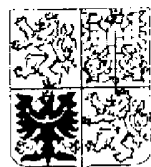


(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **01. 05. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **02.05.95, 31.08.95**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/432739, 95/003084**

(33) Země priority: **US, US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **18. 03. 98**
(Věstník č. 3/98)

(86) PCT číslo: **PCT/US96/05660**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 96/34864**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 241/04
C 07 D 401/12
C 07 D 401/14
C 07 D 405/14
C 07 D 409/14
C 07 D 487/04
A 61 K 31/445

(71) Přihlášovatel:

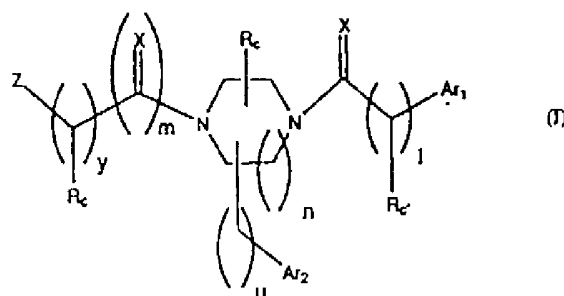
SCHERING CORPORATION, Kenilworth, NJ,
US;

(72) Původce:

Shue Ho-Jane, Pine Brook, NJ, US;
Shih Neng-Yang, North Caldwell, NJ, US;
Blythin David J., North Caldwell, NJ, US;
Chen Xiao, Edison, NJ, US;
Tom Wing C., Cedar Grove, NJ, US;
Piwinski John J., Lebanon, NJ, US;
McCormick Kevin D., Edison, NJ, US;

(74) Zástupce:

PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1273,
Praha 4, 14021;



(54) Název přihlášky vynálezu:

**Piperazinové deriváty jako antagonisté
neurokininu**

(57) Anotace:

Sloučeniny obecného vzorce /I/ jsou neuroki-
ninoví antagonisté, jsou použitelné pro léčení
chronických onemocnění dýchacích cest, jako
je astma.

Piperazinové deriváty jako antagonisté neurokininu

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká rodiny sloučenin použitelných jako antagonisté neurokininových receptorů. Zejména se jedná o antagonisty receptoru neurokinin-1 (NK_1). Některé z nich mohou být antagonisty receptoru neurokininu-1 (NK_1) a receptoru neurokininu-2 (NK_2), což znamená, že se jedná o duální antagonisty receptoru NK_1/NK_2 . Některé z nich mohou být také antagonisty receptoru neurokinin-2 (NK_2). Některé z nich mohou být také antagonisty receptoru neurokinin-3 (NK_3).

Dosavadní stav techniky

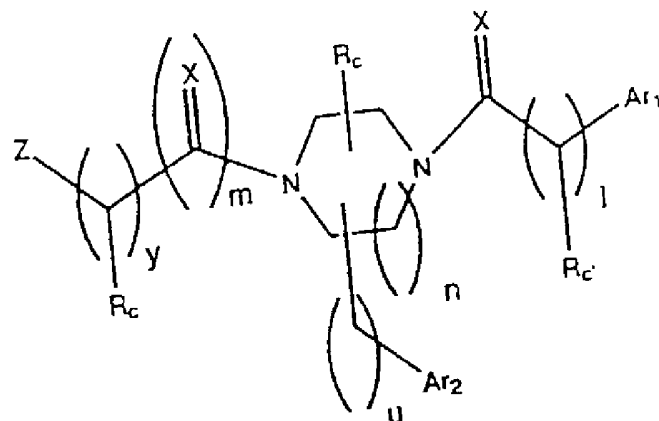
Neurokininové receptory se nalézají v nervovém systému a oběhovém systému a periferních tkáních savců a proto se účastní mnoha různých biologických procesů. O antagonistech neurokininového receptoru se proto očekává, že je lze použít pro léčení nebo prevenci různých onemocnění savců, jako například astma, kašel, bronchospasma, zánětlivá onemocnění jako je artritida, stavy centrální nervové soustavy jako je migréna a epilepsie, onemocnění CNS jako je úzkost a různá gastrointestinální onemocnění jako je Crohnova nemoc.

Konkrétně bylo o NK_1 receptorech uvedeno, že se účastní mikrovaskulárního prosakování a sekrece sliznic a NK_2 receptory byly spojeny se stahováním hladkého svalstva, díky čemuž jsou antagonisté receptorů NK_1 a NK_2 zejména využitelné pro léčení a prevenci astma.

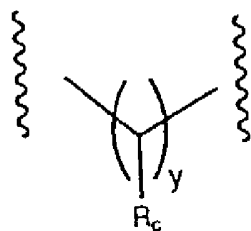
Podstata vynálezu

Shrnutí vynálezu

Předkládaný vynález se týká sloučenin obecného vzorce (I):



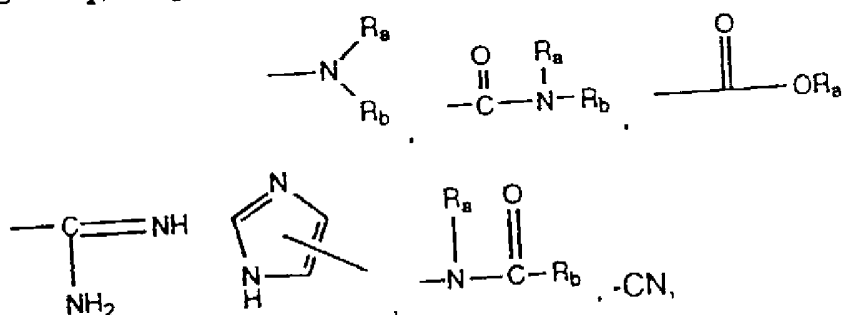
kde každé X je nezávisle O, (H,H), NR_d nebo S;
 n je 0 až 2, u je 0 až 2, l je 0 až 2,
 m je 1 a y je 1 až 3, nebo je m 2 a y je 0;
 s tím, že ne více než jedno R_c ve skupině

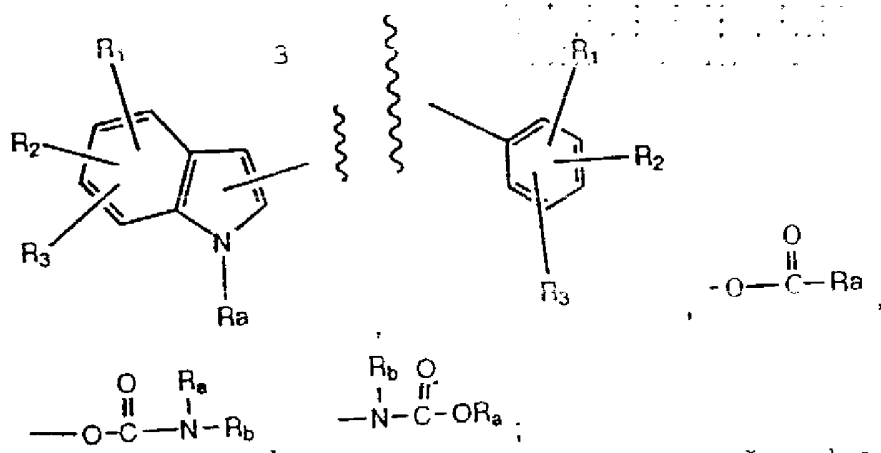


je jiné než H;

každé R_c je nezávisle H, C_1 až C_6 alkyl, $-(\text{CH}_2)_{n_1}-\text{R}_4$, kde n_1 je 1 až 6;

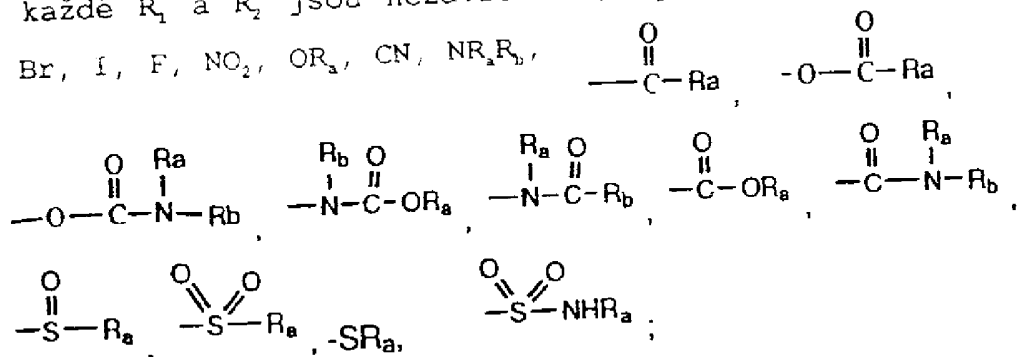
R_4 je $-\text{OR}_a$, SR_a ,



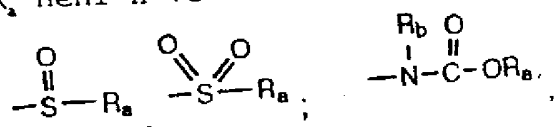


R_c' je C_1 až C_6 alkyl nebo $(CH_2)_xOR_a$ s tím, že ne více než jedno R_c' je jiné než H;
každé R_1 a R_2 je nezávisle vybráno ze skupiny sestávající z H, C_1 až C_6 alkylu, fenylu, substituovaného fenylu, benzylu, substituovaného benzylu, allylu, nebo pokud jsou R_1 a R_2 připojeny k témuž atomu dusíku, pak R_1 a R_2 spolu s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny tvoří 4 až 7 členný kruh;
 R_4 je nezávisle vybráno ze skupiny sestávající z H, C_1 až C_6 alkylu, CN, OR_a , fenylu, substituovaného fenylu, benzylu nebo allylu;

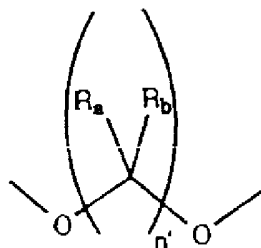
kde každé R_1 a R_2 jsou nezávisle H, C_1 až C_6 alkyl, CF_3 , C_2H_5 , Cl, Br, I, F, NO_2 , OR_a , CN, NR_aR_b ,



a kde R_4 není H ve

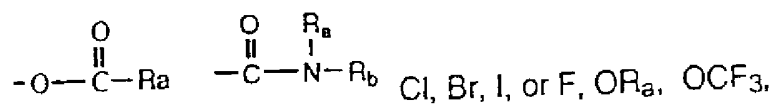


nebo pokud R_1 a R_2 jsou na sousedních uhlíkových atomech kruhu, pak mohou tvořit



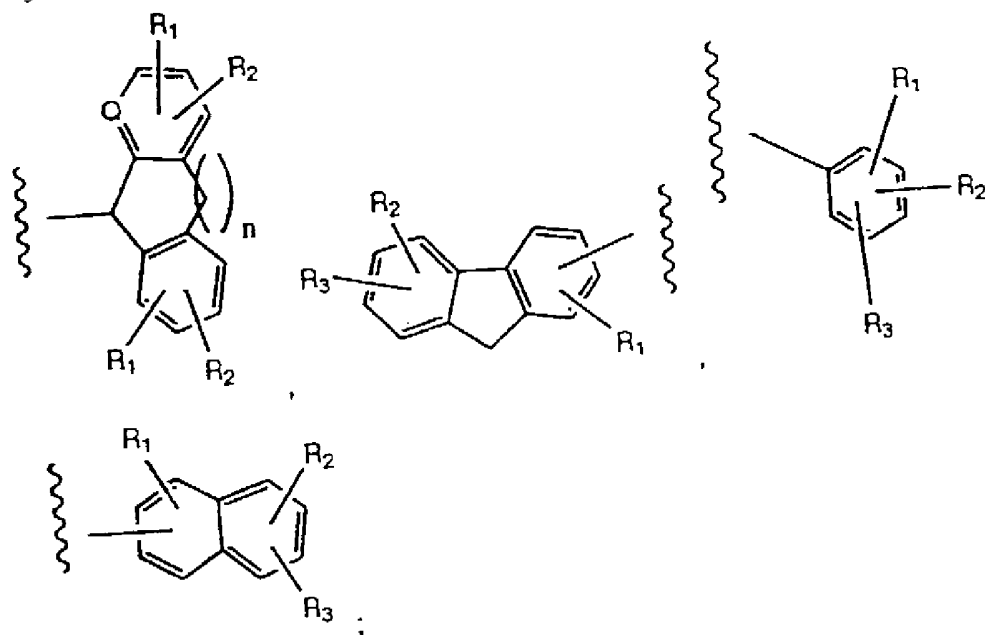
kde n' je 1 nebo 2;

a každé R_3 je nezávisle H, C_1 až C_6 alkyl, CF_3 , C_2F_5 , $\text{---}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C---}R_a$,

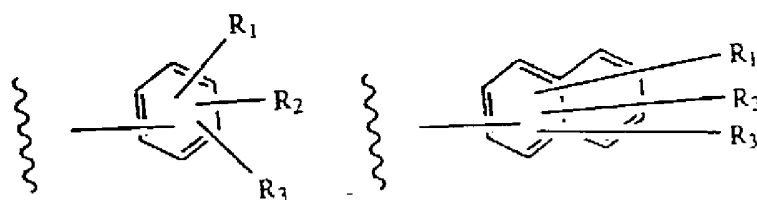


nebo fenyl;

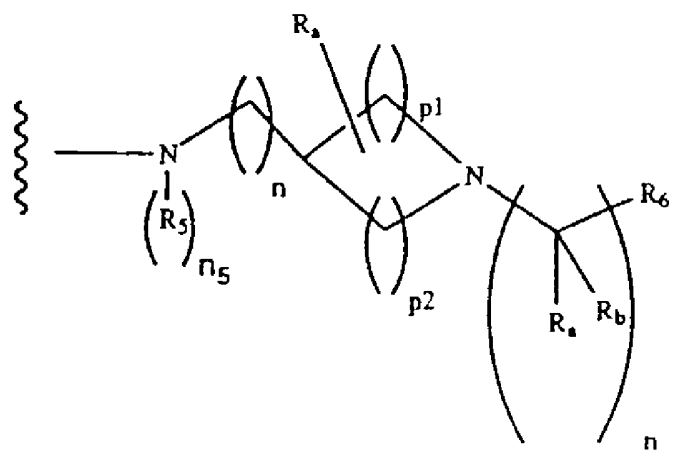
Ar_1 je heteroaryl nebo substituovaný heteroaryl,

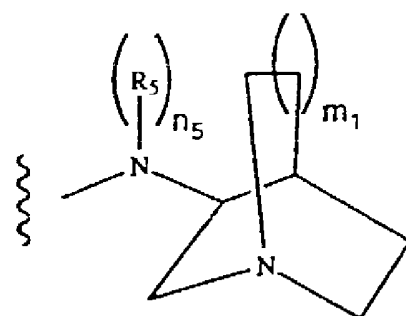
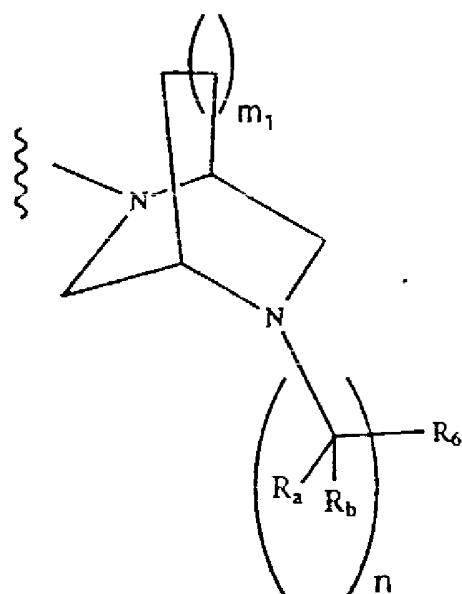


Ar_2 je heteroaryl nebo substituovaný heteroaryl,

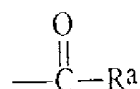


Z je





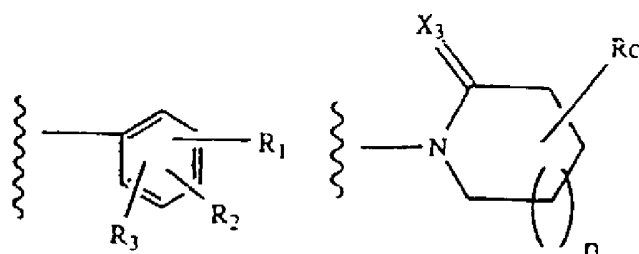
každé R_5 je nezávisle vybráno ze skupiny sestávající z H, OH,

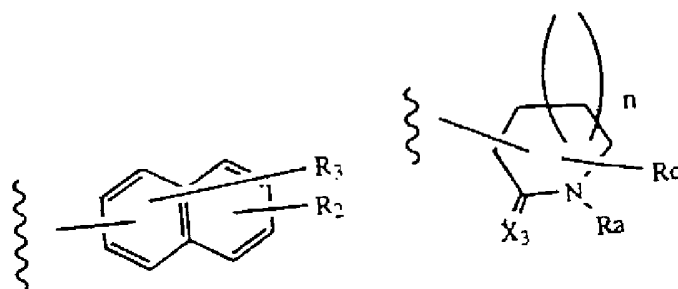


C_1 až C_6 alkyly, $-(CH_2)_{n_1}-R_4$, kde n_1 je 1 až 6 s tím, že pokud n_1 je 1, R_4 není OH ani NR_5R_6 , také s tím, že pokud R_5 je C_1 až C_6 alkyl, pak mohou být k dusíku připojeny dva R_5 , čímž vznikne kvarterní sůl; a n_5 je 1 nebo n_5 je 2 s tím, že každé n_5 je nezávisle C_1 až C_6 alkyl;

p_1 a p_2 jsou každé nezávisle 1 až 4 s tím, že p_1 a p_2 jsou dohromady 2 až 6;

R_6 je heteroaryl, substituovaný heteroaryl, heterocykloalkyl, substituovaný heterocykloalkyl,





X_3 je O, NR_d nebo S;

nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí.

Všechny proměnné v uvedených vzorcích jako je Z, R_1 , R_2 a R_3 mají stejný význam v celé přihlášce pokud není výslovně uvedeno jinak.

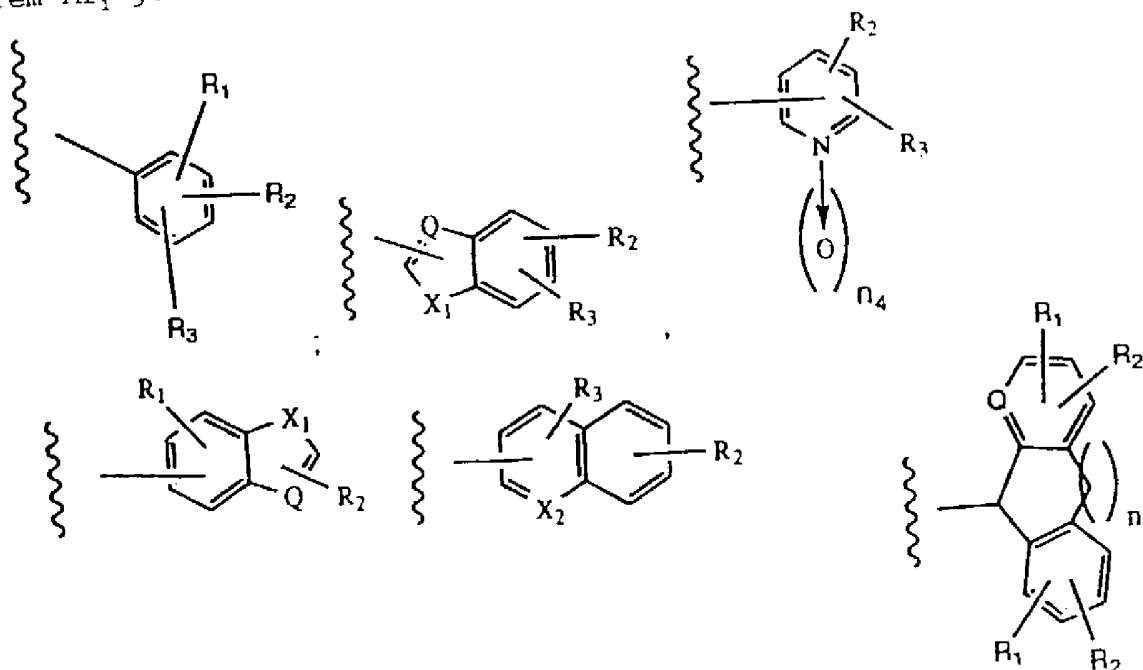
Preferované sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterém X je O, (H,H) a přinejmenším jedno X je O.

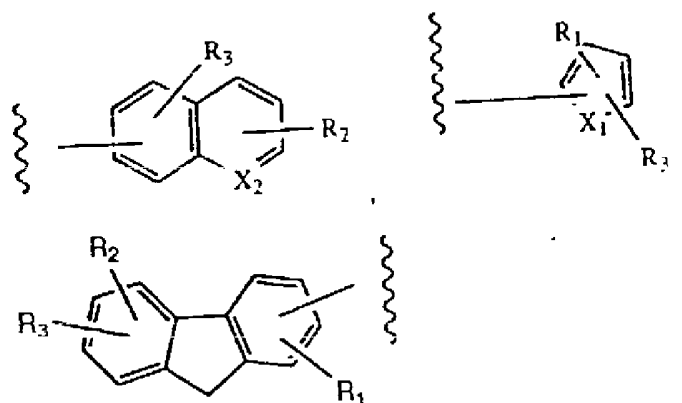
Také jsou preferovány sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterém obě X jsou O.

Také jsou preferovány sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterém l je 0, m je 1 a y je 1.

Také jsou preferovány sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterém n je 1 a u je 0.

