁-antagonistische Eigenschaften nach den an sich bekannten und den im folgenden beschriebenen Standardtests zu bestimmen sind.

[0041] Einige einzelne Verbindungen, die in den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallen, können Doppelbindungen enthalten. Darstellungen von Doppelbindungen im Rahmen der vorliegenden Erfindung sollen sowohl das E-Isomer als auch das Z-Isomer der Doppelbindung umfassen. Darüber hinaus können einige Spezies, die in den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallen, ein oder mehrere Asymmetriezentren enthalten. Die vorliegende Erfindung schließt die Verwendung aller optisch reinen Stereoisomere sowie aller Kombinationen von Stereoisomeren ein.

[0042] Im allgemeinen können Verbindungen mit einem 2-substituierten Naphthamid als Gemisch von Konformationsisomeren (Atropisomeren) vorliegen; es wird angenommen, daß dies auf eine langsame Rotation um die Naphthalinamid- und/oder Arylbindungen zurückzuführen ist („The Chemistry of Rotational Isomers“; Oki, M.; Springer Verlag, NY; 1993). Wo einzelne Atropisomere isolierbar waren, wurden unterschiedliche chemische und biologische Eigenschaften beobachtet. Die erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen sowohl Gemische von Atropisomeren als auch einzelne Atropisomere.

[0043] Die Erfindung wird nun an Hand der folgenden biologischen Testmethoden, Daten und Beispiele erläutert und näher beschrieben.

[0044] Der Nutzen einer erfindungsgemäßen Verbindung oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon (im folgenden zusammen als eine „Verbindung“ bezeichnet) läßt sich an Hand von Standardtests und klinischen Studien einschließlich denjenigen gemäß den nachstehend beschriebenen Veröffentlichungen nachweisen.

SP-Rezeptorbindungstest (Test A)

[0045] Die Fähigkeit einer erfindungsgemäßen Verbindung zur Antagonisierung der Bindung von SP am NK₁-Rezeptor kann anhand eines Tests unter Verwendung des in Erythroleukämie-Zellen der Maus (MEL-Zellen) exprimierten humanen NK₁-Rezeptors nachgewiesen werden. Die Isolierung und Charakterisierung des humanen NK₁-Rezeptors erfolgte gemäß B. Hopkins et al., „Isolation and characterization of the human lung NK₁ receptor cDNA“, Biochem. Biophys. Res. Comm., 1991, 180, 1110–1117; und der NK₁-Rezeptor wurde in Anlehnung an die nachstehend in Test B beschriebene Verfahrensweise in Erythroleukämie-Zellen der Maus (MEL-Zellen) exprimiert.

Neurokinin-A-Rezeptor-Bindungstest (NKA-Rezeptor-Bindungstest) (Test B)

[0046] Die Fähigkeit einer erfindungsgemäßen Verbindung zur Antagonisierung der Bindung von NKA am NK₂-Rezeptor kann anhand eines Tests unter Verwendung des in Erythroleukämie-Zellen der Maus (MEL-Zellen) exprimierten humanen NK₂-Rezeptors nachgewiesen werden, wie in Aharony, D., et al., „Isolation and Pharmacological Characterization of a Hampster Neurokinin A Receptor cDNA“ Molecular Pharmacology, 1994, 45, 9–19, beschrieben.

[0047] Die Selektivität einer Verbindung für die Bindung an den NK₁- und NK₂-Rezeptor kann durch Bestimmung ihrer Bindung an andere Rezeptoren anhand von Standardtests, beispielsweise unter Verwendung eines

tritierten Derivats von NKB in einer für NK₃-Rezeptoren selektiven Gewebepräparation, gezeigt werden. Im allgemeinen zeigten die getesteten erfindungsgemäßen Verbindungen in Test A und Test B eine statistisch signifikante Bindungsaktivität, wobei in der Regel ein K_i-Wert von 1 mM oder viel weniger gemessen wurde.

Kaninchen-Pulmonalarterie: Funktioneller NK₁-Test in vitro (Test C)

[0048] Die Fähigkeit einer erfindungsgemäßen Verbindung zur Antagonisierung der Wirkung des Agonisten Ac[Arg⁶, Sar⁹, Met(O₂)¹¹] Substanz P(6-11) (der als ASMSP bezeichnet wird) in Lungengewebe kann wie folgt nachgewiesen werden.

[0049] Männliche weiße Neuseeland-Kaninchen werden durch intravenöse Injektion von 60 mg/kg (50 mg/mL) Nembutal in die Ohrvene getötet. Vor dem Nembutal wird zur Verringerung der Blutgerinnung Heparin (0,0025 ml/kg einer 1000-U/ml-Lösung) in die Vene injiziert. Die Brusthöhle wird vom oberen Ende des Brustkorbs zum Sternum geöffnet, und Herz, Lunge und ein Teil der Tracheen werden entfernt. Die Pulmonalarterien werden vom Rest des Gewebes freipräpariert und halbiert, so daß sie paarweise verwendet werden können.

[0050] Die Segmente werden zwischen Bügeln aus rostfreiem Stahl aufgehängt, wobei darauf geachtet wird, daß kein Endothel entfernt wird, und in mit einem Wassermantel (37,0°C) umgebene, kontinuierlich mit 95% O₂-5% CO₂ begaste Gewebebäder mit physiologischer Kochsalzlösung der folgenden Zusammensetzung (mM): NaCl 118,0; KCl 4, 7; CaCl₂ 1, 8; MgCl₂ 0, 54; NaH₂PO₄ 1, 0; NaHCO₃ 25,0; Glucose 11,0; Indomethacin 0,005 (zur Inhibierung von Cyclooxygenase); sowie dl-Propранолol 0,001 (zur Inhibierung von β-Rezeptoren) gegeben. Die Reaktionen werden auf einem Grass-Polygraphen über Kraftmeßwandler vom Typ Grass FT-03 gemessen.