Také jsou preferovány sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterém Ar_1 je





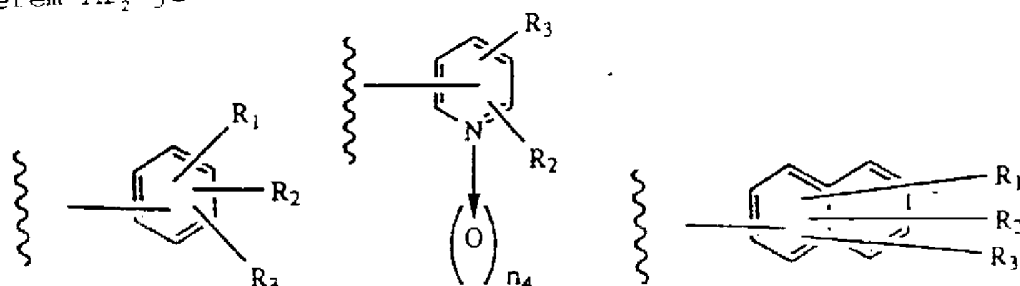
kde Q je N nebo CH;

každé X_1 je nezávisle O, S nebo NR_2 ;

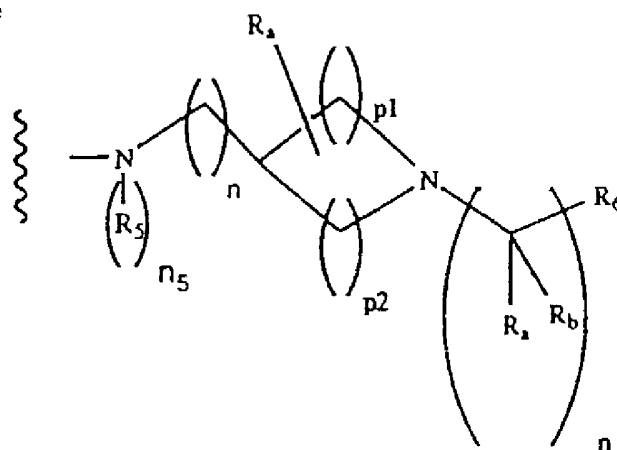
každé X_2 je nezávisle CH nebo N; a

n_4 je 0 nebo 1.

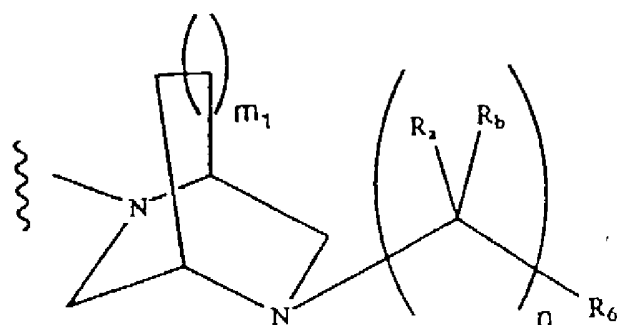
Také jsou preferovány sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterém Ar_2 je



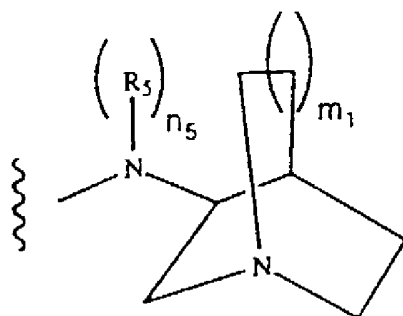
Také jsou preferovány sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterém Z je



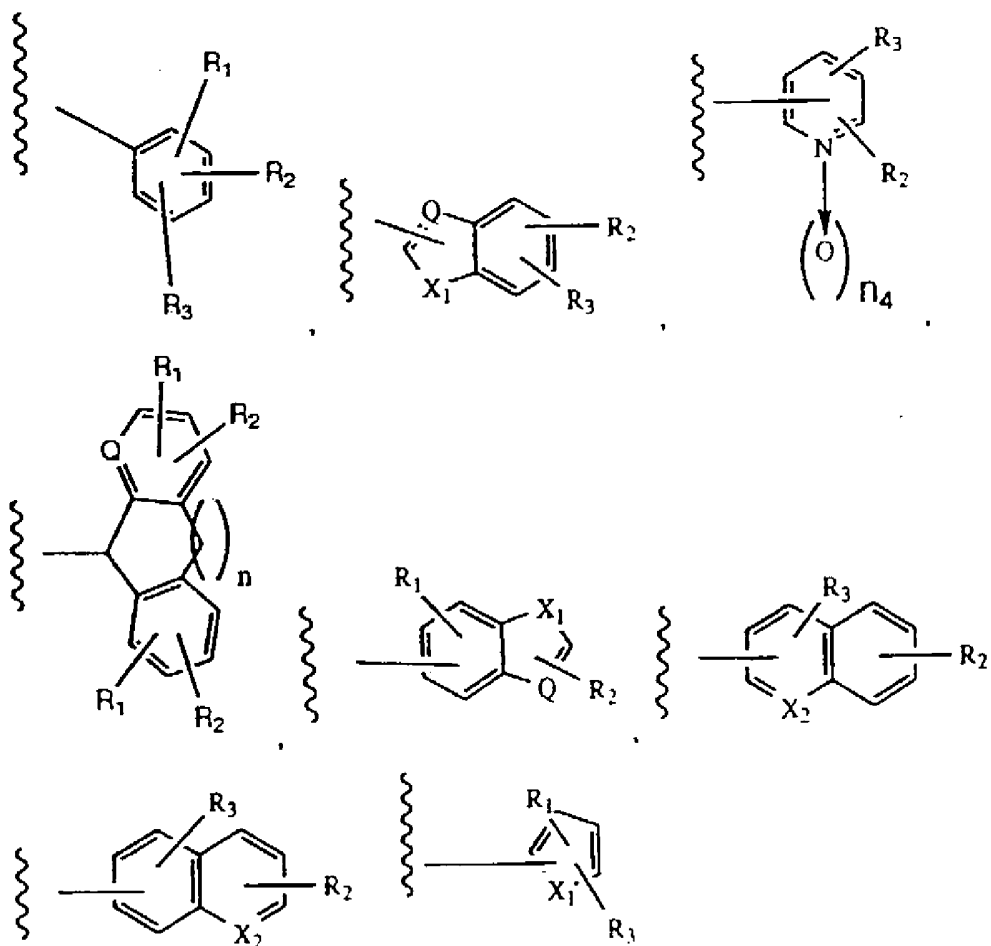
Také jsou preferovány sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterém Z je

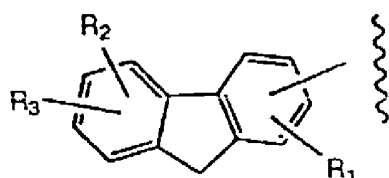


Také jsou preferovány sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterém Z je

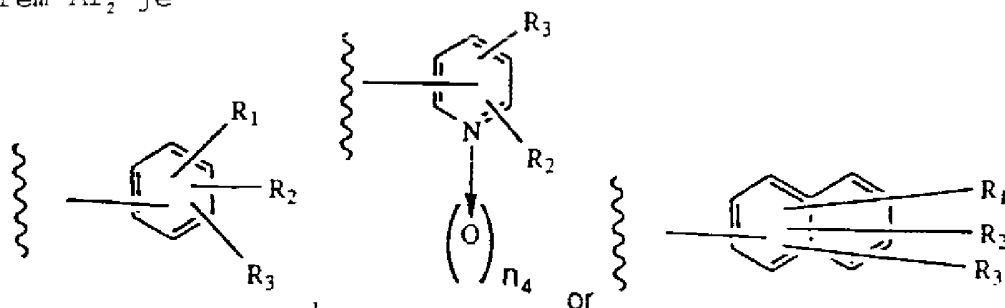


Také jsou preferovány sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterém obě X jsou O, l je O, m je 1, y je 1, n je 1, u je 0 a Ar₁ je



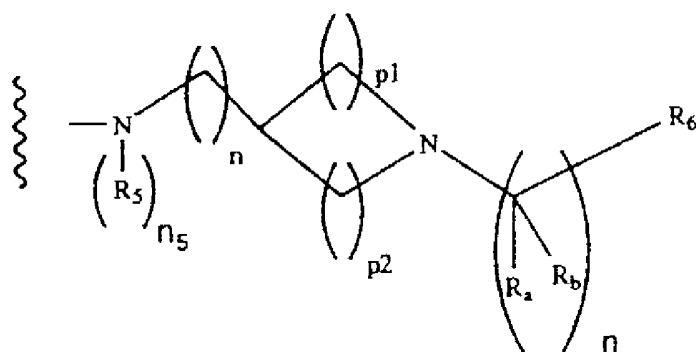


Také jsou preferovány sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterém Ar_2 je

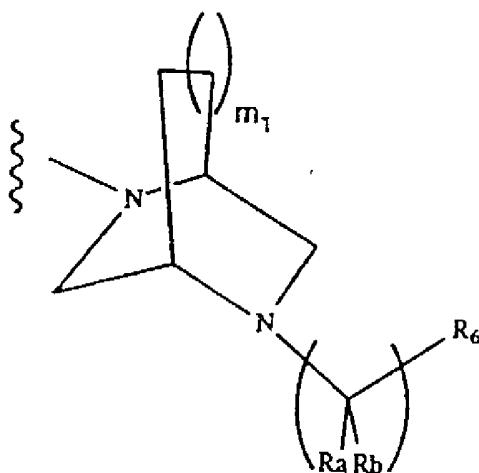


kde n_4 je 0 nebo 1.

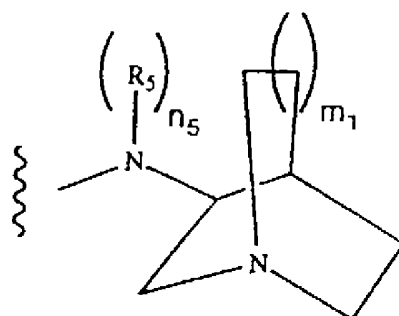
Také jsou preferovány sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterém Z je



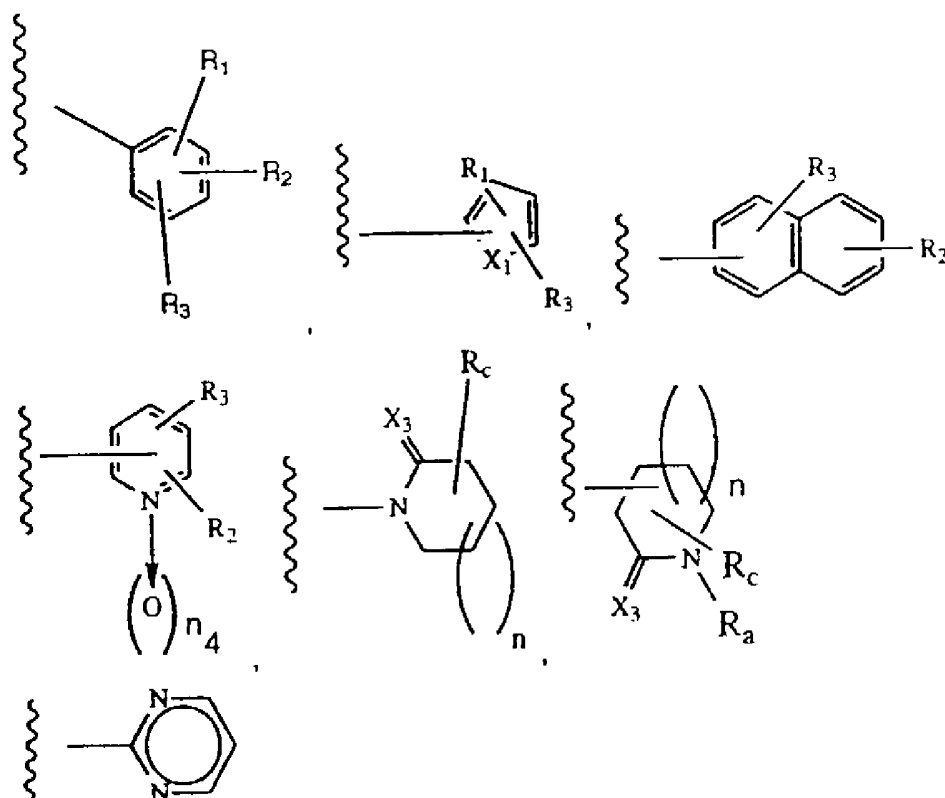
Také jsou preferovány sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterém Z je



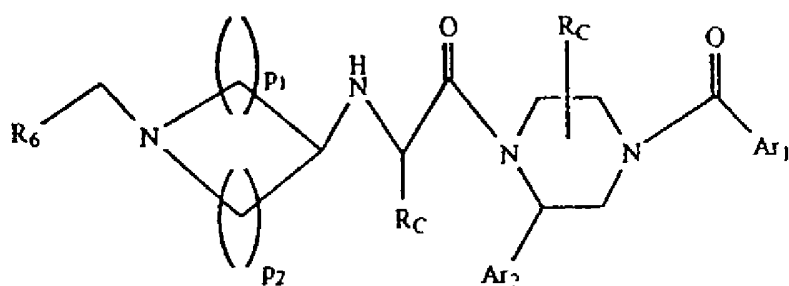
Také jsou preferovány sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterém Z je



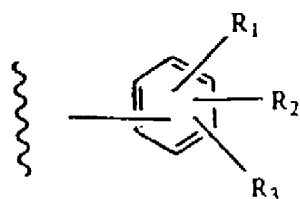
Také jsou preferovány sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterém R_6 je



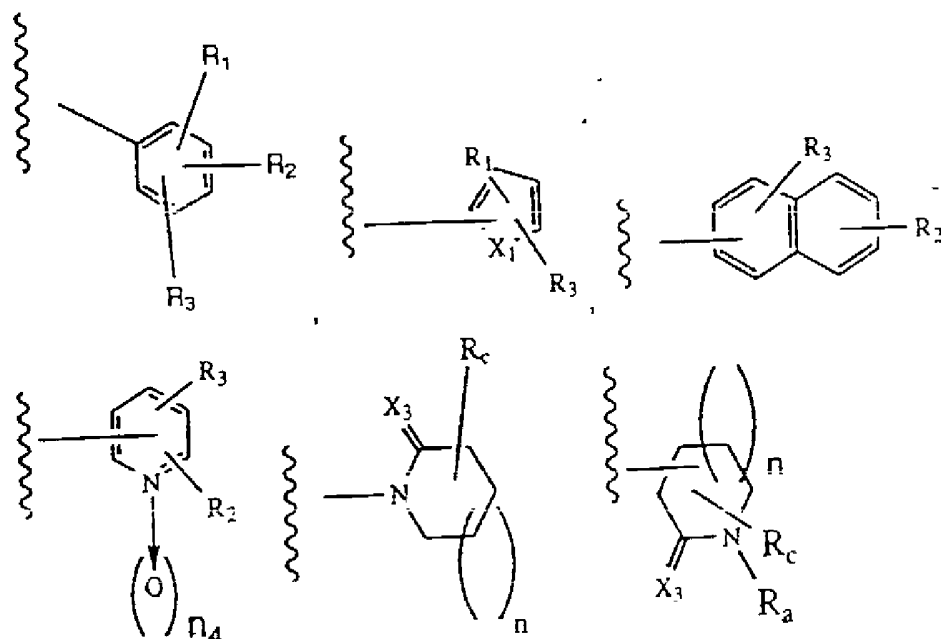
Také jsou preferovány sloučeniny obecného vzorce (I)



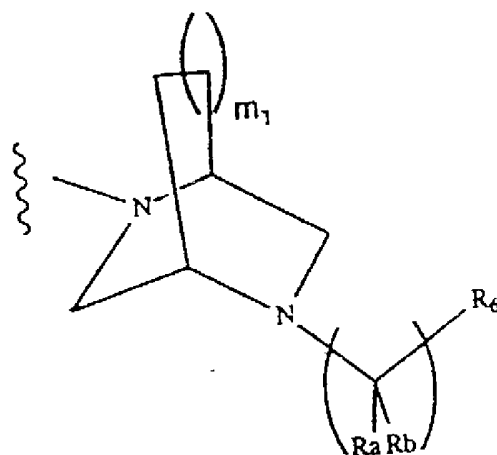
Také jsou preferovány sloučeniny obecného vzorce (I') ve kterém R_6 je H, p_1 a p_2 jsou 2, Ar_1 a Ar_2 jsou obě



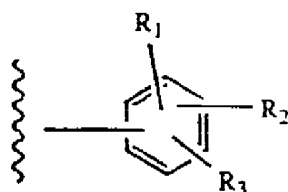
Také jsou preferovány sloučeniny obecného vzorce (I'), ve kterém R_6 je



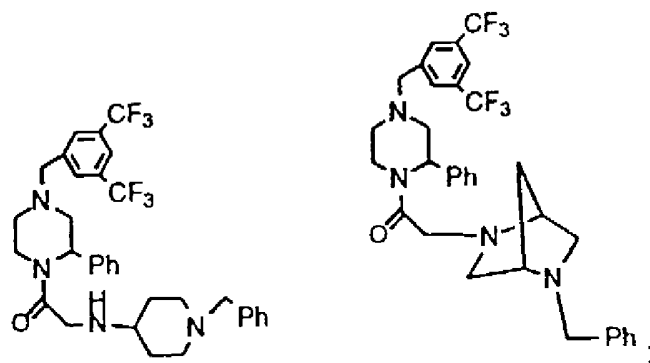
Také jsou preferovány sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterém Z je



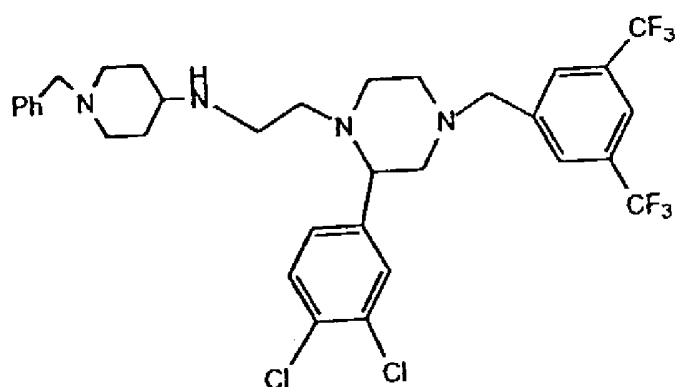
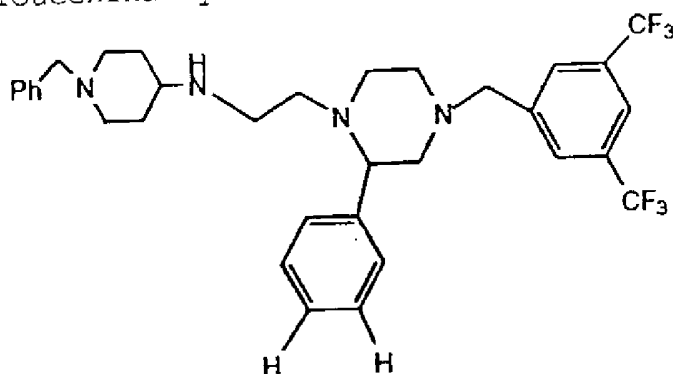
a R_6 je



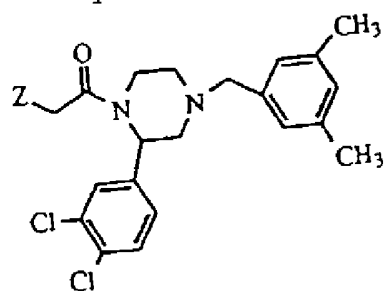
Příkladem sloučenin podle předkládaného vynálezu jsou sloučeniny vzorců:



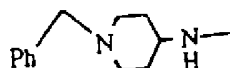
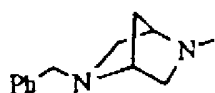
nebo sloučenina vybraná ze skupiny sestávající z



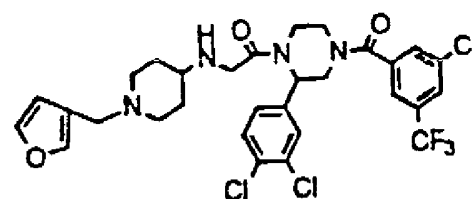
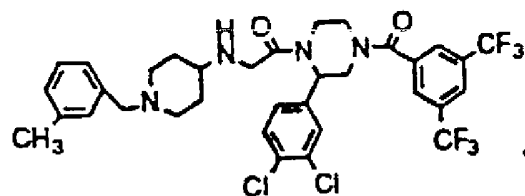
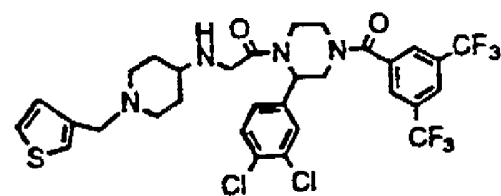
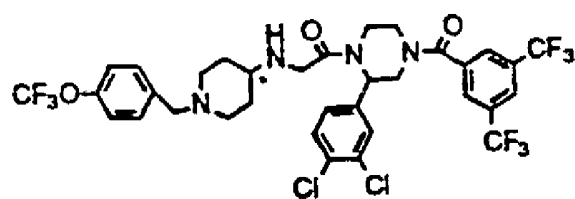
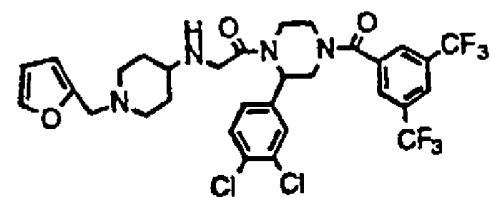
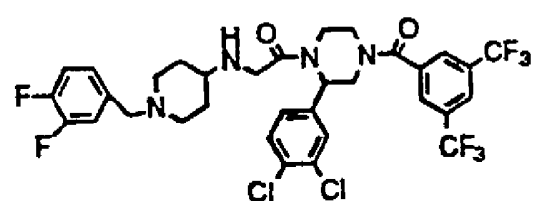
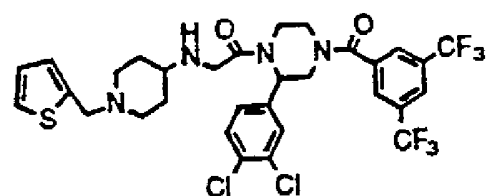
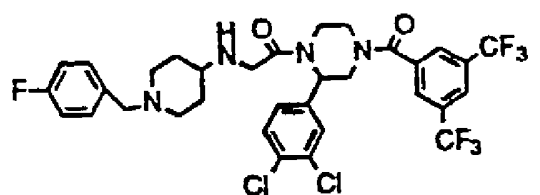
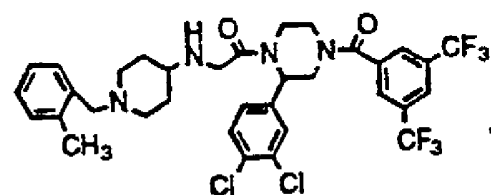
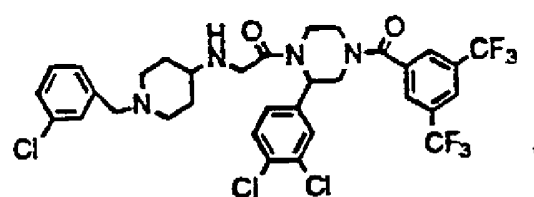
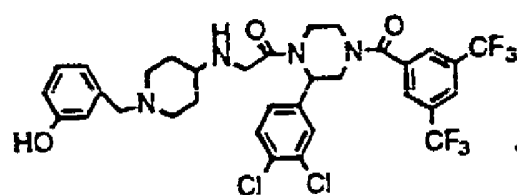
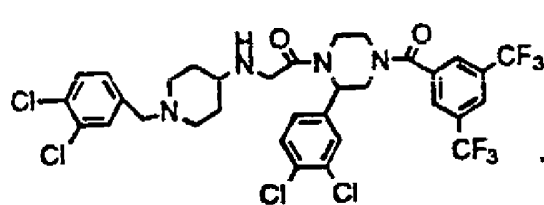
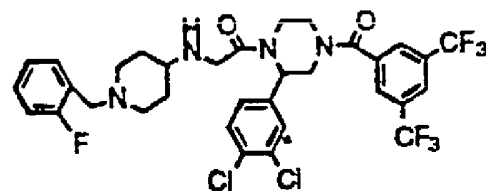
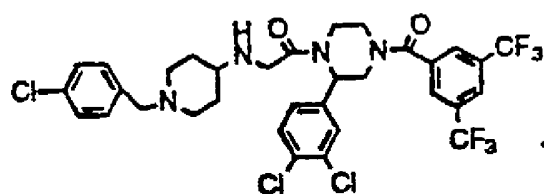
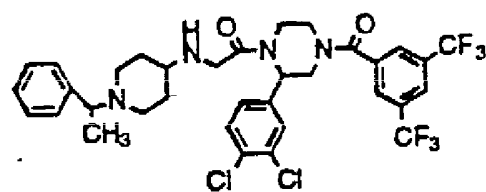
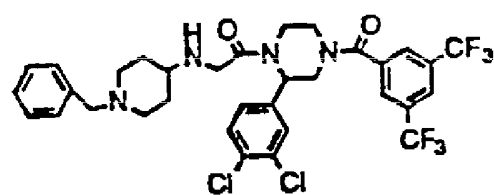
nebo sloučenina vybraná ze skupiny sestávající z

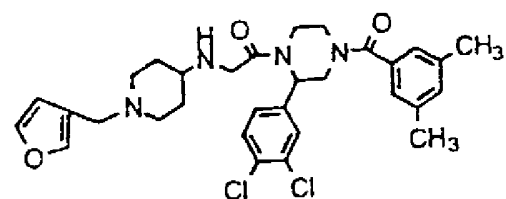
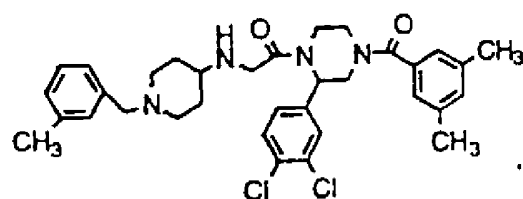
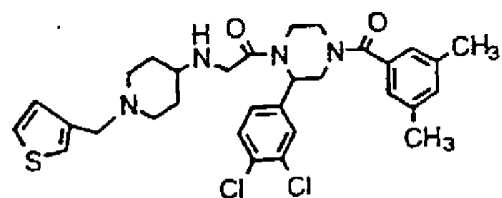
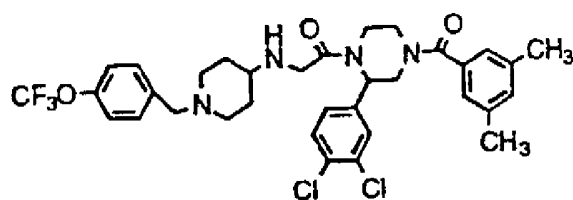
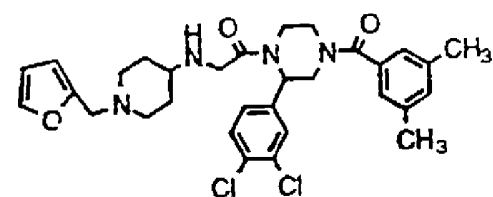
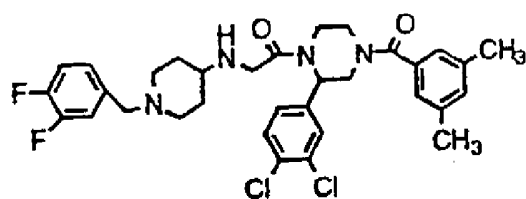
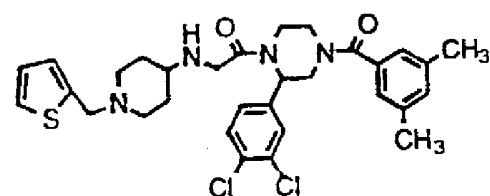
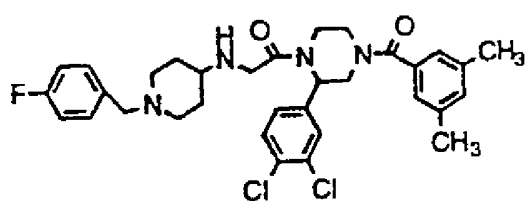
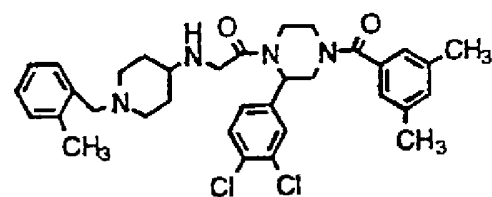
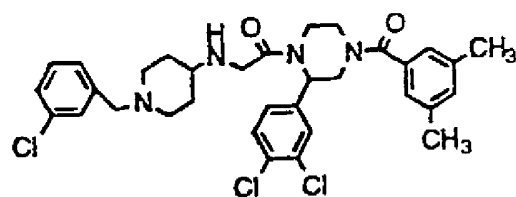
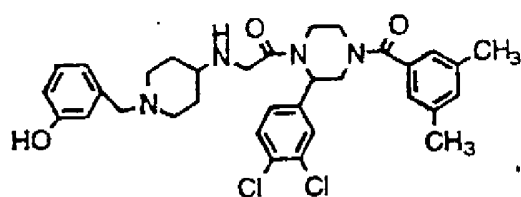
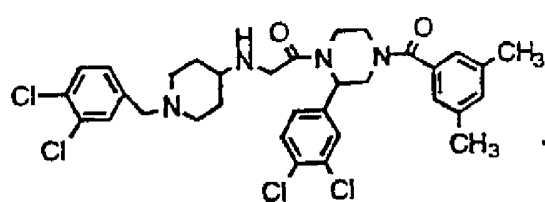
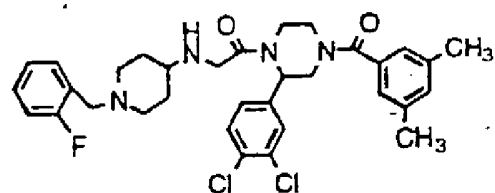
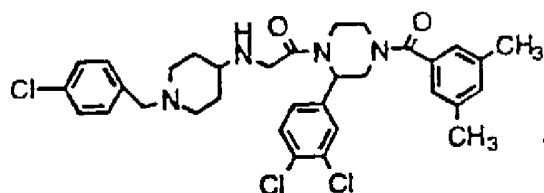
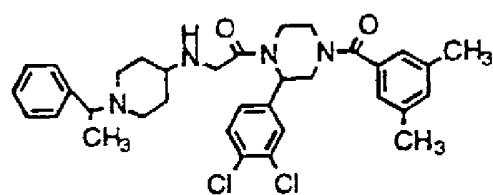
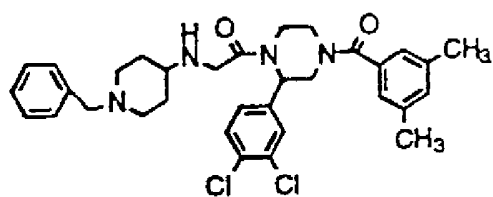


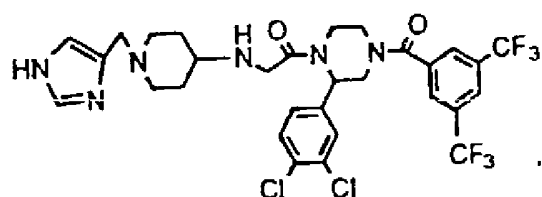
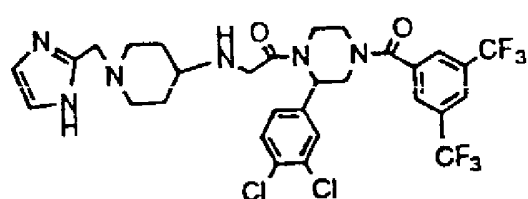
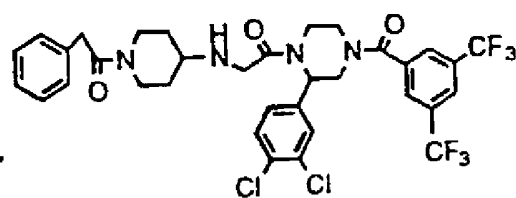
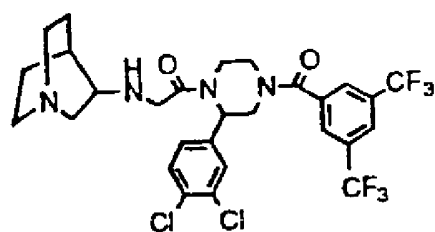
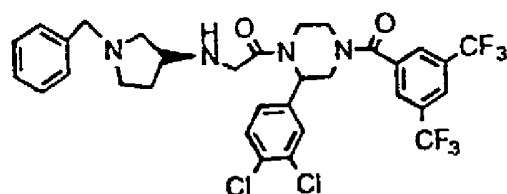
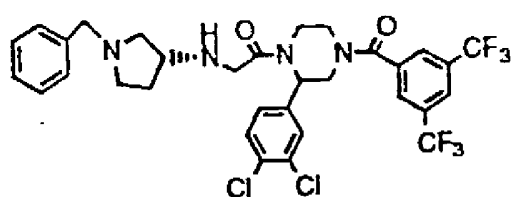
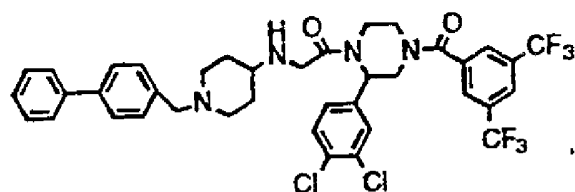
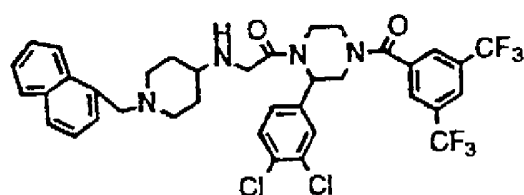
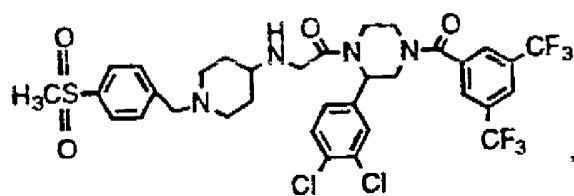
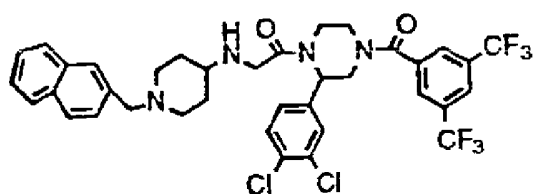
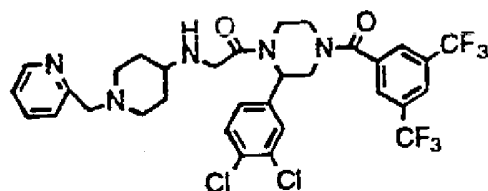
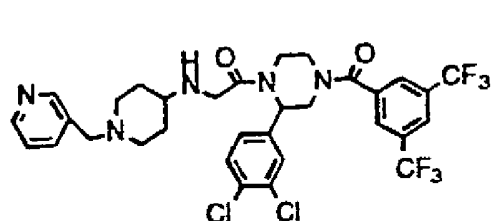
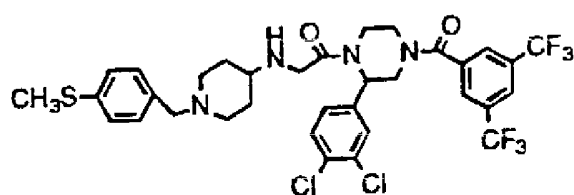
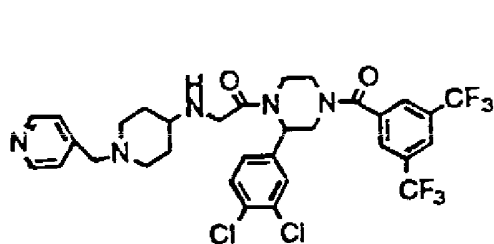
kde Z je

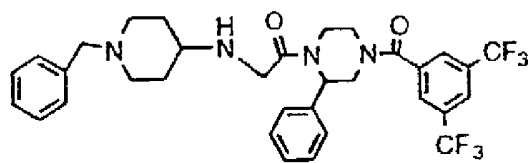
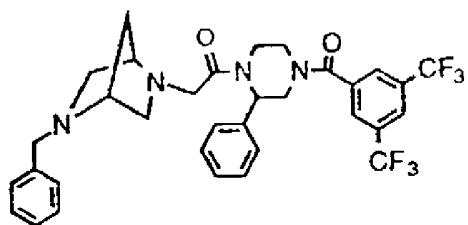
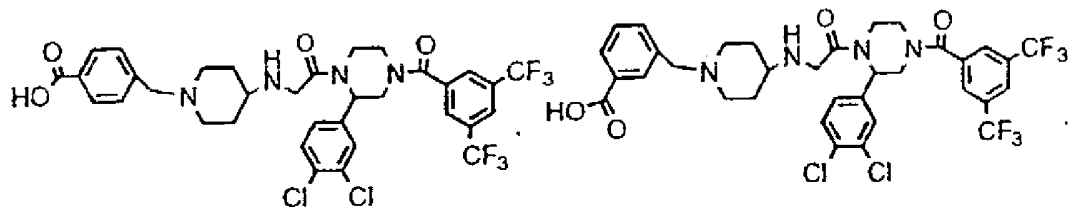
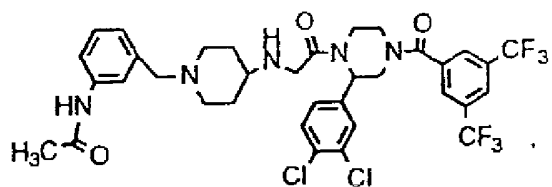
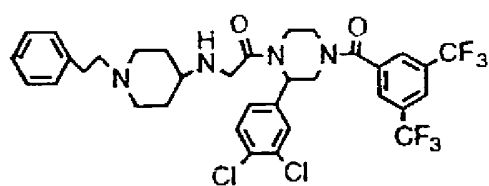
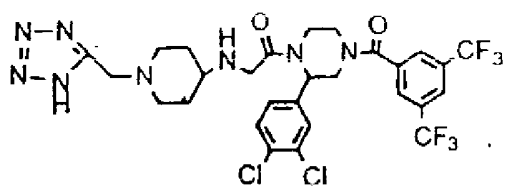
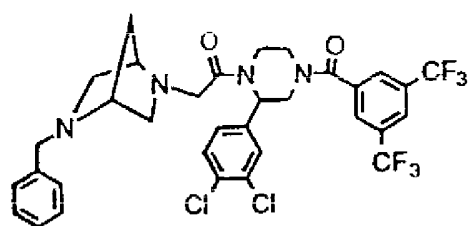


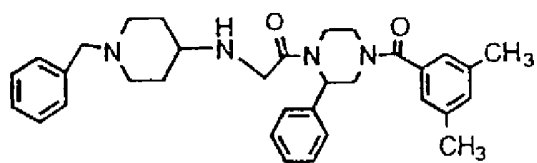
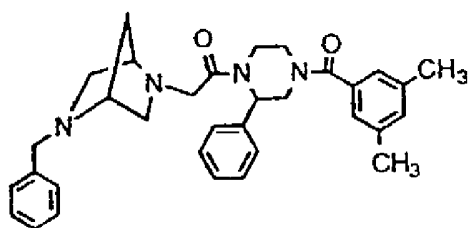
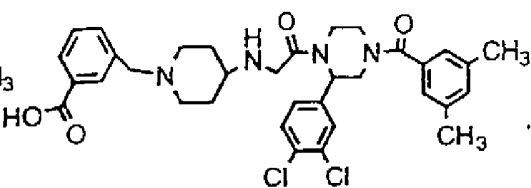
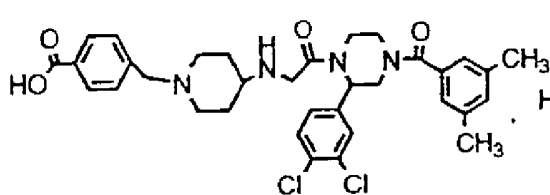
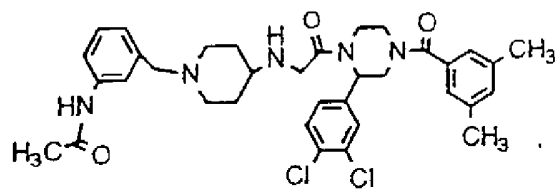
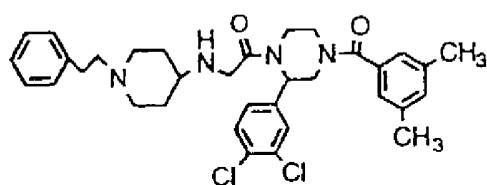
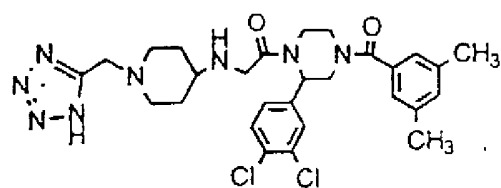
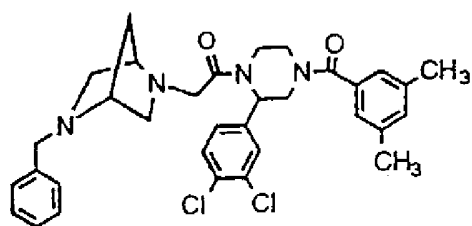
nebo sloučenina vybraná ze skupiny sestávající z

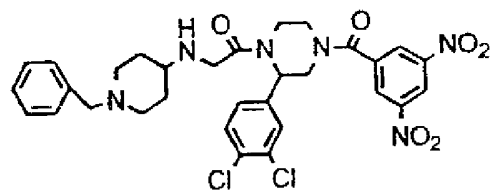
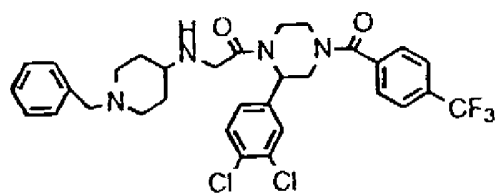
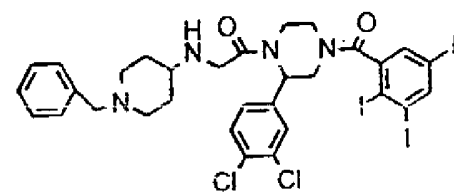
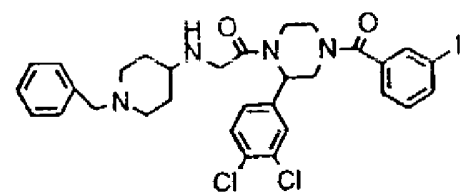
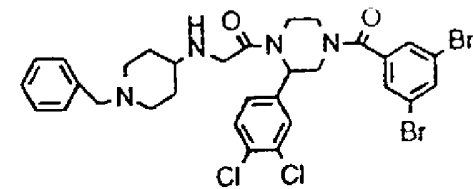
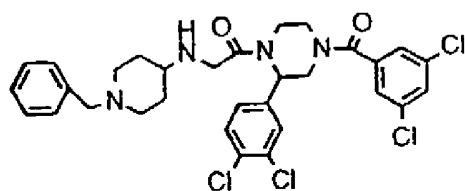
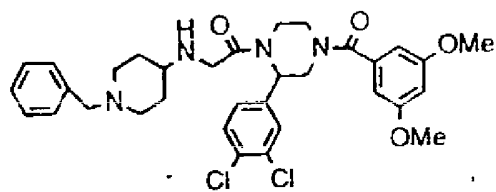
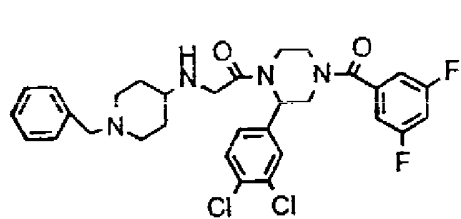