[0051] Die auf jedes Gewebe ausgeübte Anfangsspannung von 2 Gramm wird während des Äquilibrationszeitraums von 1,0 Stunde aufrechterhalten. Die Gewebe werden im Abstand von 15 Minuten mit der physiologischen Kochsalzlösung gewaschen. Nach den Waschvorgängen nach 30 und 45 Minuten werden die folgenden Behandlungen durchgeführt: 1 × 10⁻⁶ M Thiorphan (zur Inhibierung von E.C.3.4.24.11), 3 × 10⁻⁸ M (S)-N-[2-(3,4-Dichlorphenyl)-4-[4-(2-oxoperhydropyrimidin-1-yl)piperidino]butyl]-N-methylbenzamid (zur Inhibierung von NK₂-Rezeptoren), und die gegebene Konzentration der Verbindung wird getestet. Nach Ende der 1stündigen Äquilibration wird für 1,0 Stunde 3 × 10⁻⁶ M Phenylephrin-hydrochlorid zugesetzt. Nach Ablauf dieser Stunde wird eine Dosis-Relaxations-Kurve für ASMSP aufgenommen. Die einzelnen Gewebe werden individuell getestet, wobei der Test als beendet angesehen wird, wenn das Gewebe sich nach zwei aufeinanderfolgenden Dosen nicht weiter relaxiert. Ist der Test einer Gewebeprobe abgeschlossen, so werden zur Bestimmung der maximalen Relaxation 1 × 10⁻³ M Papaverin zugegeben.

[0052] Bewirkt eine Testverbindung eine statistisch signifikante (p < 0,05) Reduktion der Gesamtrelaxation, die berechnet wird, indem man die durch Papaverin verursachte Gesamtrelaxation gleich 100% setzt, so wird die prozentuale Hemmung bestimmt. Zur Bestimmung der Wirksamkeit der Verbindungen berechnet man für jede getestete Konzentration die scheinbaren Dissoziationskonstanten (K_B) nach der Standardgleichung:

$$KB = [Antagonist]/([Dosisverhältnis - 1])$$

worin Dosisverhältnis = antilog[(-log des molaren EC₅₀-Werts des Agonisten ohne Verbindung) - (-log des molaren EC₅₀-Werts des Agonisten mit Verbindung)]. Die K_B-Werte können in die negativen Logarithmen umgewandelt und als -log des molaren K_B-Werts (d.h. pK_B) ausgedrückt werden. Für diese Auswertung werden mit den gepaarten Pulmonalarterienringen vollständige Konzentrations-Reaktions-Kurven für den Agonisten in Abwesenheit und Gegenwart der Testverbindung aufgenommen. Die Wirksamkeit des Agonisten wird bei 50% seiner eigenen maximalen Relaxation in jeder Kurve bestimmt. Die EC₅₀-Werte werden in negative Logarithmen umgewandelt und als -log des molaren EC₅₀-Werts ausgedrückt.

Funktioneller NK₂-Test in vitro (Test D)

[0053] Die Fähigkeit einer erfindungsgemäßen Verbindung zur Antagonisierung der Wirkung des Agonisten [β-ala⁸]-NKA(4-10) (der als BANK bezeichnet wird) in Lungengewebe kann wie folgt nachgewiesen werden. Männliche weiße Neuseeland-Kaninchen werden durch intravenöse Injektion von 60 mg/kg (50 mg/mL) Nembutal in die Ohrvene getötet. Vor dem Nembutal wird zur Verringerung der Blutgerinnung Heparin (0,0025 ml/kg einer 1000-U/ml-Lösung) in die Vene injiziert. Die Brusthöhle wird vom oberen Ende des Brustkorbs zum Sternum geöffnet, und das Herz wird mit einem kleinen Einschnitt versehen, so daß die linke und die rechte Pulmonalarterie mit Polyethylenschläuchen (PE260 bzw. PE190) kanüliert werden können. Die Pulmonalarterien

werden vom Rest des Gewebes freipräpariert und dann zur Entfernung des Endothels über eine Intimaoberfläche gerieben und halbiert, so daß sie paarweise verwendet werden können. Die Segmente werden zwischen Bügeln aus rostfreiem Stahl aufgehängt und in mit einem Wassermantel (37,0°C) umgebene, kontinuierlich mit 95% O₂-5% CO₂ begaste Gewebekübeln mit physiologischer Kochsalzlösung der folgenden Zusammensetzung (mM): NaCl 118,0; KCl 4,7; jeweils 1,8; MgCl₂ 0,54; NaH₂PO₄ 1,0; NaHCO₃ 25,0; Glucose 11,0 und Indomethacin 0,005 (zur Inhibierung von Cyclooxygenase) gegeben. Die Reaktionen werden auf einem Grass-Polygraphen über Kraftmeßwandler vom Typ Grass FT-03 gemessen.

[0054] Die auf jedes Gewebe ausgeübte Anfangsspannung von 2 Gramm wird während des Äquilibrationszeitraums von 45 min aufrechterhalten. Die Gewebe werden im Abstand von 15 min mit der physiologischen Kochsalzlösung gewaschen. Nach der 45minütigen Äquilibrationsperiode werden zum Testen der Lebensfähigkeit der Gewebe für 60 Minuten 3×10^{-2} M KCl zugegeben. Die Gewebe werden dann 30 min gründlich gewaschen und anschließend 30 min lang mit der Testverbindungskonzentration versetzt. Nach Ablauf der 30 min wird eine kumulative Dosis-Relaxations-Kurve für BANK aufgenommen. Die einzelnen Gewebe werden individuell getestet, wobei der Test als beendet angesehen wird, wenn das Gewebe nach zwei aufeinanderfolgenden Dosen nicht weiter kontrahiert. Ist der Test einer Gewebeprobe abgeschlossen, so werden zur Bestimmung der maximalen Kontraktion 3×10^{-2} M BaCl₂ zugegeben.

[0055] Bewirkt eine Testverbindung eine statistisch signifikante ($p < 0,05$) Reduktion der Gesamtkontraktion, die berechnet wird, indem man die durch BaCl₂ verursachte Gesamtkontraktion gleich 100 setzt, so wird die prozentuale Hemmung bestimmt. Zur Bestimmung der Wirksamkeit der Verbindungen berechnet man für jede getestete Konzentration die scheinbaren Dissoziationskonstanten (K_B) nach der Standardgleichung:

$$KB = [\text{Antagonist}] / (\text{Dosisverhältnis} - 1)$$

worin Dosisverhältnis = antilog[(-log des molaren EC₅₀-Werts des Agonisten ohne Verbindung) - (-log des molaren EC₅₀-Werts des Agonisten mit Verbindung)]. Die K_B -Werte können in die negativen Logarithmen umgewandelt und als -log des molaren K_B -Werts (d.h. pK_B) ausgedrückt werden. Für diese Auswertung werden mit den gepaarten Pulmonalarterienringen vollständige Konzentrations-Reaktions-Kurven für den Agonisten in Abwesenheit und Gegenwart der Testverbindung aufgenommen. Die Wirksamkeit des Agonisten wird bei 50% seiner eigenen maximalen Relaxation in jeder Kurve bestimmt. Die EC₅₀-Werte werden in negative Logarithmen umgewandelt und als -log des molaren EC₅₀-Werts ausgedrückt.