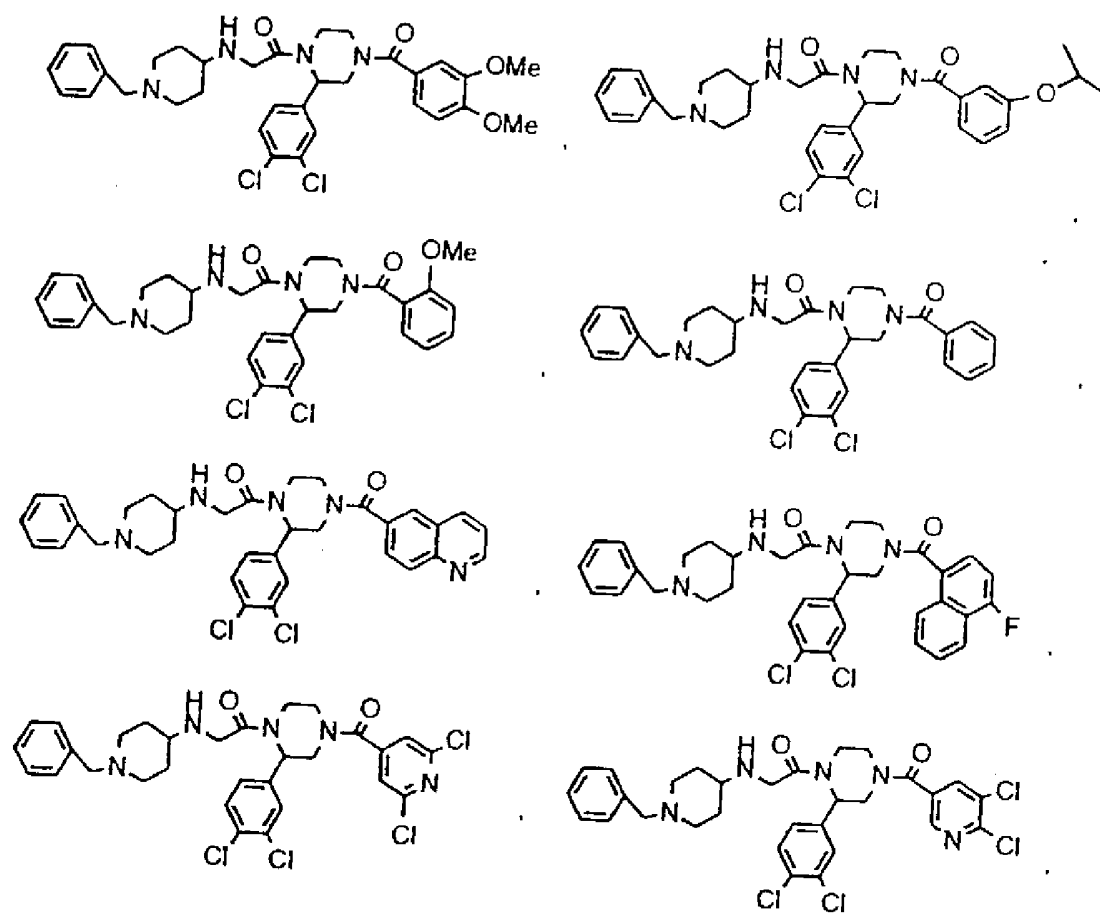


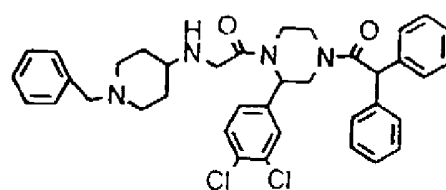
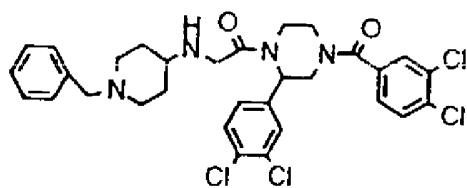
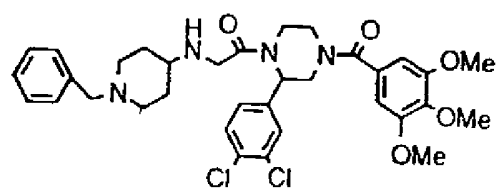
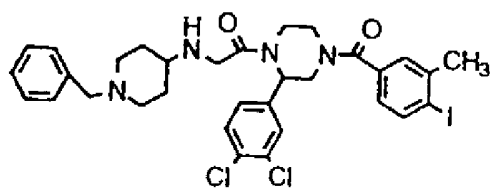
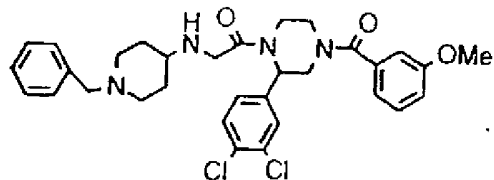
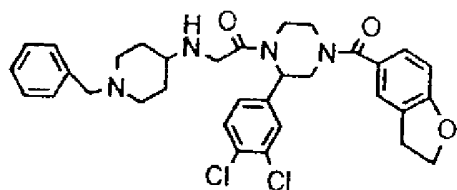
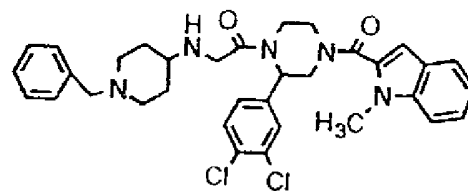
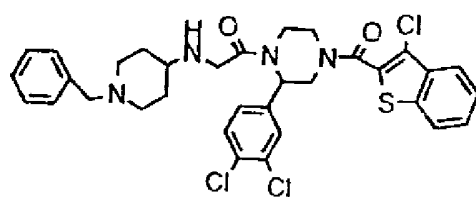
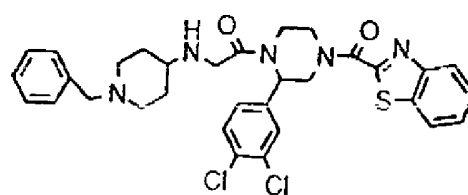
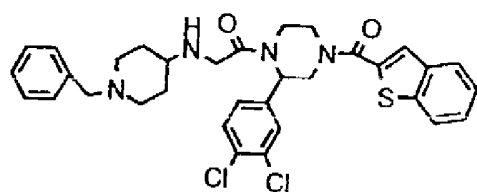
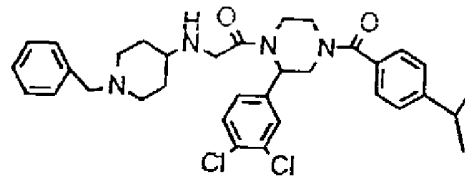
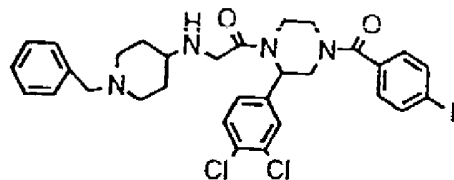
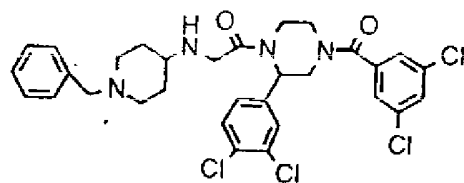
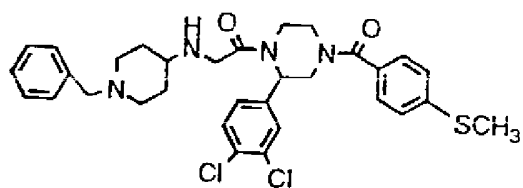


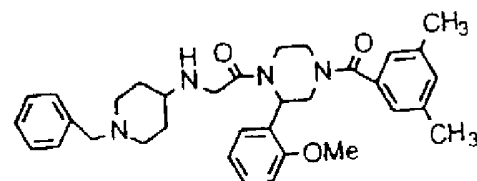
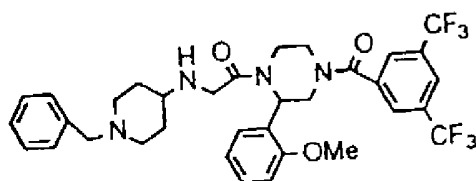
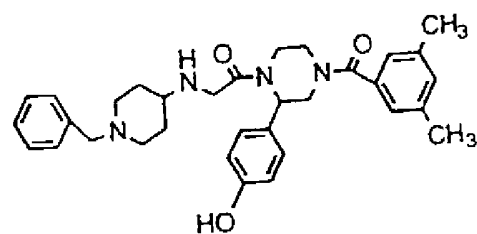
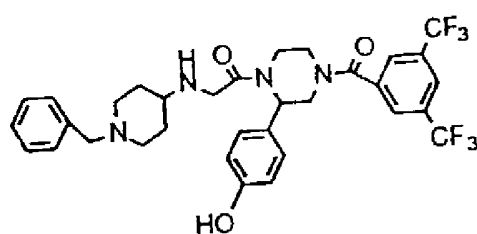
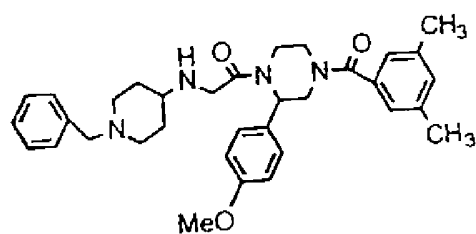
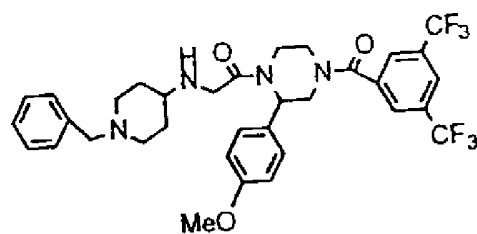
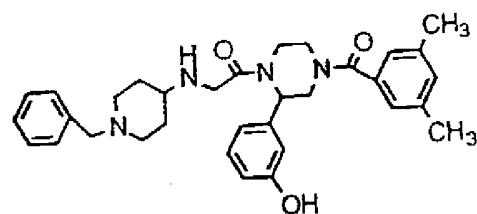
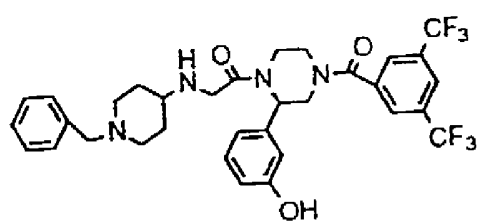
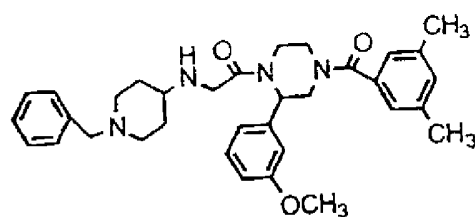
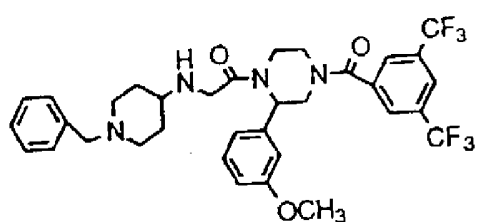
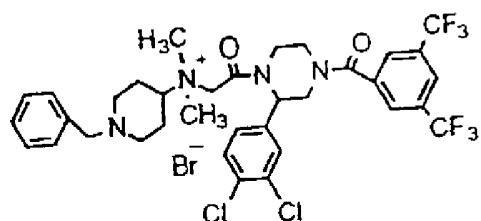
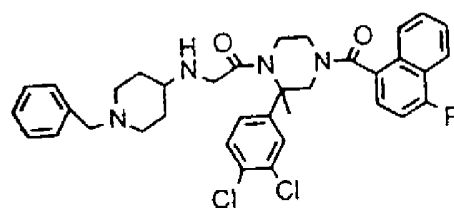
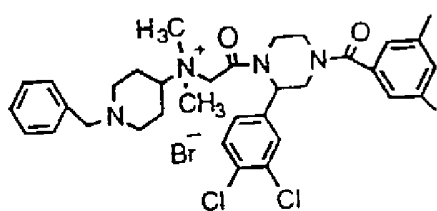


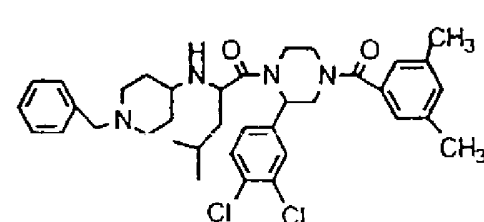
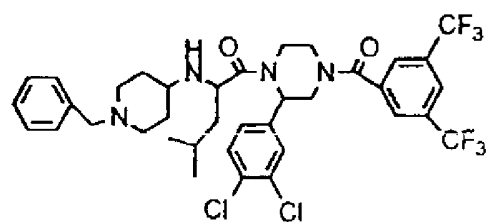
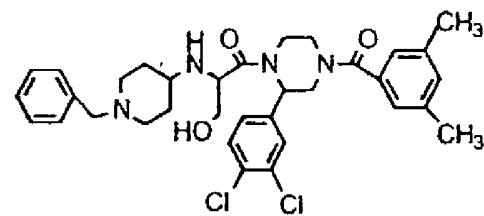
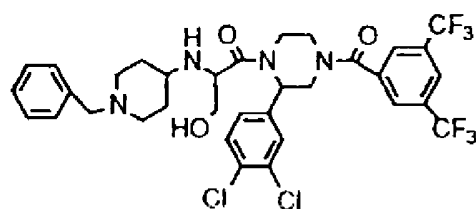
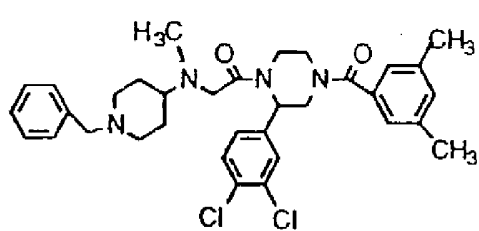
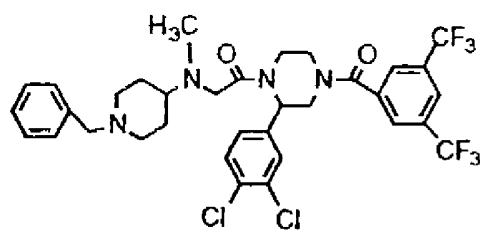
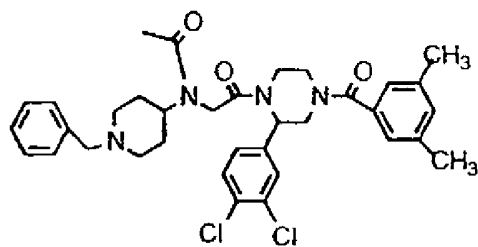
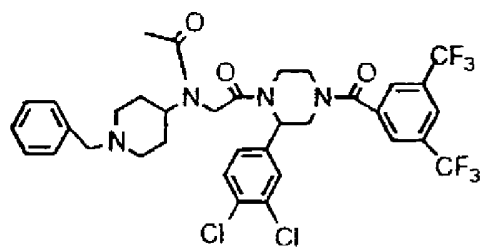
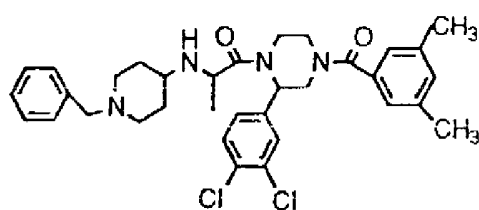
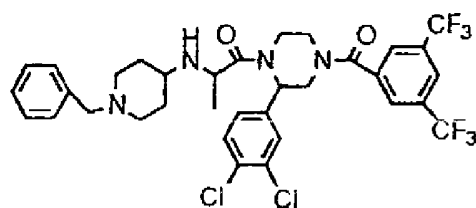
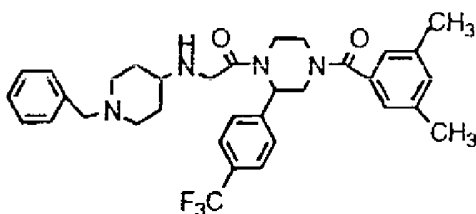
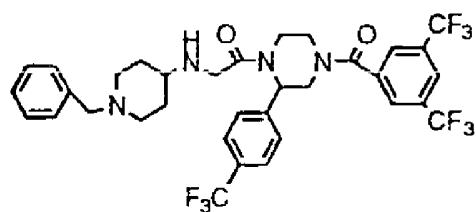
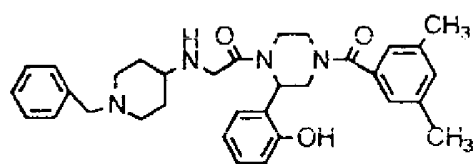
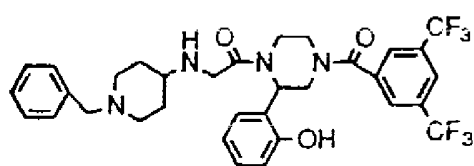


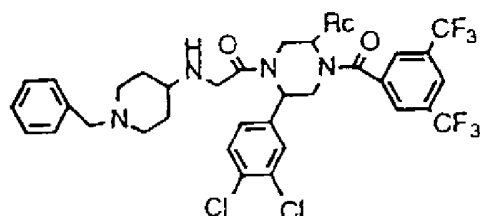
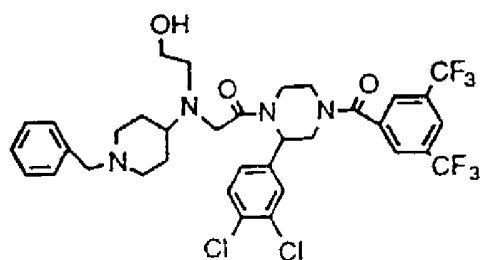




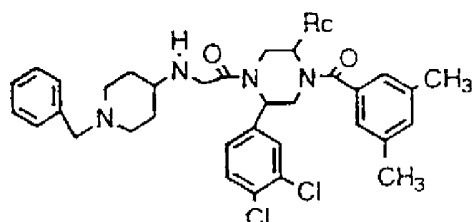
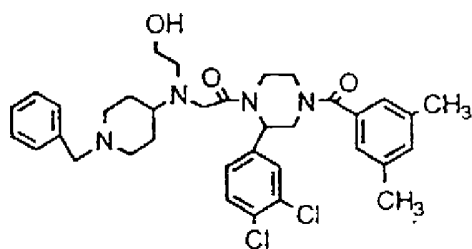




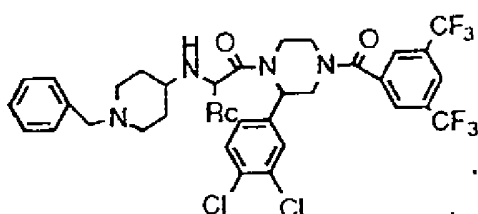




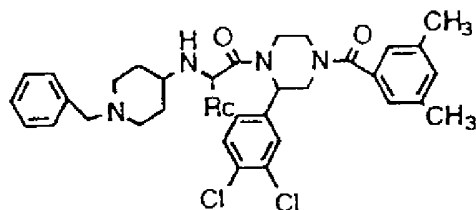
Rc = CH₃, isobutyl, -(CH₂)_{n1}-COOH,
 -(CH₂)_{n1}-OH, -(CH₂)_{n1}-CONH₂,
 n₁ = 1-6



Rc = CH₃, isobutyl, -(CH₂)_{n1}-COOH,
 -(CH₂)_{n1}-OH, -(CH₂)_{n1}-CONH₂,
 n₁ = 1-6



Rc = -(CH₂)_{n2}-OH, -(CH₂)_{n1}-COOH,
 -(CH₂)_{n1}-COOH
 n₁ = 1-6, n₂ = 2-6



Rc = -(CH₂)_{n2}-OH, -(CH₂)_{n1}-COOH,
 -(CH₂)_{n1}-COOH
 n₁ = 1-6, n₂ = 2-6

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Vynález se dále týká farmaceutického prostředku obsahujícího terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce (I) v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem.

Vynález se dále týká způsobu vyvolání neurokininového antagonismu, který zahrnuje podávání neurokininově antagonisticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce (I) savci, který to potřebuje.

Vynález se dále týká způsobu léčení chronických nemocí dýchacích cest jako je astma a alergie, zánětlivých nemocí jako je zánět střev, lupénka, fibrositosa, osteoartritida a revmatická artritida, migrény, nemocí centrálního nervového systému jako jsou deprese, psychózy, demence a Alzheimerova

nemoc, Downova syndromu, neuropathie, roztroušené sklerózy, oftalmických nemocí, konjunktivitidy, autoimunních nemocí, odmítnutí transplantátu, systemického lupus erythrematosus, nemocí gastrointestinálního traktu jako je Crohnova nemoc a vředová kolitida, nemocí funkce ledvin, oběhových nemocí jako je angina, Raynaudovy nemoci, kašle a bolesti. Zejména se vynález dále týká způsobu léčení astma, který zahrnuje podávání antiastmaticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce (I) savci, který to potřebuje.

Podrobný popis vynálezu

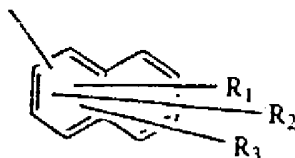
Tak jak se používá v předkládaném vynálezu, alkyl označuje přímý nebo rozvětvený nasycený uhlovodíkový řetězec, který sestává z 1 až 6 atomů uhlíku. Počet atomů uhlíku může být uveden. Například " C_1 až C_6 alkyl" označuje přímý nebo rozvětvený nasycený uhlovodíkový řetězec, který sestává z 1 až 6 atomů uhlíku.

Termín alkenyl označuje přímý nebo rozvětvený alkenyl, který sestává ze 2 až 6 atomů uhlíku. Počet atomů uhlíku může být uveden. Například " C_2 až C_6 alkenyl" označuje přímý nebo rozvětvený alkenyl, který sestává ze 2 až 6 atomů uhlíku.

Termín alkinyl označuje přímý nebo rozvětvený alkinyl, který sestává ze 2 až 6 atomů uhlíku. Počet atomů uhlíku může být uveden. Například " C_2 až C_6 alkinyl" označuje přímý nebo rozvětvený alkinyl, který sestává ze 2 až 6 atomů uhlíku.

Tak jak se používá v předkládaném vynálezu, silná tmavá čára označuje chemickou vazbu vystupující nad rovinu papíru. Přerušovaná čára označuje chemickou vazbu směřující pod rovinu papíru.

Tak jak se používá v předkládaném vynálezu,



například, znamená, že R_1 , R_2 a R_3 mohou být kdekoli na obou cyklech uvedené naftylové skupiny.

Ve sloučeninách obecného vzorce (I) podle předkládaného vynálezu existují asymetrická centra. Díky tomu sloučeniny obecného vzorce (I) zahrnují stereoizomery.

Všechny takové izomerní formy a jejich směsi patří do rámce předkládaného vynálezu. Pokud není výslovně uvedeno jinak, způsoby přípravy popsané v předkládaném vynálezu vedou k produktům, které zahrnují všechny možné strukturní izomery, ačkoliv je zřejmé, že se fyziologická reakce může podle stereochemické struktury může lišit. Izomery se získávají použitím běžných technik, jako je frakční krystalizace, preparativní desková nebo kolonová chromatografie na silikagelu nebo oxidu hlinitém nebo reversní fázi nebo HPLC.

Enantiomery lze oddělit, pokud je to vhodné, derivatizací nebo tvorbou soli s opticky čistým činidlem a dělením jedním z uvedených způsobů. Alternativně lze enantiomery oddělit chromatografií na chirálním nosiči.

Sloučeniny obecného vzorce (I) mohou existovat v nesolvatovaných stejně jako v solvatovaných formách, včetně hydratovaných forem, např. hemihydrát. Obecně jsou solvatované formy, s farmaceuticky přijatelnými rozpouštědly jako je voda, ethanol a podobně, pro účely předkládaného vynálezu ekvivalentní k nesolvatovaným formám.

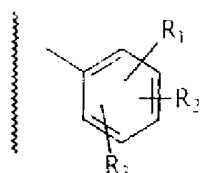
Sloučeniny obecného vzorce (I), které obsahují bazickou skupinu, jako je $-CH_2NH_2$, tvoří farmaceuticky přijatelné soli. Preferované farmaceuticky přijatelné soli jsou nejedovaté soli vzniklé přidáním stechiometrického množství minerální kyseliny, jako je HCl, HBr, H_2SO_4 nebo H_3PO_4 , nebo organické kyseliny, jako je octová, propionová, valerová, olejová, palmitová, stearová, laurová, benzoová, mléčná, p.-toluensulfonová, methansulfonová, citrónová, maleinová,

fumarová, jantarová a podobně, k vhodné sloučenině podle předkládaného vynálezu.