Funktioneller NK₁- und NK₂-Test in vivo (Test E)

[0056] Die Wirkung einer Verbindung als Antagonist von NK₁- und/oder NK₂-Rezeptoren läßt sich auch in vivo an Labortieren nachweisen, wie in Bruckner et al. „Differential Blockade by Tachykinin NK₁ and NK₂ Receptor Antagonists of Bronchoconstriction Induced by Direct-Acting Agonists and the Indirect-Acting Mimetics Capsaicin, Serotonin and 2-Methyl-Serotonin in the Anesthetized Guinea Pig." J. Pharm. Exp. Ther., 1993, Band 267(3), S. 1168–1175, beschrieben. Der Test wird folgendermaßen durchgeführt:

Die Verbindungen werden in betäubten Meerschweinchen getestet, die i.v. mit Indomethacin (10 mg/kg, 20 min), Propranolol (0,5 mg/kg, 15 min) und Thiorphan (10 mg/kg, 10 min) vorbehandelt wurden.

[0057] Antagonisten bzw. Vehikel werden i.v. bzw. oral 30 bzw. 120 min vor zunehmenden Agonistenkonzentrationen verabreicht. Bei den in diesen Studien verwendeten Agonisten handelt es sich um ASMSP (Ac[Arg⁶, Sar⁹, Met(O₂)¹¹] - SP(6-11)) und BANK (β-ala-8 NKA4-10).

[0058] Intravenös verabreicht ist ASMSP für NK₁-Rezeptoren und BANK für NK₂-Rezeptoren selektiv. Die maximale Reaktion ist als Null-Leitfähigkeit (G_L , 1/Rp) definiert. Die ED₅₀-Werte (die Dosis an Agonist, die zu einer 50%igen Reduktion von G_L , bezogen auf die Basisline, führt) werden berechnet und in den negativen Logarithmus (-logED₅₀) umgewandelt. Die in Gegenwart (G) und Abwesenheit (A) von Antagonist erhaltenen ED₅₀-Werte werden zur Berechnung eines Dosisverhältnisses (G/A), einem Ausdruck für die Wirksamkeit, verwendet. Die Daten werden als Mittelwert ± SEM ausgedrückt, und statistische Unterschiede wurden mit dem ANOVA/Tukey-Kramer-Test und dem t-Test nach Student bestimmt, wobei $p < 0,05$ als statistisch signifikant angesehen wurde.

[0059] Erfindungsgemäße Verbindungen weisen eine deutliche Aktivität in den vorhergehenden Tests auf und werden als zur Verwendung bei der Behandlung von Krankheiten, an denen der NK₁- und/oder NK₂-Rezeptor beteiligt sind, beispielsweise bei der Behandlung von Asthma und verwandten Beschwerden, geeignet erachtet.

Beispiele

[0060] Die Erfindung wird nun anhand der folgenden Beispiele näher erläutert, ohne sie zu beschränken, wobei, sofern nicht anders vermerkt:

- (i) Temperaturen in Grad Celsius (°C) angegeben sind; sofern nicht anders vermerkt, Arbeiten bei Raum- oder Umgebungstemperatur, d.h. im Bereich von 18 bis 25°C, durchgeführt wurden;
- (ii) organische Lösungen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet wurden; Abdampfungen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck (600–4000 Pascal; 4,5–30 mm Hg) bei einer Badtemperatur von bis zu 60°C durchgeführt wurden;
- (iii) Chromatographie für Flash-Chromatographie an Kieselgel steht; Dünnschichtchromatographie (DC) an Kieselgelplatten durchgeführt wurde;
- (iv) der Verlauf von Reaktionen im allgemeinen mittels DC verfolgt wurde und Reaktionszeiten lediglich zur Veranschaulichung angegeben sind;
- (v) Schmelzpunkte unkorrigiert sind und (Zers.) für Zersetzung steht;
- (vi) Endprodukte zufriedenstellende Protonen-Kernresonanzspektren (NMR) aufwiesen;
- (vii) NMR-Daten, sofern angegeben, in Form von delta-Werten für diagnostische Hauptprotonen in Teilen pro Million (ppm) relativ zu Tetramethylsilan (TMS) als internem Standard angegeben sind, die bei 300 MHz unter Verwendung von deuteriertem Chloroform (CDCl_3) als Lösungsmittel gemessen werden; übliche Abkürzungen für die Signalform verwendet werden; für AB-Spektren die direkt beobachteten Verschiebungen angegeben sind; Kopplungskonstanten (J) in Hz angegeben sind; Ar für ein aromatisches Proton steht, wenn eine derartige Zuordnung getroffen wird;
- (viii) verminderte Drücke als Absolutdrücke in Pascal (Pa) angegeben sind; erhöhte Drücke als Überdrücke in bar angegeben sind;
- (ix) Lösungsmittelverhältnisse volumenbezogen (v/v; Volumen:Volumen) angegeben sind; und
- (x) Massenspektren (MS) auf einem automatisierten System mit APCI (atmospheric pressure chemical ionization) gefahren wurden. Im allgemeinen sind nur Spektren angegeben, bei denen Molekülmassen beobachtet wurden. Bei Molekülen, bei denen es durch Isotopenaufspaltung zu Mehrfachpeaks im Massenspektrum kommt (beispielsweise bei Anwesenheit von Chlor), ist das Hauption mit der kleinsten Masse angegeben.

[0061] Begriffe und Abkürzungen: Die Zusammensetzungen von Lösungsmittelmischungen sind in Volumenprozent oder Volumenverhältnissen angegeben. Bei komplexen NMR-Spektren sind nur diagnostische Signale aufgeführt. atm = Atmosphärendruck, Boc = t-Butoxycarbonyl, Cbz = Benzyloxycarbonyl, DCM = Methylenchlorid, DIPEA = Diisopropylethylamin, DMF = N,N-Dimethylformamid, DM_{50} = Dimethylsulfoxid, Et_2O = Diethylether, EtOAc = Essigsäureethylester, Äquiv. = Äquivalent(e), h = Stunde(n), HPLC = Hochleistungsflüssigchromatographie, min = Minuten, NMR = kernmagnetische Resonanz, psi = Pounds pro Quadratzoll, TFA = Trifluoressigsäure, THF = Tetrahydrofuran.