Obecné způsoby přípravy

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu se připravují jedním z následujících obecných způsobů. Tak jak se používá v předkládaném vynálezu LT označuje laboratorní teplotu. Pokud není výslovně uvedeno jinak, proměnné v obecných vzorcích odpovídají již uvedeným definicím. Výchozí látky a činidla použitá ve způsobech a příkladech, jsou známy nebo je lze známými způsoby syntetizovat.

Tak jak se používá v předkládaném vynálezu termín "substituovaný fenyl" znamená



kde R_1 , R_2 a R_3 odpovídají již uvedeným definicím.

"Substituovaný" znamená substituovaný R_1 , R_2 a/nebo R_3 .

"Aryl" znamená fenyl, naftyl, indenyl, tetrahydronaftyl, indanyl, anthracenyl nebo fluorenyl.

"Halogen" znamená atomy fluoru, chlóru, brómu nebo jódu.

"Heterocykloalkyl" znamená čtyř až šestičlenné nasycené kruhy obsahující 1 až 3 heteroatomy nezávisle vybrané ze skupiny sestávající z -O-, -S- a $N(R^6)$ s tím, že zbylé členy kruhu jsou uhlíky. Příklady heterocykloalkylových kruhů jsou tetrahydrofuranyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl, thiomorfolinyl a piperazinyl. R^4 -heterocykloalkyl označuje takové skupiny, ve kterých substituovatelné atomy uhlíku v kruhu nesou R^4 substituent.

"Heteroaryl" znamená pěti až desetičlenné jednoduché nebo benzokondenzované aromatické kruhy obsahující 1 až 4 heteroatomy nezávisle vybrané ze skupiny sestávající z -O-, -S- a -N=. Příklady jednokruhových heteroarylových skupin jsou

pyridyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, furanyl, pyrrolyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, tetrazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl a triazolyl. Příklady benzokondenzovaných heteroarylových skupin jsou chinoliny, thianafteyl a benzofurazanyl. Také jsou zahrnuty N-oxidy heteroarylových skupin obsahujících dusík. V úvahu jsou brány všechny poziční izomery, např. 1-pyridyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl a 4-pyridyl.

Tam, kde substituenty R^2 a R^3 tvoří kruh a jsou přítomny další heteroatomy, kruhy neobsahují v sousedství atomy kyslíku a/nebo síry nebo tři sousední heteroatomy. Typické takto vzniklé kruhy jsou morfoliny, piperaziny a piperidiny.

Tak jak se používá v předkládaném vynálezu termín "BOC" označuje t.-butoxykarbonyl.

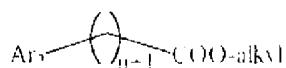
Tak jak se používá v předkládaném vynálezu termín "Ph" označuje fenyl.

Tak jak se používá v předkládaném vynálezu termín "LT" označuje laboratorní teplotu.

Tak jak se používá v předkládaném vynálezu termín "paralelní syntéza" označuje přípravu individuálních chemických sloučenin v jediné dávce, například 20, 30 nebo dokonce 100 identických reakcí, obvykle na jediném substrátu, ale s použitím odlišného činidla v každé nádobě. Taková činidla jsou vždy z téže obecné skupiny, v tomto případě buď karboxylové kyseliny nebo organické aminy v jakékoliv skupině paralelních reakcí. Podmínky použité pro každou reakci jsou stejné jako ty, které jsou popsány v příkladech, kromě těch, kde je použito zjednodušené zpracování, obecně jednoduché promytí buď kyselinou nebo bází a pak vodou. Přítomnost produktu je detekována tenkovrstvou chromatografií (TLC) za použití známých produktů jako standardů. Obecně se další charakterizace provádí kombinací HPLC/MS. Bez dalšího čištění se tyto materiály používají pro biologické testování.

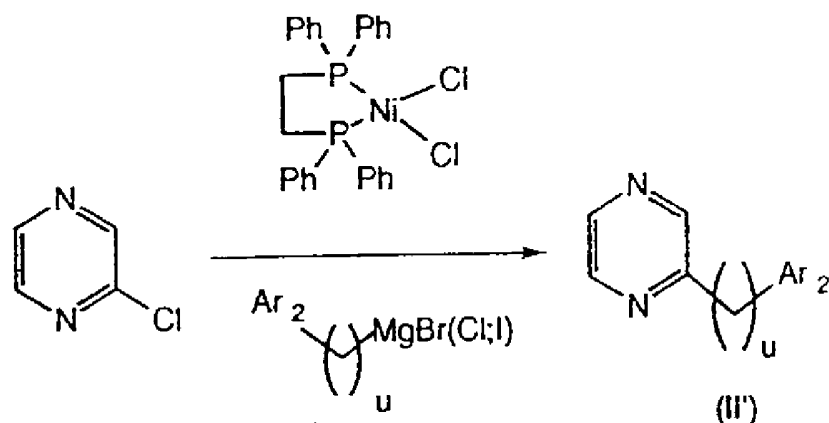
Tak jak se používá v předkládaném vynálezu R_c a R_e jsou nezávisle vybrány ze skupiny sestávající z H, C_1 až C_6 alkyly, C_2 až C_6 alkenyly, C_2 až C_6 alkinylu, nesubstituovaného nebo substituovaného fenylu a nesubstituovaného nebo substituovaného benzylu.

Výchozí látky ve známých způsobech uvedených dále jsou buď známy nebo je lze připravit známými způsoby. Konkrétně jsou známy nebo je lze připravit známými způsoby následující sloučeniny: diamin obecného vzorce (A), sloučeniny obecných vzorců (A), (VI), (VII), (X), (XI), (XIV), (XVIII), (XIX), (XXa), (A'), (XXV) a Z-H stejně jako estery obecného vzorce (IX) a sloučeniny:



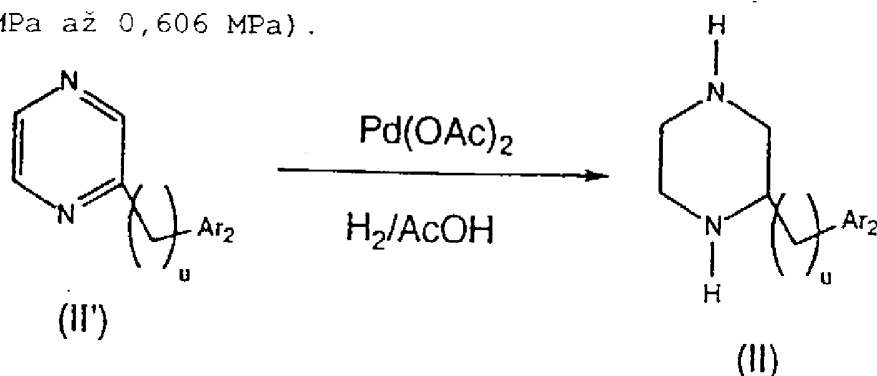
Způsob 1

Pokud je skupina Ar_2 aromatická skupina, která nenese žádný substituent I nebo Br, pak lze pro přípravu využitelných meziproduktů (IV) použít následující způsob:



Spojení 2-chlorpyrazinu s aromatickým Grignardovým činidlem v suchém rozpouštědle etherového typu, jako je THF, katalyzované přechodným kovem vede k arylem substituovanému pyrazinu obecného vzorce (II'). Uvedený katalyzátor, chlorid [1,2-bis(difenylyfosfino)ethan]nikelnatý, je preferované činidlo pro tuto reakci. V případě, že Ar_2 nenese jako substituent žádný halogen, redukce sloučeniny obecného vzorce (II') katalytickou hydrogenací pomocí, například, octanu

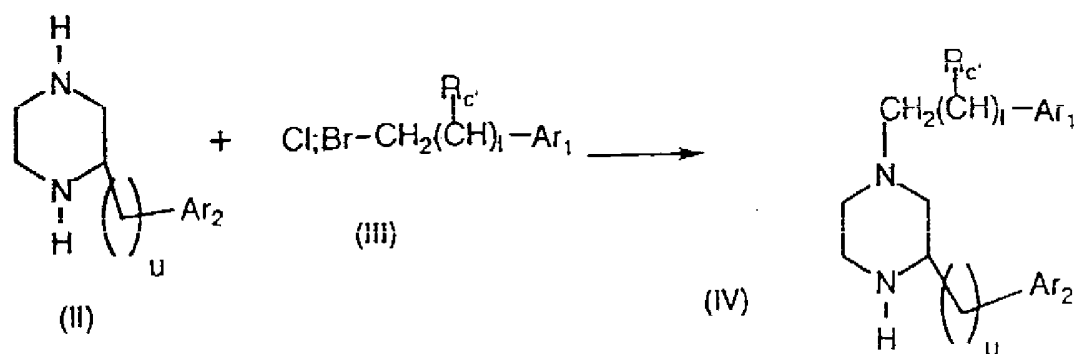
palladnatého, s výhodou v kyselině octové, jako rozpouštědla, vede k přednostní redukci pyrazinového kruhu, s tím, že aromatický kruh redukován není, což vede ke sloučenině obecného vzorce (II). Podobně lze použít 10% (hmotnostních) Pd na uhlí (Pd-C) v alkoholickém rozpouštědla, s výhodou v methanolu, s nebo bez přídavku malého množství (1 až 5 ekvivalentů) kyseliny octové. Reakční doba 1 až 24 h je obecně pro tuto reakci postačující s tím, že reakce s výhodou probíhá za laboratorní teploty nebo mírně nad touto teplotou (do 50 °C) a za použití tlaku vodíku 1 až 6 atmosfér (0,101 MPa až 0,606 MPa).



Meziprodukt obecného vzorce (II) lze také připravit ze sloučeniny obecného vzorce (II'), dokonce i když skupina Ar_2 obsahuje atomy halogenu, tak že se redukuje pomocí silného donoru hydridového iontu, s výhodou tetrahydridohlinitanem litným (LAH) nebo diizobutyldihydridohlinitanem (DIBAL-H) v etherickém rozpouštědla, jako je ether, THF nebo dimethoxyethan (DME).

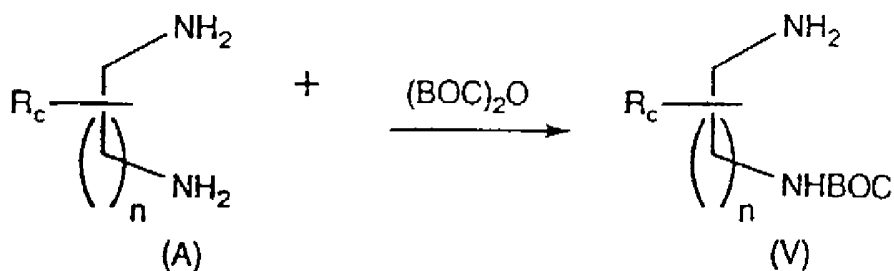
Selektivní alkylace sloučeniny obecného vzorce (II) je možná za nízkých teplot. Takto se reakcí sloučeniny obecného vzorce (II) se substituovaným aryl-alkylhalogenidem obecného vzorce (III), kde l je 0 až 2, získá 4-substituovaný derivát obecného vzorce (IV). Vhodné podmínky zahrnují použití halogenovaného rozpouštědla, jako je CH_2Cl_2 , za nízké teploty. Vhodné teploty jsou -78 °C, jako výchozí, a pokud reakce není po několika hodinách kompletní ponechá se reakční směs postupně ohřát na laboratorní teplotu. Reakce je katalyzována přidáním

ekvivalentního množství organické báze, jako je triethylamin a diizopropylethylamin (Hünigova báze).

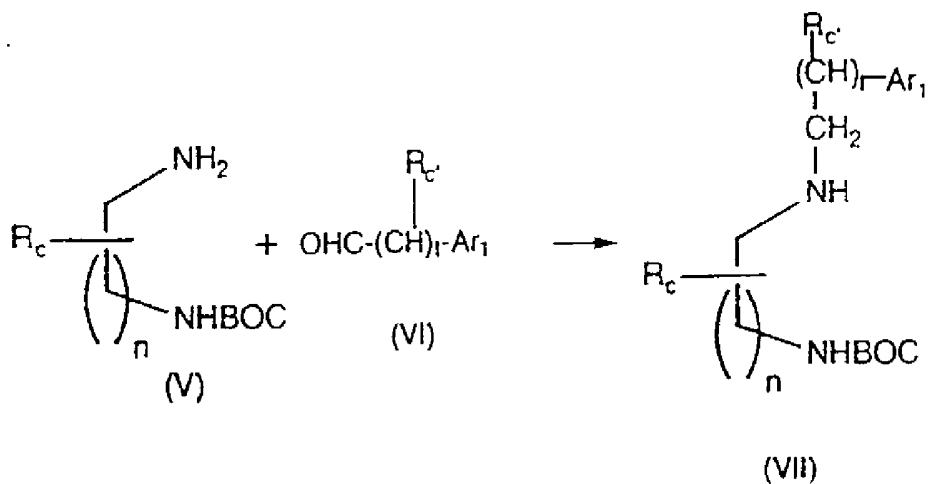


Způsob 2

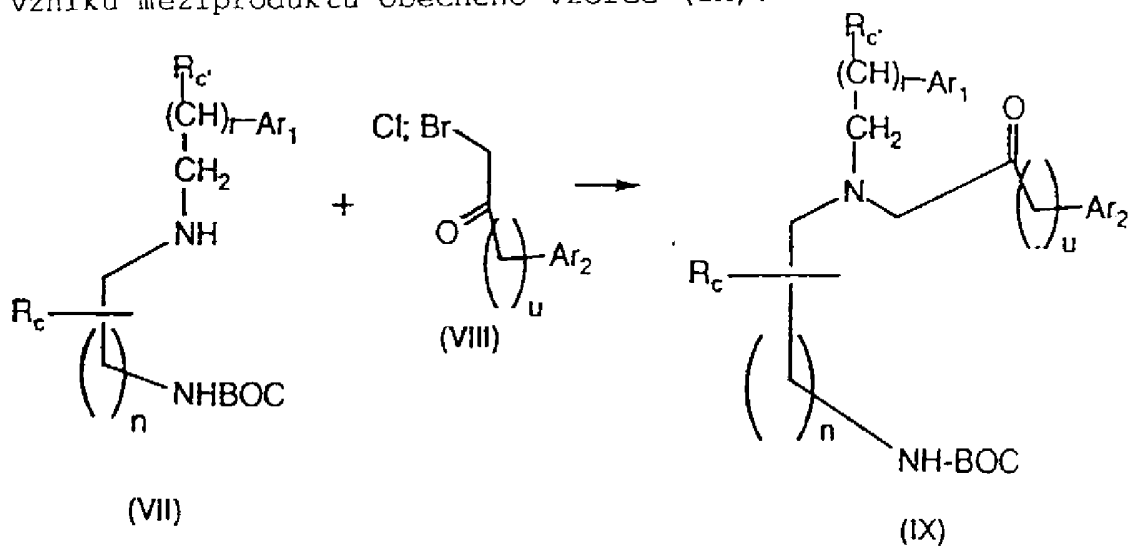
Pokud skupina Ar_2 obsahuje jeden nebo více atomů halogenu na aromatickém kruhu a ostatní skupiny jsou jako ve způsobu 1, pak je preferována alternativní cesta ke sloučenině obecného vzorce (IV). Navíc lze tento způsob použít pro přípravu sloučenin, ve kterých l je mimo rozsah 0 až 2. Monochráněný diamin obecného vzorce (A), s výhodou pomocí BOC anhydridu nebo jiných činidel, o kterých je známo, že zavádějí t.-butoxykarbonylovou chránicí skupinu v alkoholickém orzpouštědle, jako je methanol, s výhodou při teplotě -10°C , vede ke sloučenině obecného vzorce (V).



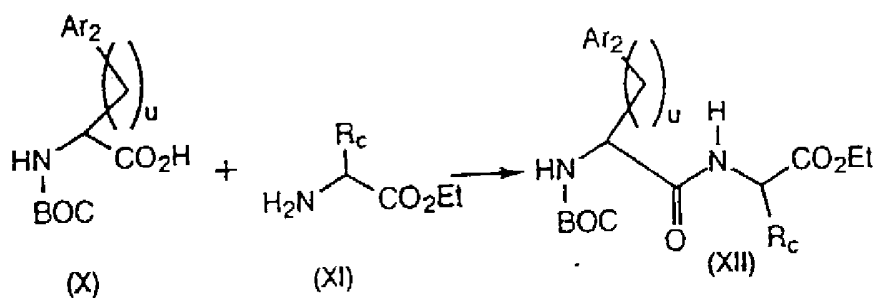
Tyto sloučeniny se používají pro provedení reduktivní aminace s aldehydem obecného vzorce (VI), čímž vzniká amin obecného vzorce (VII). (Ve strukturách obecných vzorců (A), (V), (VII) a (IX) je R_c vázáno kdekoli mezi dvěma dusíky. V cyklických strukturách jako je struktura obecného vzorce (IV A) uvedená dále, je R_c vázáno v jakékoliv dostupné pozici cyklu, která je obsazena uhlíkem a je mezi dvěma dusíky.)

$$\text{NaBH}_4\text{CN} \cdot \quad \quad \quad \text{R}_{\text{c}}'$$


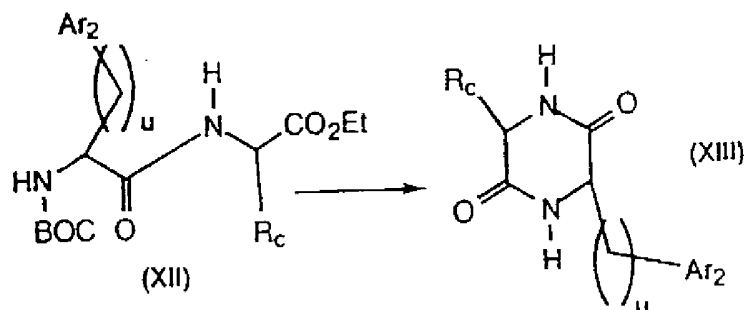
Reakce sloučeniny obecného vzorce (VII) s derivátem fenacylhalogenidu obecného vzorce (VIII), ve kterém Ar_2 je, s výhodou halogenovaný aromatický kruh, ale může se jednat o jakýkoliv patentově nárokováný aromatický kruh, v přítomnosti organické báze, jako je diisopropylethylam, také známý jako Hünigova báze, v etherovém rozpouštědle, jako je THF, což vede ke vzniku meziproduktů obecného vzorce (IX).



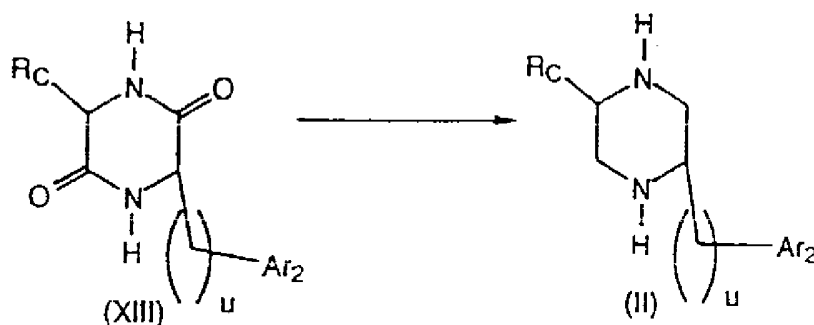
Odstranění chránicí skupiny BOC pomocí vhodného kyselého katalyzátoru, jako je kyselina trifluoroctová, je následováno intramolekulární reduktivní aminací, za podmínek, které jsou



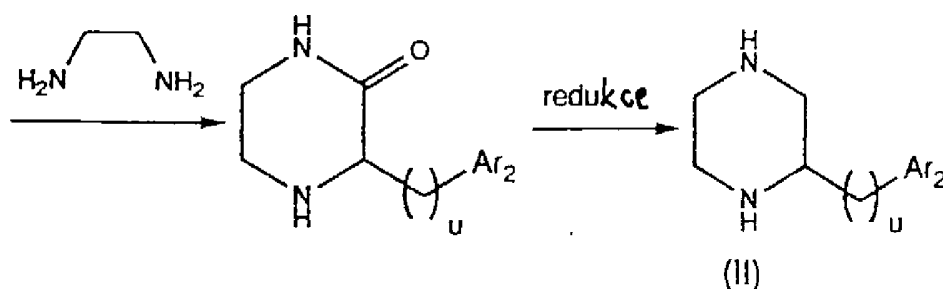
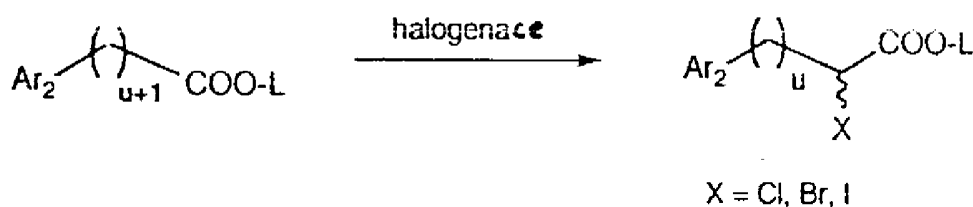
Odstranění chránicí skupiny za standardních podmínek, po kterém následuje reakce produktu s bází, vede k cyklizaci na diketopiperazin obecného vzorce (XIII). Vhodné podmínky pro odstranění skupiny BOC jsou v této problematice dobře známé a zahrnují katalýzu kyselinou trifluoroctovou (TFA). Vhodná báze pro cyklizaci je sůl alkalického kovu od alkoholu v alkoholu použitým jako rozpouštědlo. Například lze použít roztok ethoxidu sodného v ethanolu. Teplota je, s výhodou, laboratorní teplota, ale může být mírně vyšší nebo nižší, v rozsahu 0 °C až 40 °C. Reakce obecně trvá několik hodin. Vhodná reakční doba je 1 až 24 hodin.



Redukci diketopiperazinu obecného vzorce (XIII) na sloučeninu obecného vzorce (II) lze, s výhodou, provést silným hydridovým redukčním činidlem, jako je LAH nebo roztok bis(2-methoxyethoxy)hydridohlinitanu sodného v toluenu (také známý jako Red-Al[®]) nebo komplexem BH₃·S(CH₃)₂. Vhodná rozpouštědla pro tuto reakci jsou DME a jiné výše vroucí ethery, protože reakce probíhá za zvýšených teplot, od 50 °C do 110 °C, s výhodou při 90 °C.



Alternativně lze sloučeninu obecného vzorce (II) připravit podle následujícího reakčního schématu (J. Med. Chem., 9, 191 (1966)). Tak jak se používá v předkládaném vynálezu L označuje jakýkoliv snadno odstranitelný esterový zbytek, jako je C₁ až C₇ alkyl, s výhodou methyl nebo ethyl.

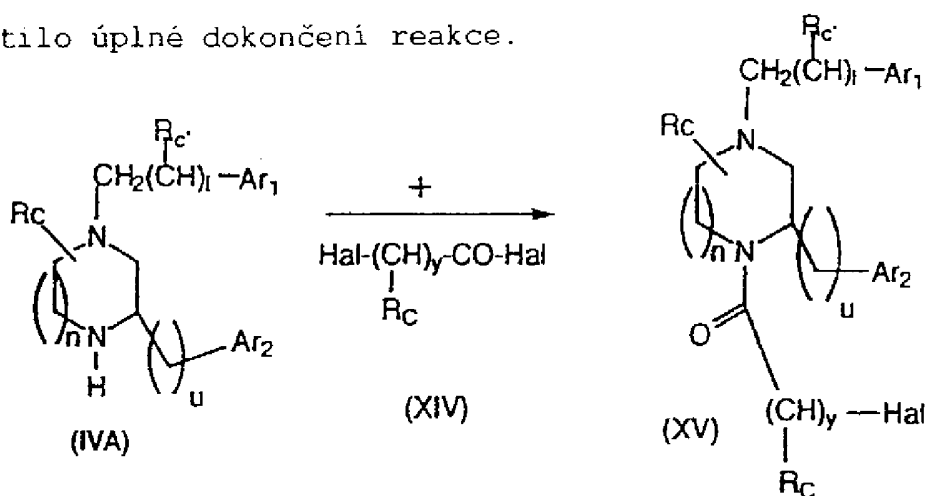


Sloučeninu obecného vzorce (II) lze převést na sloučeninu obecného vzorce (IV) způsobem popsaným ve způsobu 1 nebo ve způsobu 6.

Způsob 4

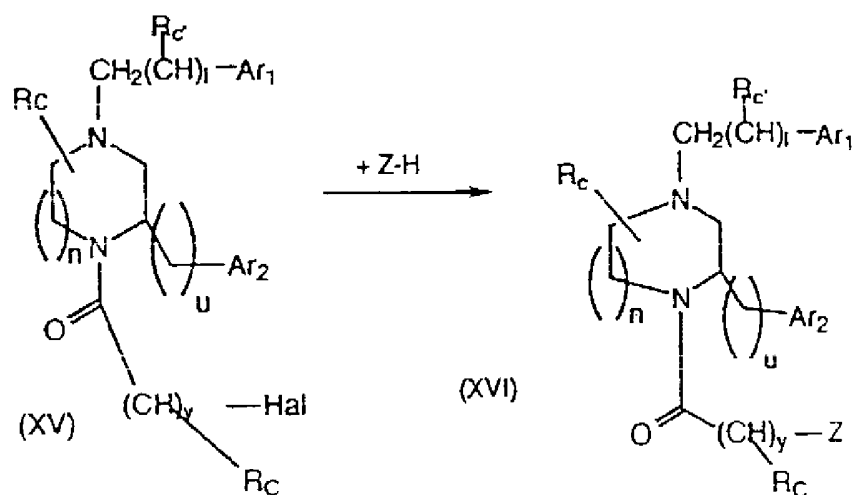
Meziprodukty obecných vzorců (IV) nebo (IV A), získané kterýmkoliv z popsaných způsobů, lze dále zpracovat následujícím způsobem. Ve schématech bude uvedena sloučenina obecného vzorce (IV A). Reakce sloučeniny obecného vzorce (IV A) s aktivovanou halogenkyselinou, obecně s halogenidem kyseliny obecného vzorce (XIV), kde Hal je Cl, Br nebo I, což vede k acylovanému derivátu obecného vzorce (XV), kdy v

případě, že m je 1, pak se jedná o sloučeninu obecného vzorce (I). Pro odstranění halogenovodíku vznikajícího při reakci se používá organická báze, přičemž vhodnou bází je triethylamin (TEA) a Hünigova báze. Vhodné reakční médium jsou halogenovaná rozpouštědla, jako je dichlormethan a chloroform. Reakce se, s výhodou, provádí za nízké teploty přinejmenším z počátku. Vhodné teploty jsou $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. Později může být vhodné nechat reakci ohřát na laboratorní teplotu, aby se zajistilo úplné dokončení reakce.



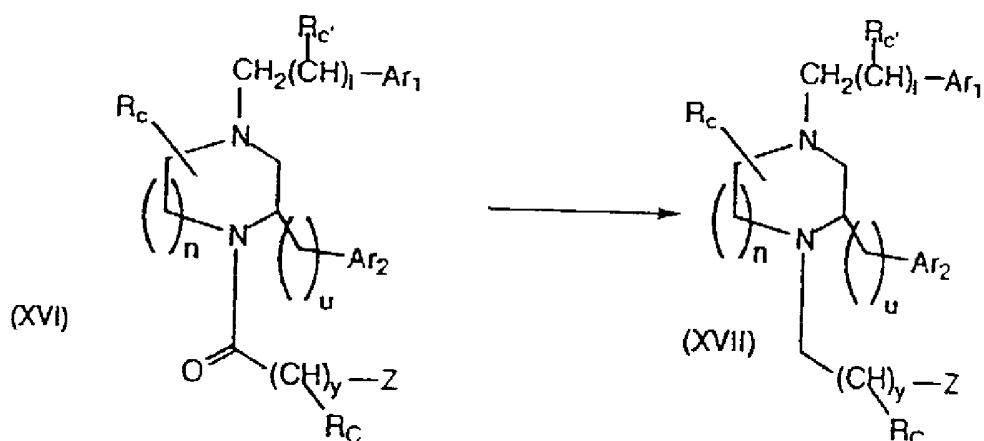
Reakce halogenovaných amidů obecného vzorce (XV) s aminem Z-H vede ke vzniku produktu obecného vzorce (XVI), což jsou sloučeniny podle předkládaného vynálezu, ve kterých X je O a m je 1.

Sloučeniny obecného vzorce (XVI) byly upraveny tak, aby byl zřejmý fakt, že tyto produkty lze připravit ze sloučenin obecného vzorce IVA stejně jako ze sloučenin obecného vzorce IV. Vhodná rozpouštědla pro tuto reakci jsou halogenované uhlovodíky, jako je dichlormethan a přítomná organická báze absorbuje vznikající halogenovodík. Vhodná báze je Hünigova báze. Reakce se provádí za laboratorní teploty, přičemž vhodná teplota je obecně $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Reakce trvá 1 h až 48 h.



Způsob 5

Sloučeniny obecného vzorce (XVI), kde $y \neq 0$ lze převést na jiné sloučeniny podle předkládaného vynálezu obecného vzorce (XVII) kontrolovanou redukcí.

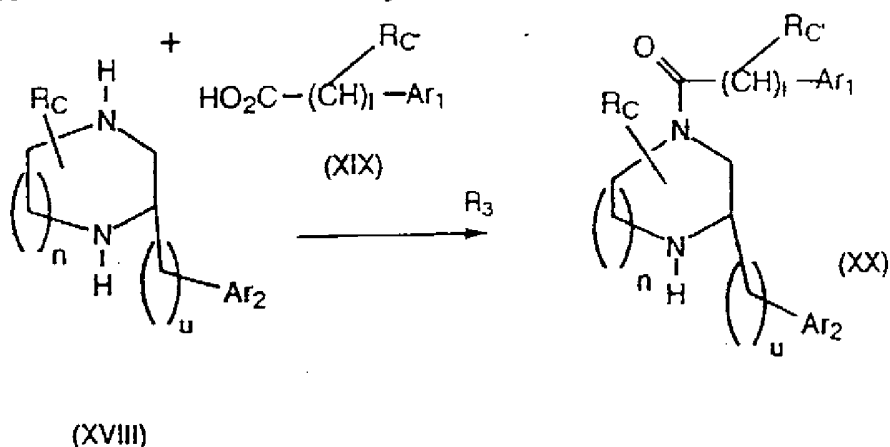


Vhodná redukční činidla pro tuto transformaci jsou boran-dimethylsulfidový komplex stejně jako další méně selektivní činidla, jako je LAH (za předpokladu, že není přítomna žádná další skupina reagující s LAH), Red-Al[®] a diboran v etheru. Teploty pro redukci sloučenin obecného vzorce (XVI) komplexem boran-dimethylsulfid jsou od laboratorní teploty po teplotu varu roztoku činidla v THF (80 °C).

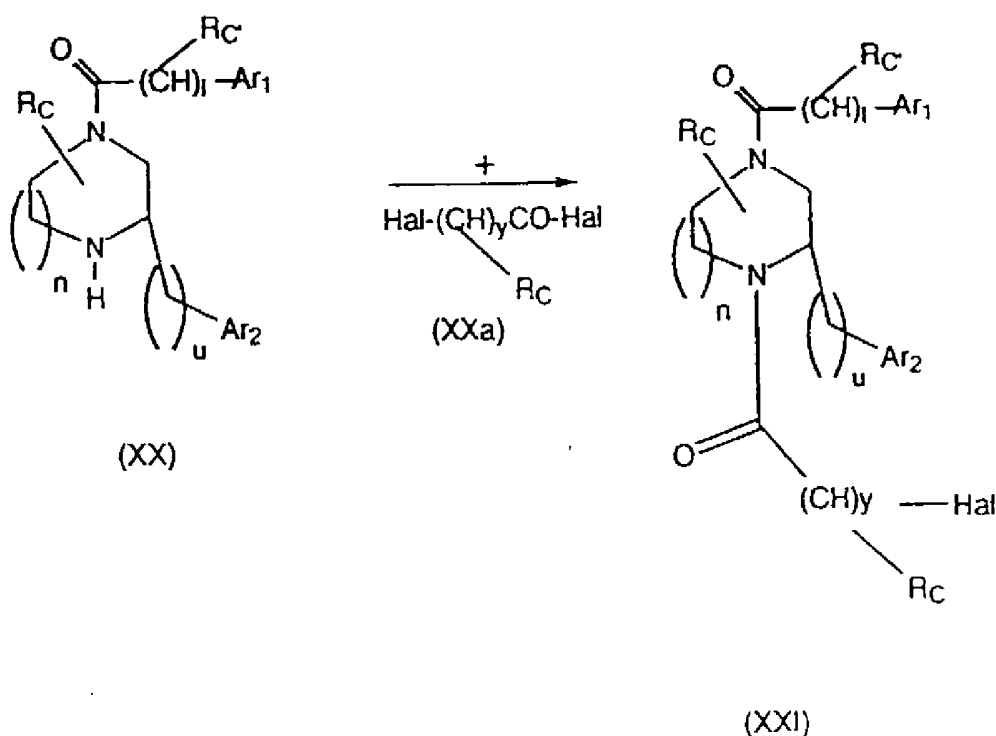
Způsob 6

Meziprodukty obecného vzorce (XVIII) lze selektivně acylovat spojením s kyselinou obecného vzorce (XIX). Lze využít

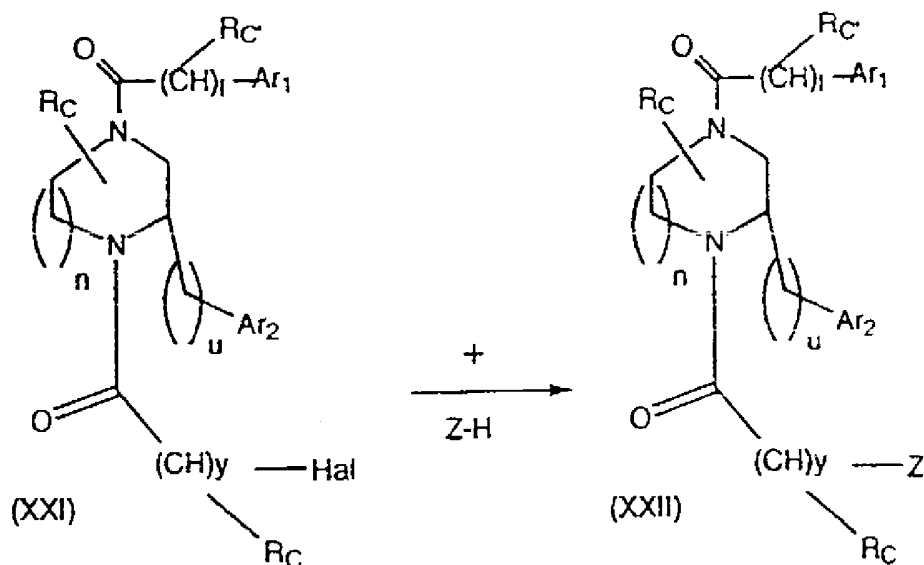
standardní spojovací techniky, například použití HOBT, vodorozpustného karbodiimidu, jako je DEC a organické báze, jako je triethylamin, v rozpouštědle, které neobsahuje hydroxyl, jako je dichlormethan, za výchozí teploty -20°C . Směs lze ponechat ohřát na laboratorní teplotu, aby se reakce dokončila. Produktem reakce je amid obecného vzorce (XX).



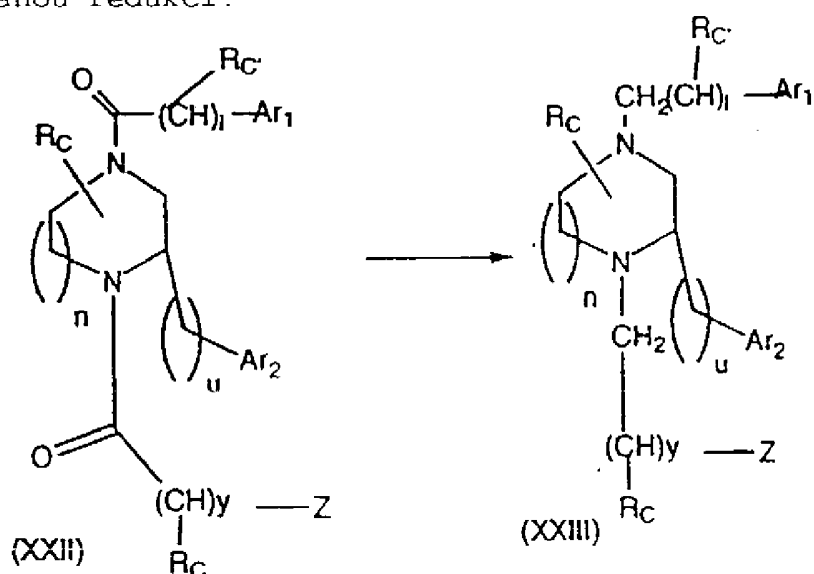
Sloučeniny obecného vzorce (XX) lze dále acylovat pomocí acylhalogenidu obecného vzorce (XXa). Reakce probíhá s výhodou za teploty -78°C , po dobu 1 h až 12 h, v halogenovaném rozpouštědle, jako je dichlormethan nebo podobné rozpouštědlo. Pro absorpci halogenovodíku vznikajícího při reakci se používá organický terciární amin. Vhodné aminy jsou triethylamin a Hunigova báze. Tak jak se používá v předkládaném vynálezu halogenovodík je chlorovodík, bromovodík nebo jodovodík.



Sloučeniny obecného vzorce (XXI), tedy sloučeniny obecného vzorce (I), kde m je 1, $y = j$ až 3, $l = 0$ až 2, lze použít pro další reakci bez izolace. Ke směsi se přidá za teploty -78°C další množství organické báze, například, Hunigovy báze, a Z-H. Reakce se dokončí tím, že se směs nechá přes noc ohřát na laboratorní teplotu, čímž se po standardním zpracování a čištění získají sloučeniny obecného vzorce (XXII).



Sloučeniny obecného vzorce (XXII), kde $y = 1$ až 3, lze převést na další produkty obecného vzorce (XXIII) kontrolovanou redukcí.



Vhodná redukční činidla pro tuto transformaci jsou boran-dimethylsulfidový komplex stejně jako další méně

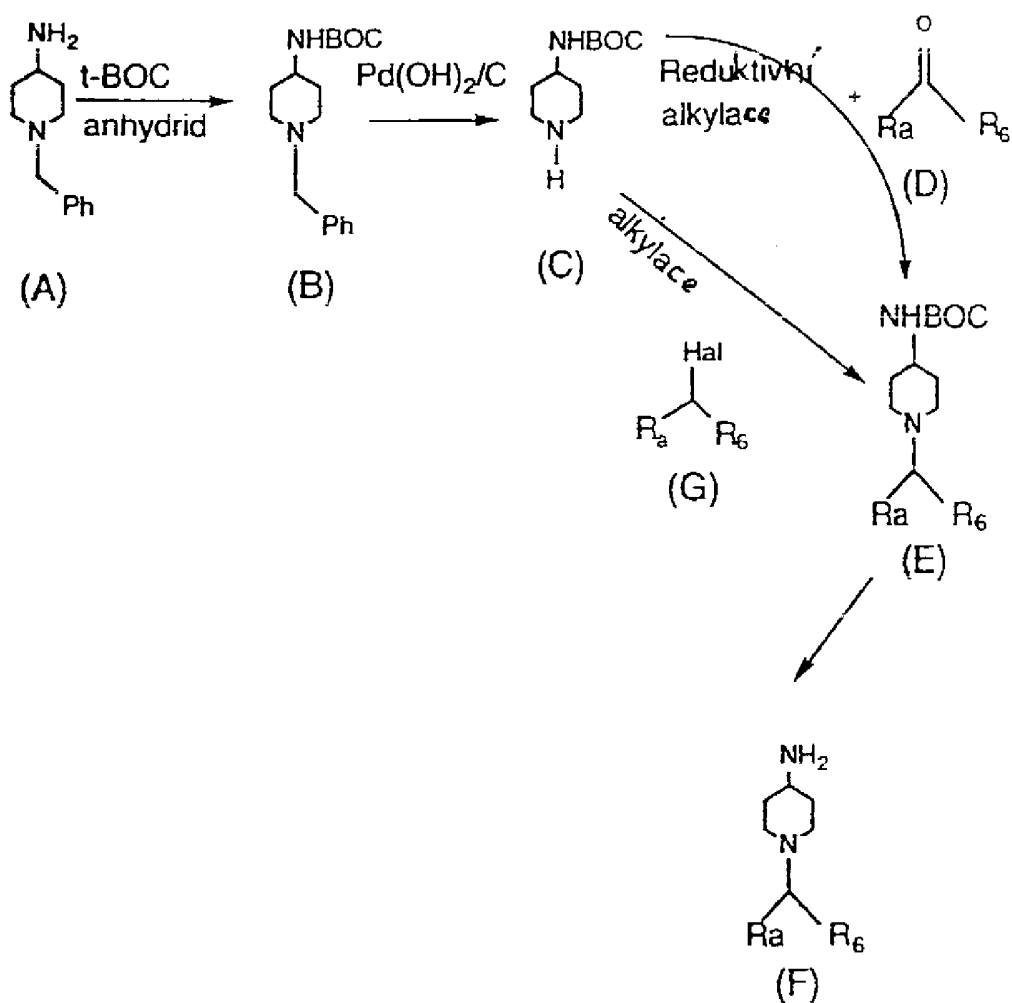
selektivní činidla, jako je LAH, Red-Al[®] a diboran v etheru nebo jiném nereaktivním rozpouštědle, jako je THF. Teplota pro redukci komplexem boran-dimethylsulfid je teplota varu roztoku, což je 80 °C, kdy je reakce dokončena během 2 hodin až 48 hodin v závislosti na konkrétním substrátu.

Některé ze substrátů Z-H pro alkylační reakci byly syntetizovány ze 4-amino-1-benzylpiperidinu (A) tak, že se nejprve provedla přeměna na t.-BOC chráněný derivát (B) a odstranění benzylové skupiny hydrogenolýzou na vhodném katalyzátoru, jako je Pd(OH)₂, čímž byl získán t.-BOC chráněný piperidin (C). Další zpracování tohoto piperidinu lze provést buď alkylací nebo reduktivní alkylací v závislosti na dostupnosti činidel pro tyto reakce.

Reakcí meziprojektu (C) s aldehydem nebo ketonem (D) za podmínek reduktivní alkylace, jako je v methanol a v přítomnosti NABH₃CN s dostatečným množstvím AcOH (kyselina octová), která umožňuje, aby reakce probíhala vhodnou rychlostí, vzniká amin (E), ze kterého lze t.-BOC skupinu odstranit, například, 4 N HCl v dioxanu a neutralizací, například, vodným roztokem NaOH, čímž vzniká sloučenina obecného vzorce (F).

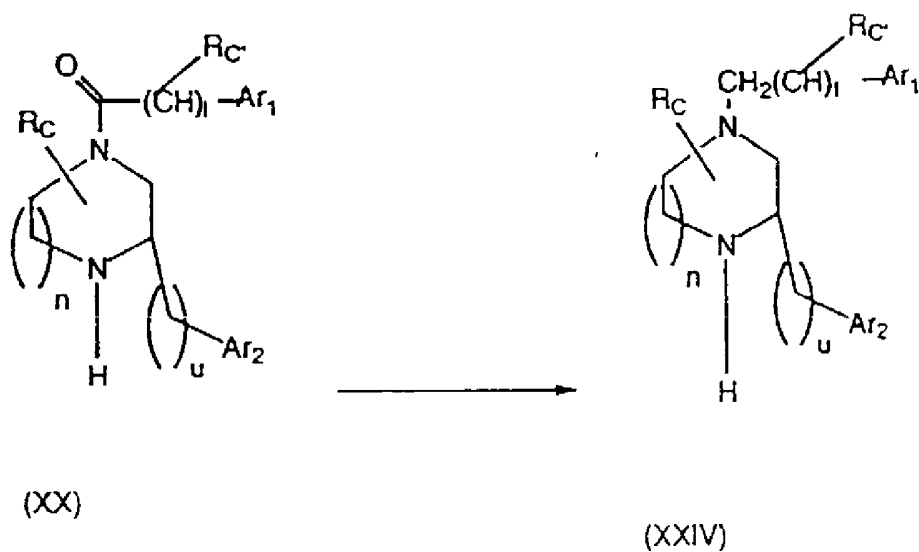
Stejný produkt (E), lze připravit z (C) alkylací halogenderivátem (G), kde "Hal" je Cl, Br nebo I. Pro toto činidlo je možné použít i jiné aktivované odstupující skupiny, jako jsou mesyláty nebo tosyláty. Činidlo je, s výhodou, primární, ale reakci lze často přijatelně provést se sekundárními deriváty.