[0062] Standardmäßige reduktive Aminierung bezieht sich auf die typische Vorgehensweise, bei der man eine Lösung von einem Amin (1–1,2 Äquiv.), einem Aldehyd (1–1,2 Äquiv.) und Essigsäure (2 Äquiv.) in Methanol 5–60 Minuten rührt und dann mit NaBH_3CN (1,7 Äquivalente) versetzt. Nach 1–16 h wird der Ansatz gegebenenfalls aufkonzentriert, in DCM gelöst, mit gesättigtem Natriumhydrogencarbonat gewaschen und dann chromatographisch gereinigt.

[0063] Standardbedingungen für die Swern-Oxidation beziehen sich auf die Oxidation eines Alkohols zum entsprechenden Aldehyd gemäß Mancuso, AJ; Huang, SL; Swern, D; J. Org. Chem.; 1978, 2840.

[0064] Standardmäßige Bildung eines Säurechlorids bezieht sich auf die typische Vorgehensweise, bei der man eine Lösung einer substituierten Carbonsäure in DCM mit 1–1,2 Äquiv. Oxalylchlorid und einer katalytisch wirksamen Menge DMF 1–12 h rührt, im Vakuum aufkonzentriert und ohne Reinigung verwendet.

[0065] Standardmäßige Acylierung bezieht sich auf die typische Vorgehensweise, bei der man ein Säurechlorid (1–1,2 Äquiv.) zu einer gerührten Lösung von einem Amin (1–1,2 Äquiv.) und Triethylamin (2 Äquiv.) in DCM gibt. Nach 1–16 h wird der Ansatz gegebenenfalls aufkonzentriert, in DCM gelöst und mit gesättigtem Natriumhydrogencarbonat gewaschen und dann chromatographisch gereinigt.

[0066] Wo angegeben ist, daß ein Endprodukt in das Citratsalz umgewandelt wurde, wurde die freie Base in Methanol mit Citronensäure (1,0 Äquiv.) vereinigt, unter vermindertem Druck aufkonzentriert und unter Vakuum getrocknet (25–70°C). Wenn angegeben ist, daß eine Verbindung durch Filtrieren aus Et_2O isoliert wurde, wurde das Citratsalz der Verbindung 12–18 h in Et_2O gerührt, abfiltriert, mit Et_2O gewaschen und unter Vakuum

bei 25–70°C getrocknet.

[0067] Wo angegeben ist, daß ein Endprodukt in das Hydrochloridsalz umgewandelt wurde, wurde eine Lösung von HCl in Et₂O unter Rühren zu einer Lösung der gereinigten freien Base in DCM oder Methanol gegeben. Der erhaltene Niederschlag wurde abfiltriert und unter Vakuum getrocknet.

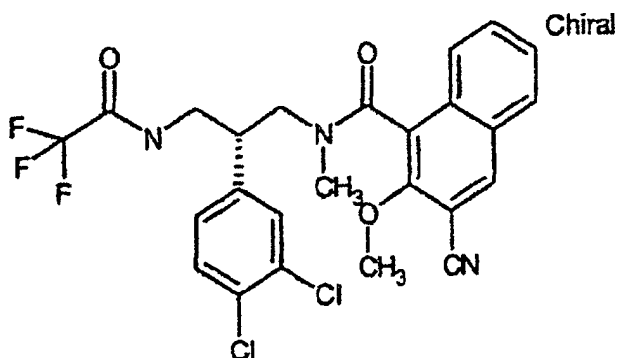
[0068] Einige Verbindungen mit einem 2-substituierten Naphthamid lagen als Gemisch von Konformationsisomeren (Atropisomeren) vor; es wird angenommen, daß dies auf eine langsame Rotation um die Amid- und/oder Arylbindungen zurückzuführen ist. Derartige Verbindungen zeigten im allgemeinen in HPLC-Chromatogrammen mehrere Peaks und hochkomplexe NMR-Spektren. In einigen Fällen konnten die einzelnen Komponenten eines Atropisomerengemischs durch Umkehrphasen-HPLC gereinigt und die Eigenschaften unabhängig bestimmt werden.

[0069] Bei der analytischen HPLC wurde unter folgenden Bedingungen gearbeitet: System HP1100 von Hewlett Packard unter Verwendung einer Luna-C18(2)-Säule (4,6 × 75 mm, 3 Mikron; Phenomenex, Torrance, CA, USA) mit dem folgenden Gradienten: 0–0,5 min: 20% Lösungsmittel B, dann linearer Anstieg auf 85% Lösungsmittel B bei 15 min bei festgelegter Durchflußrate von 2 mL/min (Lösungsmittel A: 0,1% TFA in Wasser, Lösungsmittel B: 0,1% TFA in Methanol) mit W-Detektion bei 255 nm.

[0070] Massenspektrendaten; (APCI) m/z. Mehrfachpeaks aufgrund von Isotopenaufspaltung wurden nicht berücksichtigt; es sind Daten für das dem protonierten Molekülionencluster entsprechende Signal mit der größten Isotopenhäufigkeit angegeben (sofern nicht anders vermerkt).

Beispiel 1

N-[2-(S)-(3,4-Dichlorphenyl)-3-trifluoracetylaminopropyl]-N-methyl-3-cyano-2-methoxy-1-naphthamid



[0071] N-[2-(S)-(3,4-Dichlorphenyl)-3-carboxypropyl]-N-methyl-3-cyano-2-methoxy-1-naphthamid (0,278 g, 0,58 mmol) wurde unter den definierten Standardbedingungen mit Oxalylchlorid in das entsprechende Säurechlorid umgewandelt. Auf der Basis des Verfahrens von Pfister, J.R., und Wyman, W.E., Synthesis, 1983, 38, wurden das Säurechlorid, NaN₃ (0,049 g, 0,76 mmol) und (Bu)₄NBr (30 mg) in einer Mischung aus Wasser (2 mL) und DCM (4 mL) 2 h bei 0°C kräftig gerührt. Die organische Schicht wurde getrocknet, mit TFA (0,068 mL, 0,88 mmol) vereinigt und über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde mit gesättigtem NaHCO₃ gewaschen, getrocknet, aufkonzentriert und chromatographisch gereinigt (0–10% MeOH in DCM), was das Produkt in Form eines weißen Schaums (0,206 g) ergab. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,51 (m), 9,32 (m), 8,69–8,63 (m), 8,07–6,41 (m), 4,48–4,43 (m), 4,05–2,27 (m); MS APCI, m/z = 538 (M⁺); HPLC 12,50, 12,78, 13,49.

[0072] Das benötigte N-[2-(S)-(3,4-Dichlorphenyl)-3-carboxypropyl]-N-methyl-3-cyano-2-methoxy-1-naphthamid wurde folgendermaßen hergestellt.

(a) 3-Hydroxy-4-iod-2-naphtoesäure

[0073] Eine Mischung von NaOH (2,12 g) in Methanol (100 mL) wurde gerührt, bis die Lösung homogen war. Nach Zugabe von Natriumiodid (3,98 g) und 3-Hydroxy-2-naphtoesäure (5,00 g) wurde 30 min rühren gelassen. Die erhaltene Suspension wurde auf 0°C abgekühlt und tropfenweise mit einer 5,25 (w/v) wäßrigen Lösung von Natriumhypochlorit versetzt, wonach noch 1 h gerührt wurde. Dann wurde gesättigtes Natriumthiosulfat (25 mL) zugegeben und die Lösung nach 5 min durch Zugabe von 6N HCl auf pH 2 angesäuert, was zur Bildung eines gelben Niederschlags führte, der filtriert und mit Wasser (50 mL) gewaschen wurde. Der Nieder-

schlag wurde in einen Rundkolben überführt, in Methanol (70 mL) und Toluol (100 mL) gelöst, aufkonzentriert, wieder in Methanol (70 mL) gelöst, aufkonzentriert, wieder in Methanol (70 mL) und Toluol (100 mL) gelöst und aufkonzentriert, was das Produkt in Form eines gelben Feststoffs (6,26 g) ergab. MS m/z 313 (M-1). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 12,41 (breit, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,05–7,97 (m, 2H), 7,70 (m, 1H), 7,42 (m, 1H).

(b) 3-Methoxy-4-iod-2-naphthoesäuremethylester

[0074] Eine Lösung von 3-Hydroxy-4-iod-2-naphthoesäure (8,0 g), Dimethylsulfat (8,03 g), Kaliumcarbonatpulver (8,80 g) und trockenem Aceton (150 mL) wurde 18 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen der Lösung auf Raumtemperatur wurde Triethylamin (15 mL) zugegeben und noch 30 min gerührt. Die Lösung wurde über eine Schicht Celite filtriert und mit trockenem Aceton (50 mL) gewaschen. Dann wurde das Filtrat zu einem gelben Öl aufkonzentriert, mit EtOAc verdünnt und nacheinander mit 1N HCl (100 mL), gesättigtem wäßrigem Natriumhydrogencarbonat (100 mL) und Kochsalzlösung (100 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (Natriumsulfat), filtriert, aufkonzentriert und chromatographisch gereinigt (0–10% EtOAc in Hexangemisch), was das Produkt in Form eines gelben Öls (5,53 g) ergab. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 8,47 (s, 1H), 8,09 (m, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,87 (s, 3H).

(c) 1-Iod-3-cyano-2-methoxynaphthalin

[0075] Auf der Basis der Verfahrensweise von Wood, JL; Khatri, NA; Weinreb, SM; Tetrahedron Lett; 51, 4907 (1979), wurde 3-Methoxy-4-iod-2-naphthoesäuremethylester (5,0 g) in Xylolgemisch (100 mL) gelöst, auf 0°C abgekühlt und mit Dimethylaluminiumamidlösung (ungefähr 37 mmol) versetzt, wonach die Lösung 2,5 h unter Rückfluß erhitzt wurde. Dann wurde die Lösung auf 0°C abgekühlt und durch Zugabe von 1N HCl auf pH 2 angesäuert und mit EtOAc (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten EtOAc-Extrakte wurden mit gesättigtem wäßrigem Natriumhydrogencarbonat (150 mL) und Kochsalzlösung (150 mL) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat), filtriert, aufkonzentriert und chromatographisch gereinigt (1:1 EtOAc:DCM, dann 10–20% EtOAc in DCM), was das Produkt in Form eines weißen Feststoffs (3,29 g) ergab. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 8,69 (s, 1H), 8,24–8,04 (m, 2H), 7,91–7,81 (m, 1H), 7,76–7,65 (m, 1H), 3,99 (s, 3H); MS m/z 311 (M+H).

(d) 3-Cyano-2-methoxy-1-naphthoesäuremethylester

[0076] Durch eine Suspension von 1-Iod-3-cyano-2-methoxynaphthalin (0,250 g), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,018 g), Triethylamin (0,081 g) und Methanol (20 mL) wurde 25 min Kohlenmonoxid geleitet und dann unter Kohlenmonoxid (1 atm) 18 h bei 70°C gerührt. Die abgekühlte Lösung wurde filtriert, mit Methanol (20 mL) und DCM (20 mL) gewaschen, aufkonzentriert, auf Kieselgel (1 g) vorabsorbiert und chromatographisch gereinigt (0–10% EtOAc in Hexangemisch), was das Produkt in Form eines weißen Feststoffs (0,113 g) ergab. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 8,78 (s, 1H), 8,12–8,09 (m, 1H), 7,84–7,78 (m, 2H), 7,70–7,63 (m, 1H), 4,02–4,01 (m, 6H); IR (cm^{-1}): 2228, 1724, 1296, 1236, 1208, 1017.

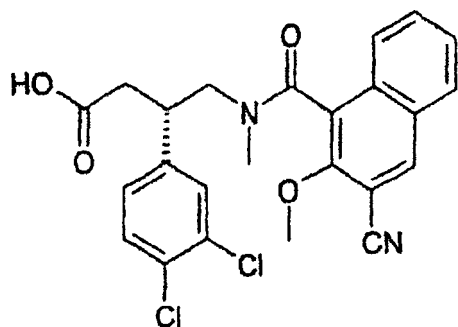
(e) 3-Cyano-2-methoxy-1-naphthoesäure

[0077] Eine Lösung von 3-Cyano-2-methoxy-1-naphthoesäuremethylester (0,113 g), $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0,0196 g), THF (3 mL), Wasser (1 mL) und Methanol (1 mL) wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde mit gesättigtem Natriumhydrogencarbonat verdünnt und mit Et_2O extrahiert. Die wäßrige Schicht wurde durch Zugabe von 1N HCl auf pH 2 angesäuert und mit Et_2O extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Wasser (30 mL) und Kochsalzlösung (40 mL) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat), filtriert und aufkonzentriert, was einen weißen Feststoff ergab. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 14,06 (breit, 1H), 8,08–8,02 (m, 1H), 7,83–7,76 (m, 2H), 7,69–7,63 (m, 1H), 4,02 (s, 3H); MS m/z: 226 (M-1).