Produkt alkylace, (E), lze dále nechat reagovat uvedeným způsobem, čímž vznikne 4-aminopiperidin (F), který představuje jednu z preferovaných forem Z, kterou lze využít pro převedení sloučeniny obecného vzorce (XXI) na sloučeninu obecného vzorce (XXII).



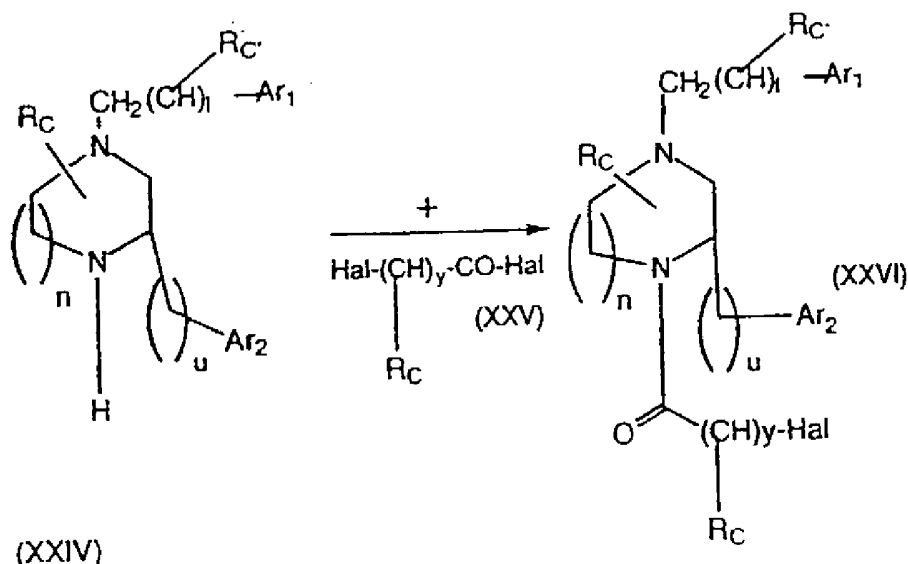
Způsob 7

Acylované deriváty obecného vzorce (XX) ze způsobu 6 lze redukovat na deriváty s nasyceným alkylovým řetězcem obecného vzorce (XXIV).

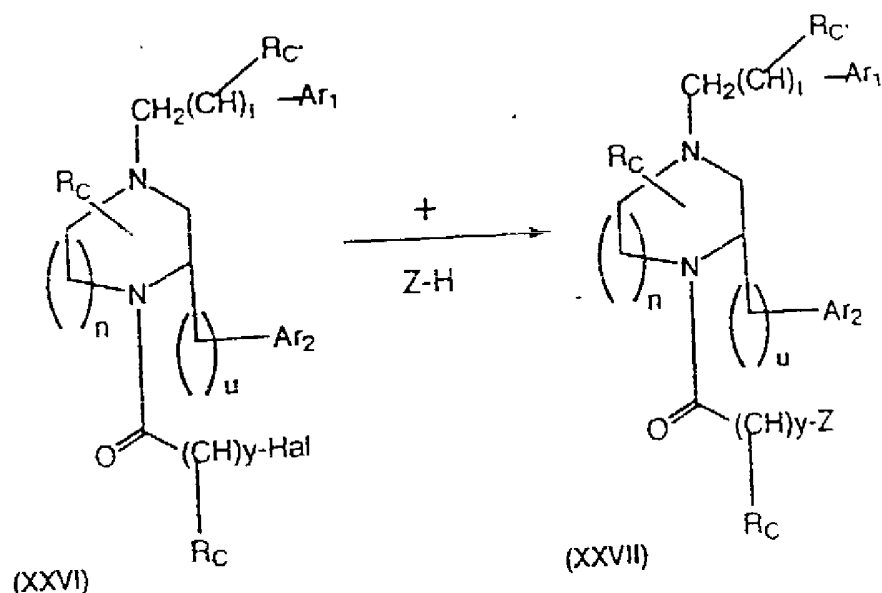


Způsob provedení této přeměny je stejný jako je popsáno ve způsobu 6 pro převedení sloučeniny obecného vzorce (XXII) na sloučeninu obecného vzorce (XXIII). Preferované činidlo je komplex boran-dimethylsulfid.

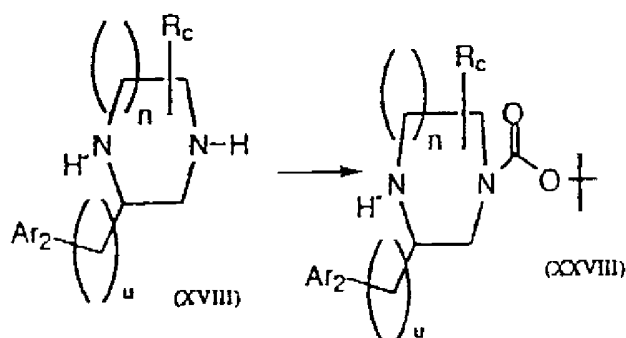
Reakcí meziprojektu obecného vzorce (XXIV) s acylhalogenidem obecného vzorce (XXV) za teploty -78°C vzniká amid obecného vzorce (XXVI). Reakce s výhodou probíhá v halogenovaném rozpouštědle, jako je methylenchlorid, v přítomnosti organické báze, která odstraňuje vznikající halogenovodík. Vhodná báze je Hünigova báze. Produkt, sloučeninu obecného vzorce (XXVI), lze použít bez izolace do následujícího kroku.



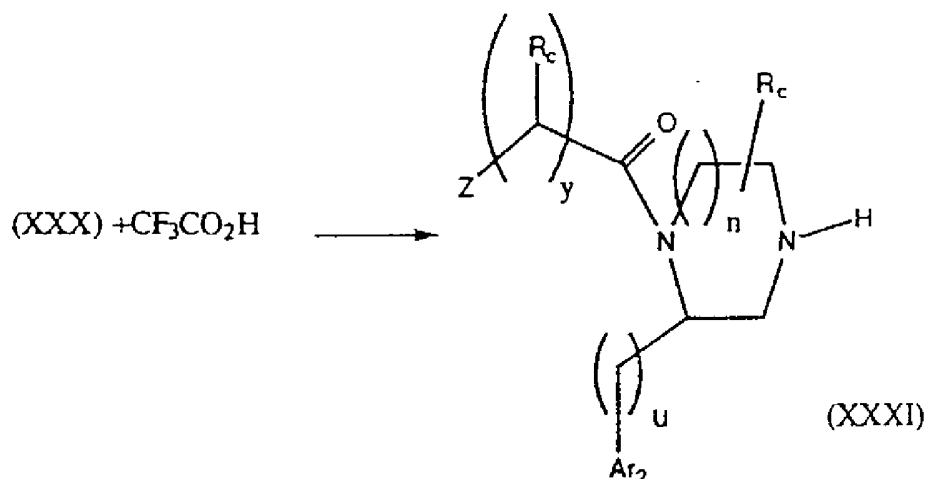
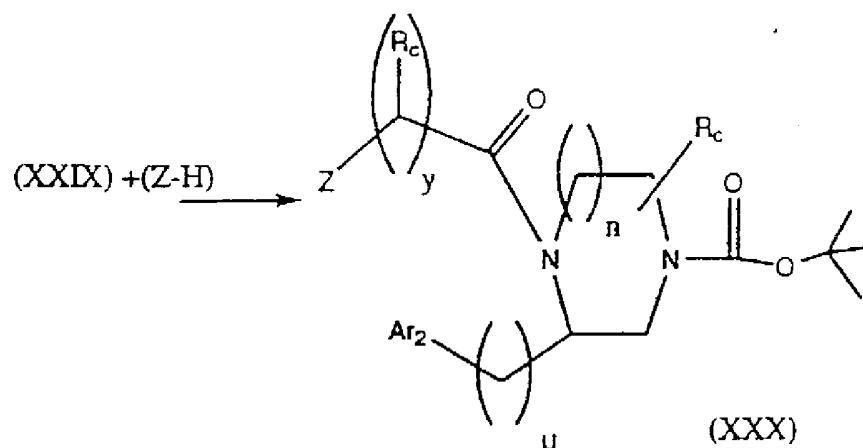
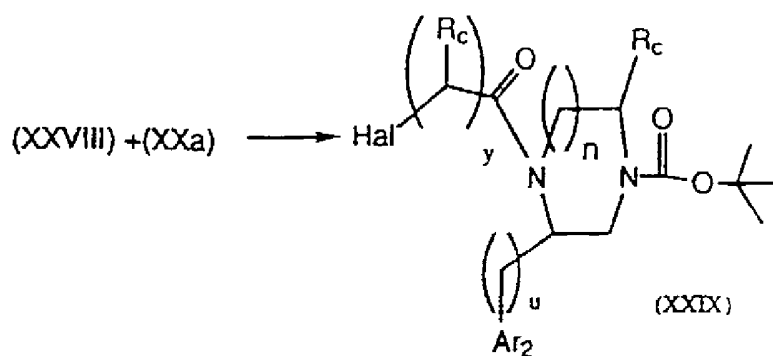
Halogenderivát obecného vzorce (XXVI) lze bez izolace použít do reakce s aminosloučeninou Z-H. Ke směsi se přidá další ekvivalentní množství vhodné organické báze, jako je Hünigova báze, která odstraní vznikající halogenovodík. Reakce zpočátku probíhá při -78°C , ale pak se ponechá postupně ohřát na laboratorní teplotu, aby se reakce dokončila. Produkt, sloučenina obecného vzorce (XXVII), se izoluje běžnými technikami a čistí se flash chromatografií.



Alternativní cesta ke sloučeninám struktury (XXII) také začíná ze sloučeniny obecného vzorce (XVIII). Nejprve reakcí s činidlem chránícím aminoskupinu, s výhodou BOC anhydrid, vzniká N-t.-butyloxykarbonylderivát obecného vzorce (XXVIII).



Stejně jako jinde i zde dochází k reakci přednostně na atomu dusíku vzdálenějším od skupiny Ar_2 . Reakce tohoto meziprojektu s činidlem obecného vzorce (XXa) způsobem, který již byl popsán, vede k halogenderivátu obecného vzorce (XXIX). Reakce sloučeniny obecného vzorce (XXIX) se Z-H opět způsobem, který již byl popsán, vede k meziprojektu (XXX), který lze odchránit, čímž se získá sloučenina obecného vzorce (XXXI). Vhodnými činidly jsou kyselina trifluoroctová a HCl.



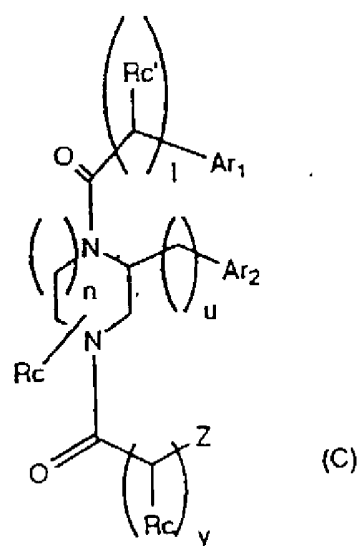
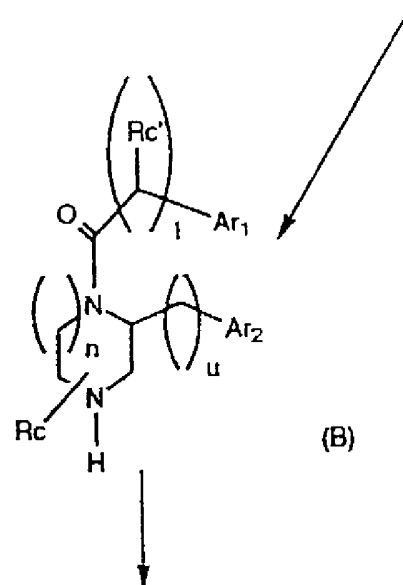
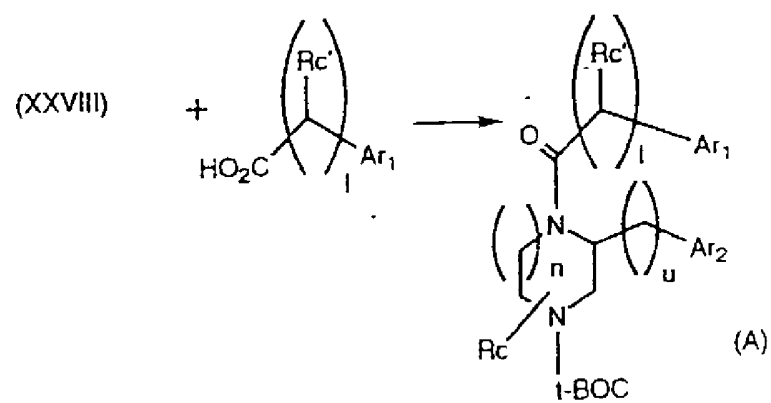
Reakce sloučeniny obecného vzorce (XXXI) s karboxylovou kyselinou (XIX) za takových spojovacích podmínek, které již byly popsány, vede k produktům obecného vzorce (XXII).

Způsob 7a

Syntézu sloučenin podle předkládaného vynálezu, ve kterých je aromatická skupina Ar_2 nebo aromatická skupina Ar_2 a její postranní řetězec je umístěna ve střídavých pozicích na cyklu ve vztahu ke sloučeninám obecného vzorce (XXII) (tj. sloučeniny obecného vzorce (C)) lze provést za použití

sloučenin obecného vzorce (XXVIII) ze způsobu 7 jako výchozích látek. Spojením sloučenin obecného vzorce (XXVIII) s jakoukoliv kyselinou podle předkládaného vynálezu

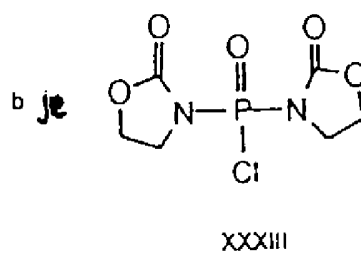
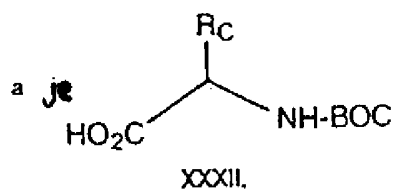
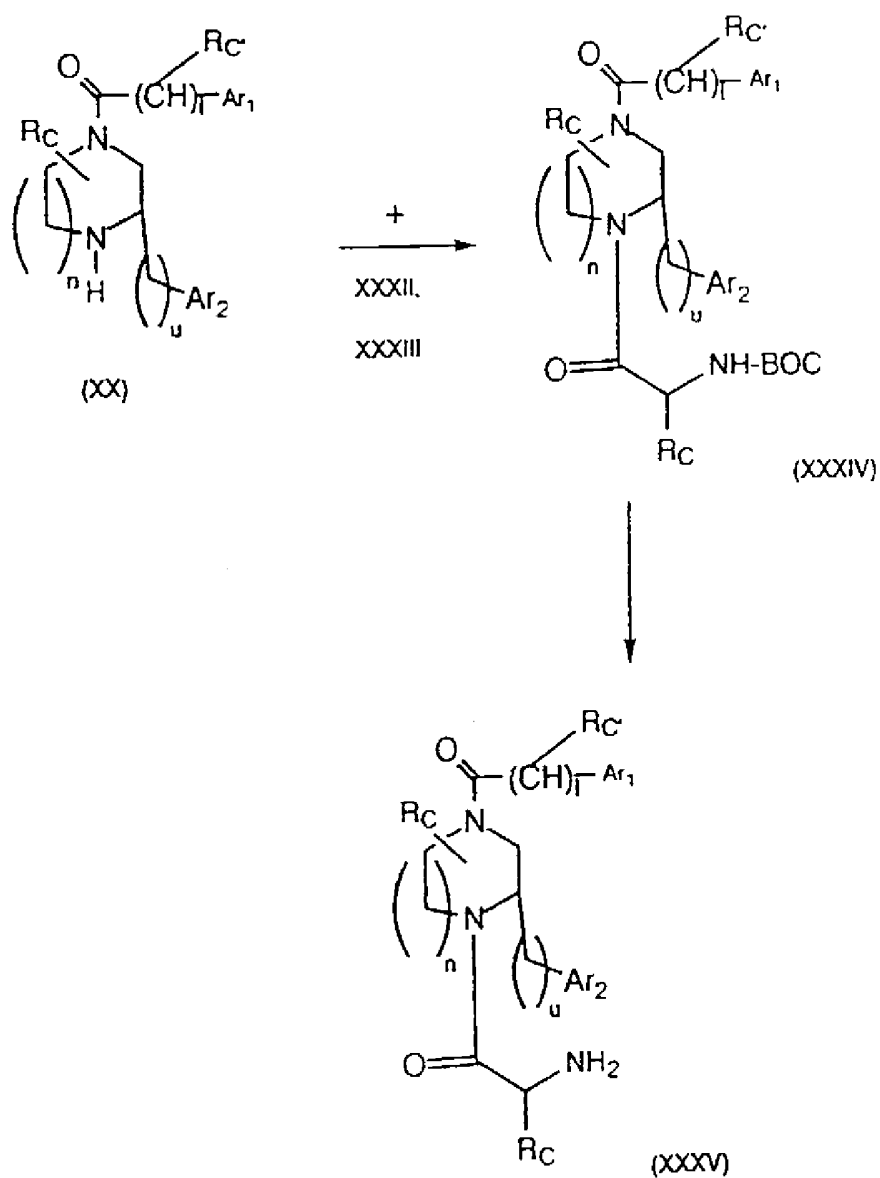
za standardních spojovacích podmínek, například použitím HOBT, Et_3N a DEC v CH_2Cl_2 , vzniká meziprodukt obecného vzorce (A). Odstraněním t.-BOC nebo jiné chránicí skupiny za standardních podmínek se získá volný amin obecného vzorce (B). Acylací (B) a další reakcí se Z-H postupem popsaným ve způsobu 6 pro přeměnu sloučeniny obecného vzorce (XX) přes sloučeninu obecného vzorce (XXI) na sloučeninu obecného vzorce (XXII) vznikne sloučenina obecného vzorce (C) podle předkládaného vynálezu.



Způsob 8

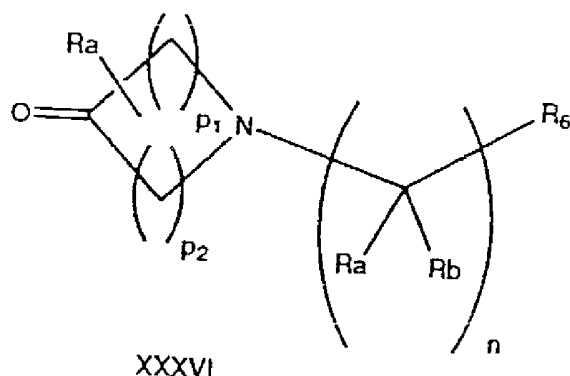
Způsob zavedení skupiny R_1 do postranního řetězce sloučeniny podle předkládaného vynálezu začíná přípravou sloučeniny obecného vzorce (XX). Tu lze spojit s vhodně chráněným aminokyselinovým derivátem obecného vzorce (XXXII), ve kterém je t.-BOC skupina použita jako reprezentativní chránicí skupina. Preferováno je použití relativně reaktivních spojovacích činidel, jako je BOP-Cl obecného vzorce (XXXIII) a reakce probíhá za standardních spojovacích podmínek, které jsou odborníkům dobře známy. Vhodné podmínky zahrnují použití CH_2Cl_2 a/nebo DMF, jako rozpouštědla, s triethylaminem nebo Hünigovou bází a za výchozí teploty 0°C až po laboratorní teplotu. Obvyklým zpracováním se získá chráněný meziprodukt obecného vzorce (XXXIV).

V případě sloučenin obecného vzorce (XXXIV), ve kterém je N-chránicí skupina t.-BOC, lze pro uvolnění aminoskupiny použít obvyklé podmínky pro odstranění takových skupin. Obvykle postačují různé koncentrace $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ v CH_2Cl_2 . U některých substrátů postačují zředěné roztoky (např. 2 N) zatímco v některých případech je třeba použít koncentrovanější roztoky až po TFA v substanci. Navíc lze použít i jiné N-chránicí skupiny a odstranit je způsoby dobře známými v dané problematice. Příkladem je použití N-Cbz, který lze odstranit buď kyselé nebo hydrogenolyticky. Výsledkem odchránění je aminový meziprodukt obecného vzorce (XXXV).

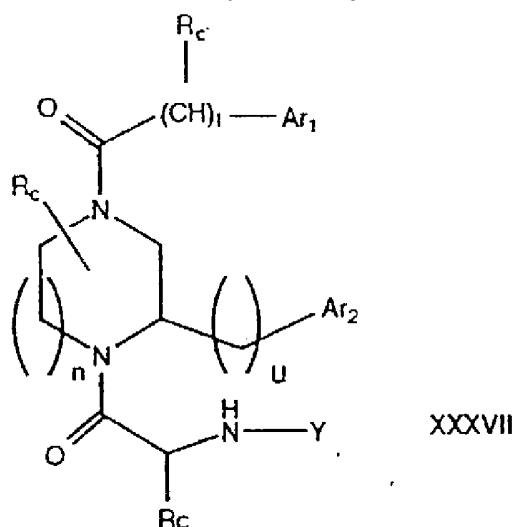


Přeměna meziprojektu obecného vzorce (XXXV) na sloučeniny podle předkládaného vynálezu se provádí reduktivní alkylací.

Skupina Z se zavádí do molekuly pomocí aldehydu nebo ketonu, ve kterém je skupina Z přítomna na uhlíkovém atomu, který je připojen k aminoskupině obecného vzorce (XXXV). Příklad takového meziprojektu je sloučenina obecného vzorce (XXXVI).



Po reakci se tato skupina stane skupinou Z sloučenin podle předkládaného vynálezu, tedy, "Y-NH" skupina uvedená ve sloučeninách obecného vzorce (XXXVII)



je ekvivalentem "Z" skupiny uvedené ve Shrnutí vynálezu. Podmínky pro tuto reduktivní aminaci jsou v dané problematice známy a jejich příkladem je použití NaBH_3CN v MeOH s přidavkem několika ekvivalentů kyseliny octové. Obecně se reakce provádí za laboratorní teploty a nechává se reagovat přes noc. Produkt se izoluje standardními prostředky jako je rozklad přebytečného činidla pomocí H_2O a extrakce produktu do

organického rozpouštědla, jako je CH_2Cl_2 , nebo směs Et_2O a CH_2Cl_2 .