(f) N-[2-(S)-(3,4-Dichlorphenyl)-4-hydroxybutyl]-N-methyl-3-cyano-2-methoxy-1-naphthamid

[0078] Eine Lösung von N-[2-(S)-(3,4-Dichlorphenyl)-4-hydroxybutyl]-N-methylamin (Miller, SC; WO 9512577) in DCM wurde mit 10%iger wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung vereinigt. Die Mischung wurde auf 0°C abgekühlt und über einen Zeitraum von 30 min tropfenweise mit einer Lösung von 3-Cyano-2-methoxy-1-naphthoylchlorid in DCM versetzt. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wurde die organische Phase aufkonzentriert und mittels Säulenchromatographie gereinigt, was N-[2-(S)-(3,4-Dichlorphenyl)-4-hydroxybutyl]-N-methyl-3-cyano-2-methoxy-1-naphthamid ergab. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,67–8,58 (m), 8,07–8,00 (m), 7,72–7,65 (m), 7,64–7,43 (m), 7,42–7,34 (m), 7,02–7,01 (m), 6,98–6,87 (d), 6,77–6,74 (d), 6,31–6,28 (d), 4,55–4,52 (t), 4,35–4,34 (t), 4,03–3,92 (m), 3,78–3,72 (m), 3,68 (s), 3,45–3,37 (m), 3,29–2,89 (m), 2,73 (s), 2,59–2,49 (m), 1,91–1,78 (m), 1,58–1,46 (m), MS APCI, m/z 457 (M+).

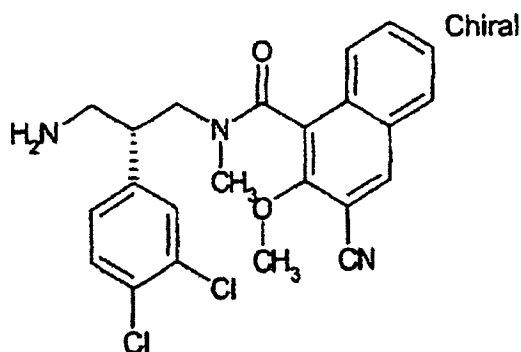
(g) N-[2-(S)-(3,4-Dichlorphenyl)-3-carboxypropyl]-N-methyl-3-cyano-2-methoxy-1-naphthamid



[0079] Nach der Verfahrensweise von Corey, EJ und Schmidt, G, Tetr. Lett., 1979, 399, wurde eine Lösung von Pyridiniumdichromat (4,5 g) zu einer Lösung von N-[2-(S)-(3,4-Dichlorphenyl)-4-hydroxybutyl]-N-methyl-3-cyano-2-methoxy-1-naphthamid (1,5 g) in DMF (20 mL) gegeben und 4 h gerührt. Nach Filtrieren, Verdünnen mit Essigsäureethylester und wäßriger Extraktion des Filtrats wurde das Produkt mittels Flashchromatographie gereinigt (80%). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,28 (s), 8,66–8,62 (m), 8,09–7,95 (m), 7,78–7,76 (m), 7,72–7,56 (m), 7,52–7,45 (m), 7,40–7,30 (m), 7,11–7,10 (d), 7,04 (s), 7,01 (s), 6,87–6,84 (d), 4,53–4,45 (t), 3,94 (s), 3,92 (s), 3,68 (s), 3,44–3,27 (m), 3,11 (s), 3,02 (s), 2,76–2,73 (m), 2,62 (s), 2,55–2,38 (m); MS APCI, m/z 471 (M^+).

Beispiel 2

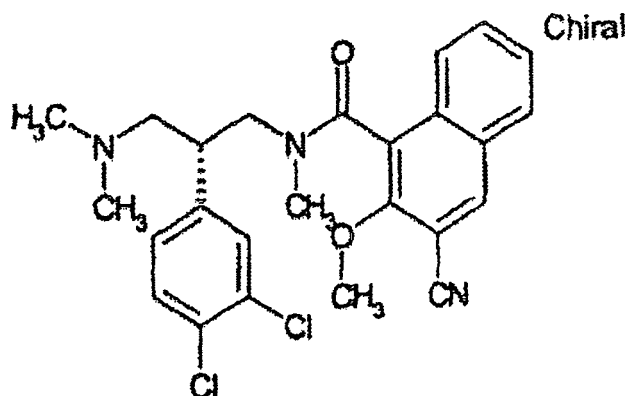
N-[2-(S)-(3,4-Dichlorphenyl)-3-aminopropyl]-N-methyl-3-cyano-2-methoxy-1-naphthamid



[0080] Eine Lösung der Substanz aus Beispiel 1 (1,00 g, 1,85 mmol) und 1 N NaOH (3,7 mL, 3,7 mmol) wurde in MeOH (5 mL) 2 h gerührt und dann mit EtOAc extrahiert. Die organische Schicht wurde getrocknet, aufkonzentriert und chromatographisch gereinigt (0–10% MeOH in DCM), was das Produkt in Form eines blaßgelben Schaums (0,569 g) ergab, der in das Citratsalz umgewandelt wurde. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,70–8,63 (m), 8,09–6,80 (m), 6,54–6,51 (d, $J = 8,4$ Hz), 4,39–4,31 (m), 4,07–2,27 (m); MS APCI, m/z 442 (M^+); HPLC 8,77, 9,24, 10,24, 10,38.

Beispiel 3

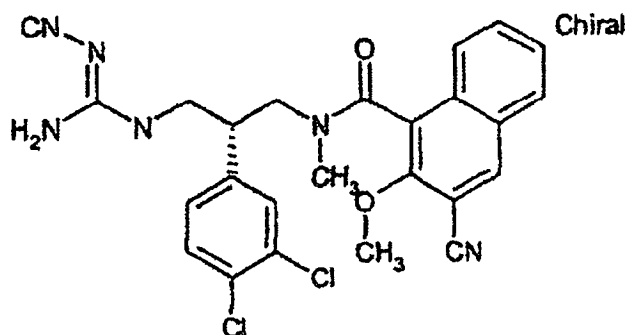
N-[2-(S)-(3,4-Dichlorphenyl)-3-N',N'-dimethylaminopropyl]-N-methyl-3-cyano-2-methoxy-1-naphthamid



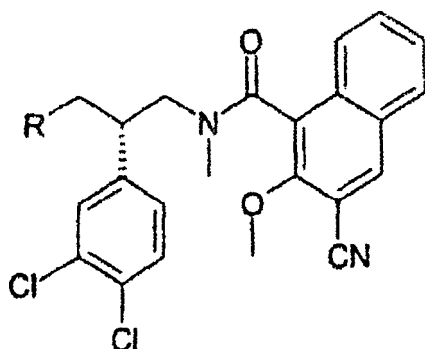
[0081] Eine Lösung der Substanz aus Beispiel 2 (0,100 g, 0,22 mmol), 37%igem Formaldehyd in H₂O (2 mL) und 99%iger Ameisensäure (0,069 mL, 1,80 mmol) wurde 18 h unter Rückfluß erhitzt. Die abgekühlte Mischung wurde mit 1 M HCl (1 mL) versetzt und mit 1 M NaOH auf pH 11 eingestellt, dann mit EtOAc extrahiert, mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet, aufkonzentriert und chromatographisch gereinigt (0–6% MeOH in DCM mit 0,1% konzentriertem NH₄OH), was das Produkt in Form eines weißen Schaums (97 mg) ergab, der in das Citratsalz umgewandelt wurde. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,69–8,63 (m), 8,12–6,86 (m), 6,33–6,30 (d, J = 8,4 Hz), 4,50–4,42 (m), 4,05–1,96 (m); MS APCI, m/z = 470 (M⁺); HPLC 8,63, 9,00, 10,05, 10,28.

Beispiel 4

N-[2-(S)-(3,4-Dichlorphenyl)-3-(N'-cyanoguanidino)-propyl]-N-methyl-3-cyano-2-methoxy-1-naphthamid



[0082] Eine Lösung von 1 N HCl (0,339 mL, 0,339 mmol), 1-Butanol (0,70 mL) und NaN(CN)₂ (0,034 g, 0,389 mmol) wurde 5 min gerührt und dann mit der Substanz aus Beispiel 2 (0,150 g, 0,339 mmol) versetzt. Die Lösung wurde 2 h unter Rückfluß erhitzt, über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, aufkonzentriert und chromatographisch gereinigt (0–4% MeOH in DCM), was das Produkt in Form eines gelben Feststoffs ergab (0,088 g). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,65–8,61 (m), 8,08–6,46 (m), 4,44–2,27 (m); MS (MALDI-TOF), m/z = 509 (M⁺); HPLC 11,33, 11,45, 12,15, 12,26.



Bsp.	R	MS ^a	HPLC ^b	Salzform ^c	Synthese
5	-NHC(=O) -OCH ₂ CH ₃	514	12,51, 12,81, 13,39	C	Chlorameisensäure- ethylester ^d
6	- NHS(=O) ₂ CH ₃	520	10,98, 11,38, 12,16	C	Methansulfonyl- chlorid ^d

7	-NHC(O) N-(CH ₃) ₂	513	11,42, 11,78, 12,68	C	Dimethylcarbamyl- chlorid ^d
8	-N(CH ₃)C(O) CF ₃	552	13,12, 13,35, 13,92	C	Methyliodid ^e
9	-NHCH ₃	456	8,73, 9,18, 10,18, 10,32	A	Natriumhydroxid ^f

^aMassenspektrendaten; (APCI) m/z. Mehrfachpeaks aufgrund von Isotopenaufspaltung wurden nicht berücksichtigt; es sind Daten für das dem protonierten Moleküllionencluster entsprechende Signal mit der größten Isotopenhäufigkeit angegeben (sofern nicht anders vermerkt).

^bFür HPLC-Bedingungen siehe den allgemeinen experimentellen Teil, Retentionszeiten in Minuten; „n.b.“ bedeutet nicht bestimmt.

^cSalzformen: A, Citrat; B, Iodid; C, nicht zutreffend; D, Fumarat; E, Trifluoracetat.

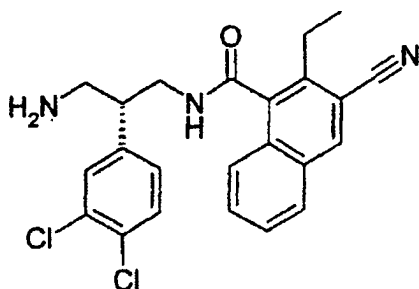
^dDas angegebene Acylierungsmittel (Säurechlorid, Chlorameisensäureester oder Sulfonylchlorid) wurde unter den definierten Standardbedingungen für die Acylierung mit der Substanz aus Beispiel 2 umgesetzt. In den Fällen, in denen es sich bei dem Acylierungsmittel um einen Chlorameisensäureester oder ein Sulfonylchlorid handelte, wurden bei der allgemeinen Verfahrensweise diese Reagenzien anstelle des Säurechlorids verwendet.

^eUnter Anwendung typischer Bedingungen wurde eine Lösung der Substanz aus Beispiel 1 über Nacht mit NaH (1 Äquiv.) und Methyliodid (2 Äquiv.) in DMF gerührt, durch Extraktion isoliert und chromatographisch gereinigt (50–100% DCM in Hexan).

^fDie Substanz aus Beispiel 8 wurde in Analogie zu Beispiel 2 mit methanolischer NaOH umgesetzt.

Beispiel 10

N-[2-(S)-(3,4-Dichlorphenyl)-3-aminopropyl]-3-cyano-2-ethyl-1-naphthamid-citrat (1:1)

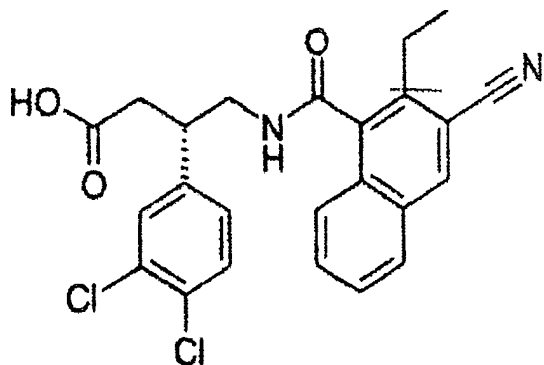


(a) Eine gerührte Lösung von N-[2-(S)-(3,4-Dichlorphenyl)-3-carboxypropyl]-3-cyano-2-ethyl-1-naphthamid

[0083] (0,51 mmol) und Triethylamin (1,1 Äquiv.) in Acetonitril (10 mL) wurde mit Diphenylphosphorylazid (1,4