Použitím popsaných postupů nebo postupů známých odborníkům v dané problematice lze vyrobit všechny sloučeniny obecného vzorce (I) podle předkládaného vynálezu. Například lze získat sloučeniny obecného vzorce (I) podle předkládaného vynálezu, ve kterých je skupina R_2 na různých uhlicích piperazinového kruhu.

Pomocí následujících postupů byla stanovována *in vitro* a *in vivo* aktivita sloučenin obecného vzorce (I).

In vitro postup pro stanovení NK_1 aktivity

U testovaných sloučenin byla zjišťována jejich schopnost inhibovat aktivitu NK_1 agonistické substance P u izolovaných morčecích vas deferens. Čerstvě nakrájené vas deferens vyjmuté ze samců Hartleyových morčat (230 g až 350 g) byly suspendovány ve 25 ml tkáňové lázni obsahující Krebsův Henseleitův roztok ohřátý na 37°C a konstantním způsobem byly aerovány plynem sestávajícím z 95 %, objemových, O_2 a 5 %, objemových, CO_2 . Tkáně byly upraveny na 0,5 g a ponechány ekvilibrovat po dobu 30 minut. Pak byly tkáně vystaveny stimulaci elektrickým polem (Grass S48 Stimulator) každých 60 sekund v intenzitě, která způsobila stažení tkáně na 80 % maximální kapacity. Všechny reakce byly izometricky zaznamenávány pomocí Grassova silového snímače posunu (Grass force displacement transducer) (FT03) a Harvardským elektronickým zapisovačem. Substance P inhibuje elektrickým polem vyvolané stahování morčecích vas deferens. V nepárováných studiích byly všechny tkáně (kontrola i tkáně, na které se působilo lékem) vystaveny kumulativním koncentracím substance P (1×10^{-10} M až 7×10^{-7} M). Koncentrace testovaných sloučenin byly dány k odděleným tkáním a ty byly ponechány ekvilibrovat po dobu 30 minut před tím než byla zjišťována křivka reakce na koncentraci substance P. Přinejmenším 5 oddělených tkání bylo

použito jak pro kontrolu tak pro jednotlivé koncentrace léku pro každý test léku.

Inhibice substance P byla demonstrována posunem doprava její křivky reakce na koncentraci. Tyto posuny byl použity pro stanovení hodnoty pA_2 , která je definována jako negativní logaritmus molární koncentrace inhibitoru, která vyžaduje použití dvojnásobku koncentrace agonisty pro vyvolání žádané reakce. Tato hodnota je používána pro stanovení relativního účinku antagonisty.

NK₂ test izolované křeččí trachey

Obecná metodologie a charakterizace reakcí křeččí trachey na neurokininové agonisty jak je poskytována NK₂ monoreceptorovým testem je popsána v C.A. Maggi, a kol., Eur. J. Pharmacol. 166 (1989) 435 a J.L. Ellis a kol., J. Pharm. Exp. Ther. 267 (1993) 95.

Kontinuální monitorování izometrické tenze se provádí pomocí Grassova silového snímače posunu (Grass force displacement transducer) (FT03) připojeného k předzesilovači Buxco Electronics vestavěnému do Graphtec Lineacorder Model WR 3310.

Samci křečků Charles River LAK:LVC (SYR), hmotnosti 100 g až 200 g byly omráčeni a pak byli utraceni thoraktomií a bylo jim vyříznuto srdce. Cervikální část trachey byla vyjmuta do Krebsova pufru s pH 7,4 o laboratorní teplotě, aerována plynem sestávajícím z 95 %, objemových, O₂ a 5 %, objemových, CO₂ a očištěna od přilehlé tkáně. Části byly nařezány na dva 3 mm až 4 mm dlouhé kruhové části. Tracheální kroužky byly suspendovány od transducerů a ukotveny v 15,0 ml vodou obklopené organické lázni pomocí háků z nerezové oceli a 6-0 hedvábí. Lázně byly naplněny Krebsovým pufrem, pH 7,4, udržovány za teploty 37 °C a průběžně aerovány plynem sestávajícím z 95 %, objemových, O₂ a 5 %, objemových, CO₂. Tracheální kroužky byly umístěny pod 1,0 g úvodního napětí a

90 min ekvilibrovány se čtyřmi imunizacemi 1 μM NKA, promyty a opět ekvilibrovány ve 20 min intervalech. Po 30 minutách předběžné úpravy s vehikulem následovaly kumulativní přídavky proplachovacích dávek NKA (3 nM až 1 μM finální koncentrace, intervaly mezi přídavky 5 minut). Po celkové NKA reakci následovala 15 minutová promývací a relaxační perioda. Po 30 minutách předběžné úpravy s testovací sloučeninou nebo jejím vehikulem následovaly kumulativní přídavky proplachovacích dávek NKA (3 nM až 10 μM finální koncentrace, pokud je to nutné, intervaly mezi přídavky 5 minut). Po celkové NKA reakci následovala 1 mM karbacholová imunizace, čímž byla získána maximální napěťová reakce v každé tkáni.

Reakce tkáně na NKA byly zaznamenány jako kladný posun pera nad základní linii a převedena na gramové napětí pomocí srovnání se standardními hmotnostmi. Reakce byly normalizovány jako % maximálního napětí tkáně. ED_{50} byly vypočteny pro NKA z kontrolních reakcí a reakcí na NKA dávku a srovnány. Testované sloučeniny vedoucí k dávkovacímu poměru agonisty ≥ 2 při testovacích koncentracích 1 μM (tj. $\text{pA}_2 \geq 6,0$) jsou pokládány za aktivní. Další údaje o reakcích lze pro aktivní látky získat tak, že se vypočte očekávaná zdánlivá hodnota pA_2 . pA_2 se vypočte buď tak, že se stanoví K_1 postupem popsáným Furchgottem (kde $\text{pA}_2 = -\log K_1$, R.F. Furchgott, Pharm. Rev. 7 [1955] 183) nebo Schildovou grafovou analýzou (O. Arunklakshana a H.O. Schild, Br. J. Pharmacol. 14 [1959] 48) pokud máme dostatečné množství údajů.

Vliv antagonistů NK_1 na vzduchový mikrovaskulární průnik vyvolaný substancí P u morčat

Studie byly provedeny na samcích Hartleyových morčat o hmotnosti 400 g až 650 g. Zvířatům byla podávána potrava a voda podle jejich potřeb. U zvířat byla provedena anesteze intraperitoneální injekcí dialurethanu (obsah 0,1 g/ml

diallylbarbiturové kyseliny, 0,4 g/ml ethylmočoviny a 0,4 g/ml urethanu). Trachea byla kanylována právě pod hrtanem a zvířata byla napojena na harvardský hlodavčí respirátor a s jeho pomocí byla nucena dýchat ($V_T = 4$ ml, $f = 45$ dechů/minutu). Pro injikování léků byla kanylována jugulární céva.

Evansova technika barvení modří (Danko, G. a kol. *Pharmacol. Commun.*, 1, 203 až 209, 1992) byla použita pro měření vzduchového mikrovaskulárního průniku (airway microvascular leakage (AML)). Evansova modř (30 mg/kg) byla injikována intravenózně a 1 minutu po té byla intravenózně injikována substance P (10 μ g/kg). Po pěti minutách byl thorax otevřen a do aorty byla zavedena tupá jehla. Pravou komorou byl veden řez a krev byla vypuzena promytím 100 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného aortním katetrem. Plíce a trachea byly v celku vyjmuty a trachea a bronchi pak byly osušeny filtračním papírem a zváženy. Evansova modř byla extrahována inkubací tkáně za teploty 37 °C po dobu 18 h ve 2 ml foramidu v uzavřených zkumavkách. Absorbance foramidových extraktů barviva byla měřena při 620 nm. Množství barviva bylo vypočteno interpolací ze standardní křivky Evansovy modři v rozsahu 0,5 μ g/ml až 10 μ g/ml ve foramidu. Koncentrace barviva byla vyjádřena jako ng barviva na mg tkáně vážené za vlhka. Testované sloučeniny byly suspendovány v cyklodextranovém vehikulu a podány intravenózně 5 minut před podáním substance P.

Měření NK₂ aktivity in vivo

U samců Hartleyových morčat (400 g až 500 g) s přístupem k vodě a potravě podle jejich potřeb byla provedena anestezie intraperitoneální injekcí 0,9 ml/kg dialurethanu (obsah 0,1 g/ml diallylbarbiturové kyseliny, 0,4 g/ml ethylmočoviny a 0,4 g/ml urethanu). Po anestezii byly do tracheální, esofageální a jugulární cévy implantovány kanyly, aby umožnily

mechanické dýchání, měření esofageálního tlaku a podávání léků.

Morčata byla umístěna do celotělového plethysmografu a katetry byly připojeny na výstupy plethysmografové stěny. Pomocí diferenčního tlakového přenašeče byl měřen průtok vzduchu (Validyne, Northridge CA, model MP45-1, rozsah ± 2 cm H₂O), kdy se měří tlak přes drátěné síto, které zakrývá otvor ve stěně plethysmografu o průměru 1 palec (2,54 cm). Signál průtoku vzduchu byl elektricky integrován na signál úměrný objemu. Transpulmonární tlak byl měřen jako tlakový rozdíl mezi tracheou a esofagem pomocí diferenčního tlakového snímače (Validyne, Northridge, CA, model MP 45-1, rozsah ± 20 cm H₂O). Objem, průtok vzduchu a transpulmonární tlakové signály byly monitorovány pomocí pulmonárního analytického počítače (Buxco Electronics, Sharon, CT, model 6) a byly použity pro derivaci pulmonární rezistence (R_L) a dynamické plicní poddajnosti (C_{dyn}).

Bronchokonstrikce způsobená NKA

Zvýšené intravenózní dávky NKA byly podávány v polovičních (0,01 μ g/kg až 3 μ g/kg) intervalech, které umožňují mezi jednotlivými dávkami návrat pulmonární mechaniky na základní úroveň. Vrchol bronchokonstrikce se objevil po 30 sekundách po každé dávce agonisty. Reakce na dávku byla zastavena když C_{dyn} je snížena na 80 % až 90 % od základní linie. Jednodávková reakce na NKA byla provedena u každého zvířete. Testované sloučeniny byly suspendovány v cyklodextranovém vehikulu a podávány intravenózně 5 minut před vyvolání reakce na dávku NKA.

Křivky reakce na dávku NKA byly zkonstruovány pro každé zvíře vynesemím procentuálního zvýšení R_L nebo snížení C_{dyn} proti logaritmu dávky agonisty. Dávky NKA, které zvýší R_L o 100 % (R_L 100) nebo sníží C_{dyn} o 40 % (C_{dyn} 40) od hodnot

základní linie se získávají logaritmickou lineární interpolací křivek reakce na dávku.

Test(y) vazby neurokininového receptoru

Buňky křeččích vaječníků transfekované kódujícími oblastmi pro lidský neurokinin 1 (NK1) receptorů lidského neurokininu 2 (NK2) byly pěstovány v Dulbeccově minimálním esenciálním médiu doplněném o 10% sérum hovězích zárodků, 0,1 mM neesenciálních aminokyselin, 2 mM glutaminu, 100 jednotek/ml penicilinu a streptomycinu a 0,8 mg G418/ml za teploty 37 °C ve zvlhčené atmosféře obsahující 5 %, objemových, CO₂.

Buňky byly z lahví T-175 vypláchnuty sterilním roztokem obsahujícím 5 mM EDTA v nasyceném roztoku chloridu sodného pufrovaném fosfátovým pufrem. Buňky byly odděleny odstředěním a promyty RPMI médiem za teploty 40 °C po dobu 5 minut. Pelety byly resuspendovány v Tris-HCl (pH 7,4) obsahujícím 1 μM fosforamidonu a 4 μg/ml chymostatinu při hustotě buněk 30 x 10⁶ buněk/ml. Suspenze pak byla homogenizována v Brinkmanově Polytronu (nastavení 5) po dobu 30 sekund až 45 sekund. Homogenát pak byl odstřeďován při 800 x g po dobu 5 min za teploty 4 °C, čímž byly získány nerozbité buňky a jádra. Supernatant byl odstřeďován v Sorvall RC5C při 19 000 ot./min (44,00 x g) po dobu 30 min za teploty 4 °C. Usazenina byla resuspendována, byl odebrán podíl pro stanovení proteinů (BCA), a opět byla promyta. Získaná peleta byla skaldována při -80 °C.

Pro stanovení vazby receptoru bylo 50 μl [³H]-substance P (9-Sar, 11-Met [02]) (specifická aktivita 41 Ci/mmol) (Dupont-NEN) (0,8 nM pro test NK-1) nebo [³H]-Neurokininu A (specifická aktivita 114 Ci/mmol) (Zenca) (1,0 nM pro test NK-2) přidáno do zkumavek obsahujících pufr (50 mM Tris-HCl (pH 7,4) s 1 mM MnCl₂ a 0,2% hovězí serum albumin) a buď DMSO nebo testovanou sloučeninu. Vazba je iniciována přidáním

100 μ l membrány (10 μ g až 20 μ g) obsahující lidský NK-1 nebo NK-2 receptor v celkovém objemu 200 μ l. Po 40 minutách za laboratorní teploty byla reakce ukončena rychlým přefiltrováním přes filtry Whatman GF/C, které byly předem nasáknuty 0,3% polyethyleniminem. Filtry byly dvakrát promyty 3 ml 50 mM Tris-HCl (pH 7,4). Filtry byly přidány do 6 ml bezpečného kapalného scintilačního nálevu a kvantifikovány kapalnou scintilační spektrometrií v LKB 1219 RackBeta čítači. Nespecifická vazba se stanovuje přidáním buď 1 μ M CP-99994 (NK-1) nebo 1 μ M SR-48968 (NK-2) (oba syntetizovány chemickým oddělením Výzkumného ústavu Schering-Plough). Hodnoty IC_{50} byly stanoveny z křivek kompetice vazby a hodnoty K_i byly stanoveny podle Cheng a Prusoff s tím, že experimentálně byla stanovena hodnota 0,8 nM pro receptor NK-1 a 2,4 nM pro receptor NK-2.

Pro všechny sloučeniny podle předkládaného vynálezu je vazba NK_1 v rozsahu 0 % až 100 % inhibice při koncentraci 1 μ M. Pro všechny sloučeniny podle předkládaného vynálezu je vazba NK_2 v rozsahu 0 % až 100 % inhibice při koncentraci 1 μ M. Tím je třeba rozumět, že zatímco vazba NK pro určité sloučeniny podle předkládaného vynálezu je při 1 μ M koncentraci tak nízká, že je 0 %, tak při vyšších koncentracích mají tyto sloučeniny NK vazebnou inhibiční aktivitu.

K_i sloučeniny je taková koncentrace, při které sloučenina způsobí 50% inhibici buď NK_1 nebo NK_2 . Pro sloučeniny podle předkládaného vynálezu, které mají vyšší než 50% inhibici NK_1 , byly stanoveny hodnoty K_i pro NK_1 . Hodnoty K_i pro NK_1 u takových sloučenin spadají do rozsahu 0,1 nM až 1 μ M.

Pro sloučeniny podle předkládaného vynálezu, které mají vyšší než 50% inhibici NK_2 , byly stanoveny hodnoty K_i pro NK_2 . Hodnoty K_i pro NK_2 u takových sloučenin spadají do rozsahu 0,1 nM až 1 μ M.

Sloučeniny obecného vzorce (I) vykazují NK_1 a NK_2 antagonistickou aktivitu do různých stupňů, např. určité sloučeniny mají silnou NK_1 antagonistickou aktivitu, ale slabší NK_2 antagonistickou aktivitu. Jiné jsou silní NK_2 antagonisté, ale slabší NK_1 antagonisté. Ačkoliv sloučeniny s přibližně stejnými účinky jsou preferovány, patří do rámce předkládaného vynálezu také použití sloučenin s nestejnou NK_1/NK_2 antagonistickou aktivitou pokud je to klinicky vhodné.

O určitých sloučeninách obecného vzorce (I) bylo zjištěno, že jsou to antagonisté receptorů NK_1 a NK_2 a jsou proto využitelné pro léčení stavů způsobených nebo zhoršovaných aktivitou daných receptorů.

Předkládaný vynález se také týká farmaceutického prostředku obsahujícího sloučeninu obecného vzorce (I) a farmaceuticky přijatelný nosič. Sloučeniny podle předkládaného vynálezu lze podávat v běžných orálních dávkovacích formách, jako jsou kapsule, tablety, prášky, suspenze nebo roztoky nebo v injikovatelných dávkovacích formách jako jsou roztoky, suspenze nebo prášky pro rekonstituci. Farmaceutické prostředky lze připravit s běžnými excipienty a aditivami pomocí dobře známých farmaceutických technik. Farmaceuticky přijatelné excipienty a aditiva zahrnují nejedovatá a chemicky slučitelná plniva, pojiva, desintegrátory, pufry, ochranné látky, antioxidanty, mazadla, příchutě, zahušťovadla, barviva, emulgátory a podobně.

Denní dávka sloučeniny obecného vzorce (I) pro léčení astma, kašle, bronchospasmy, zánětlivých onemocnění, migrény a gastrointestinálních onemocnění je 0,1 mg až 20 mg na kilogram tělesné hmotnosti denně, s výhodou 0,5 mg až 15 mg na kilogram tělesné hmotnosti denně a ještě výhodněji 0,5 mg až 5 mg na kilogram tělesné hmotnosti. Pro průměrnou tělesnou hmotnost 70 kg je tak rozsah dávkování 1 mg až 1500 mg léku denně, s výhodou 50 mg až 100 mg na kilogram tělesné hmotnosti denně,

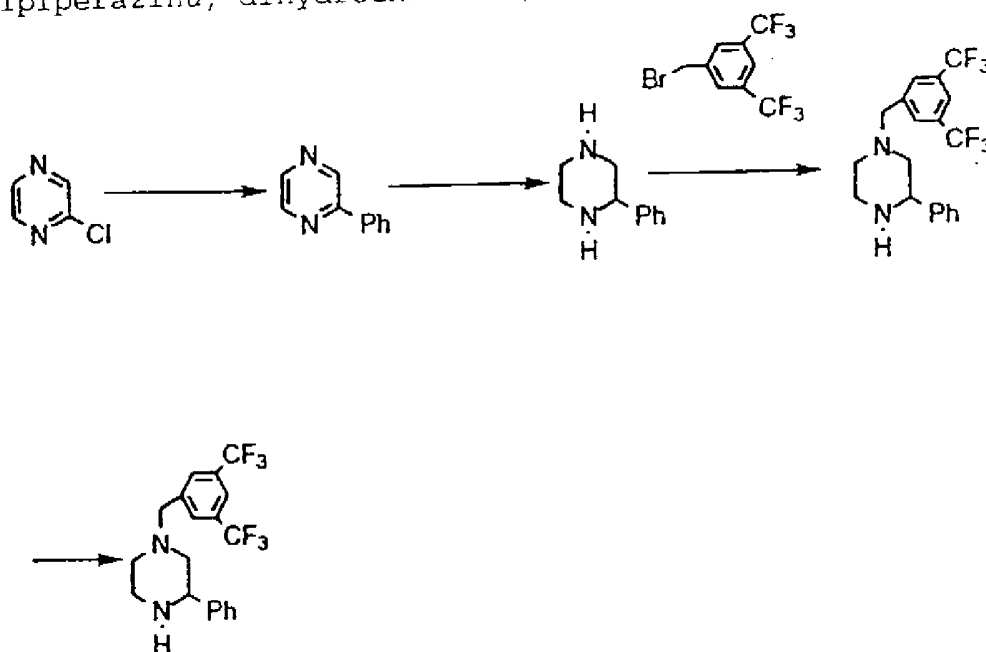
podáváno v jediné dávce nebo ve dvou až čtyřech rozdělených dávkách. Přesnou dávku musí ale stanovit lékař a tato dávka závisí na účinnosti podávané sloučeniny, věku, hmotnosti, stavu a reakci pacienta.

Vynález je dále ilustrován následujícími příklady, které nelze pokládat za omezení rámce předkládaného vynálezu. Odborníkům budou zřejmě alternativní mechanistické cesty a analogické struktury, které spadají do rámce předkládaného vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Příprava (+, -)-1-[(3,5-bis(trifluormethyl)fenyl)methyl]-3-fenylpiperazinu, dihydrochloridu, 0,25 hydrátu.



Chlorpyrazin (20,68 g, 177 mmolů) a chlorid [bis(difenylfosfin)ethan]nikelnatý (41,08 gramu, 77,8 mmolu) v suchém THF (1,5 litru) byly smíchány a míchány po dobu 80 minut v baňce (ochlazené vodní lázní) pod dusíkovou atmosférou. Pak byl do ochlazené cihlově červené suspenze pomalu, přikapávací nálevkou za laboratorní teploty pod dusíkovou atmosférou během 3,5 hodiny, přikapán roztok

fenylmagnesiumbromidu (3 M v Et_2O) (103 ml, 309 mmolů). Po míchání přes noc se podle TLC ukázalo, že je reakce kompletní. Pomalu byla přikapávací nálevkou pod dusíkovou atmosférou přidána 3 N HCl (100 ml) a směs byla míchána po dobu jedné hodiny. Vrstva THF byla oddělena od vodné vrstvy. pH vodné vrstvy bylo pomocí 6 N NaOH upraveno na 12 a následovala extrakce EtOAc (100 ml, 3x). Organické podíly (THF a EtOAc) byly spojeny a vysušeny nad MgSO_4 , přefiltrovány a odpařeny, čímž byla získána pevná látka. Produkt byl čištěn flash kolonovou chromatografií na 300 g flash silikagelu mobilní fází 2,5 % objemových EtOAc v CH_2Cl_2 , čímž bylo získáno 10,79 gramu (69 mmolů, 39 % molárních) 2-fenylpyrazinu o teplotě tání 69°C až 70°C , FAB hmotnost $[\text{M}+1]^+$ 157;

Nalezeno C, 76,55; H, 5,22; N, 17,71. Vypočteno pro $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2$, C, 76,90; H, 5,16; N, 19,93.

K roztoku 2-fenylpyrazinu (11,64 gramu, 74,53 mmolu) v kyselině octové (58,2 mmolu) byl přidán octan palladnatý $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2,33 gramu, 9,94 mmolu). Směs byla po dobu čtyř hodin hydrogenována při 344,75 kPa. Po skončení reakce byl katalyzátor odfiltrován a promyt malým množstvím kyseliny octové. Filtrát byl odpařen za sníženého tlaku, čímž byla získána hnědočerná pevná látka, která byla suspendována v deionizované vodě (300 ml) a její pH bylo upraveno na