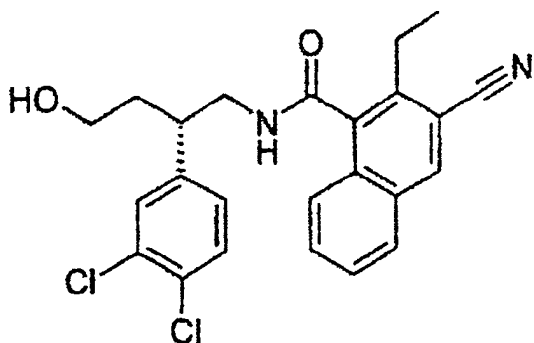
Äquiv.) versetzt. Nach 3 h bei Raumtemperatur wurde die Lösung erhitzt (20 min auf 65°C), wieder abkühlen gelassen und mit 10%iger wässriger HCl (1 mL) versetzt. Nach Rühren über Nacht wurde die Mischung aufkonzentriert, mit gesättigtem wässrigem Natriumhydrogencarbonat behandelt und mit EtOAc extrahiert. Die EtOAc-Extrakte wurden aufkonzentriert, wonach der Rückstand mittels Flashchromatographie gereinigt wurde. Die gereinigte freie Base (22%) wurde in das Citratsalz umgewandelt und durch Filtrieren aus Et₂O isoliert. MS APCI, m/z = 426 (M⁺) (freie Base); HPLC (Bei der analytischen HPLC wurde unter folgenden Bedingungen gearbeitet: System HP1050 von Hewlett Packard unter Verwendung einer Zorbax-RX-C8-Säule (4,6 × 250 mm, 5 Mikron) bei 30°C mit dem folgenden Gradienten: 0–0,5 min: 10% Lösungsmittel B, dann linearer Anstieg auf 100 Lösungsmittel B bei 30 min bei festgelegter Durchflußrate von 1,2 mL/min (Lösungsmittel A: 0,1% TFA in Wasser, Lösungsmittel B: 0,1% TFA in Acetonitril) mit UV-Detektion bei 215 und 260 nm; die Retentionszeit ist in min angegeben.) 15, 0.

(b) N-[2-(S)-(3,4-Dichlorphenyl)-3-carboxypropyl]-3-cyano-2-ethyl-1-naphthamid



[0084] Eine Lösung von N-[2-(S)-(3,4-Dichlorphenyl)-4-hydroxybutyl]-3-cyano-2-ethyl-1-naphthamid (2,5 mmol) in Aceton (10 mL) wurde über einen Zeitraum von einigen Minuten zu einer auf einem Eisbad gekühlten Lösung von Jones-Reagens (2 mL) [siehe "Reagents for Organic Synthesis" (Fieser & Fieser), Band 1, S. 142, und die dort zitierten Literaturstellen] in Aceton (20 mL) gegeben. Nach 2,5 h wurde die bräunliche Mischung mit Isopropanol (4 mL) behandelt, 15 min gerührt und dann mit Wasser behandelt und mit EtOAc extrahiert. Die EtOAc-Extrakte wurden aufkonzentriert, was das gewünschte Produkt (Theorie) in hellbrauner Form ergab. MS APCI, m/z = 455 (M⁺).

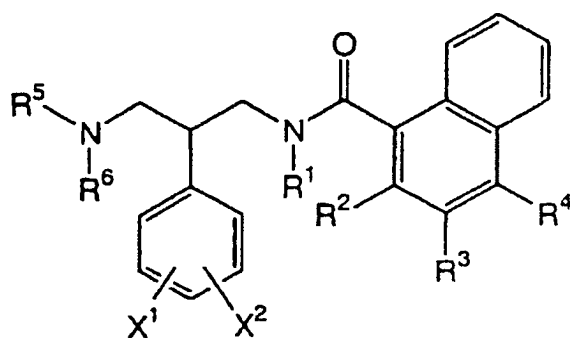
(c) N-[2-(S)-(3,4-Dichlorphenyl)-4-hydroxybutyl]-3-cyano-2-ethyl-1-naphthamid



[0085] Hergestellt aus dem Aminoalkohol durch Acylierung mit dem Säurechlorid wie in Beispiel 1(f).

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel



worin:

R¹ für H oder CH₃ steht;

R² für H, Halogen, -OR⁷ oder C₁₋₄-Alkyl steht;

R³ für H, Halogen, -OR⁷ oder -CN steht;

R⁴ für H, Halogen, -OR⁷ oder C₁₋₄-Alkyl steht;

R⁵ für H, C₁₋₈-Alkyl, -C(=O)R⁹, -C(=O)OR⁸, -C(=O)N(R⁶)R⁸, -S(=O)_nR⁹, Cyanoguanidino oder C₁₋₄-Acylguanidino steht;

R⁶ bei jedem Auftreten unabhängig für H oder C₁₋₆-Alkyl steht;

R⁷ bei jedem Auftreten unabhängig für C₁₋₆-Alkyl steht;

R⁸ für H, durch 0, 1 oder 2 unter -OH und -NHR⁶ ausgewählte Substituenten substituiertes C₁₋₆-Alkyl oder durch 1, 2, 3 oder 4 Halogenatome substituiertes C₁₋₃-Alkyl steht;

R⁹ bei jedem Auftreten unabhängig für durch 0, 1 oder 2 unter -OH und -NHR⁶ ausgewählte Substituenten substituiertes C₁₋₆-Alkyl oder durch 1, 2, 3 oder 4 Halogenatome substituiertes C₁₋₃-Alkyl steht;

n für 0, 1 oder 2 steht und

X¹ und X² unabhängig voneinander für H, -CH₃ oder Halogen stehen; oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

2. Verbindung nach Anspruch 1, in der X¹ und X² für H oder Halogen stehen und mindestens eine der Gruppen X¹ und X² für Halogen steht.

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, in der R² für -OR⁷ oder C₁₋₄-Alkyl steht.

4. Verbindung nach Anspruch 1, 2 oder 3, in der R³ für -CN steht.

5. Verbindung nach Anspruch 1, 2 oder 3, in der R⁴ für H oder C₁₋₄-Alkyl steht.

6. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung einer unter schwerer Depression, schweren Angststörungen, Streßerkrankungen, schwerer Depression mit Angst, Eßstörungen, manisch-depressiver Psychose, Störungen durch Substanzkonsum, schizophrenen Störungen, psychotischen Störungen, Bewegungsstörungen, kognitiven Störungen, Depression und/oder Angst, Manie oder Hypomanie, aggressivem Verhalten, Fettleibigkeit, Emesis, rheumatoider Arthritis, Alzheimer-Krankheit, Krebs, Ödem, allergischer Rhinitis, Entzündungen, Schmerzen, gastrointestinaler Hypermotilität, Chorea Huntington, COPD, Hypertonie, Migräne, Blasenhypermotilität und Urticaria ausgewählten Krankheit.

7. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend eine therapeutisch wirksame Menge eines NK₁-Antagonisten nach einem der Ansprüche 1 bis 5 und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger oder ein pharmazeutisch annehmbares Verdünnungsmittel.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen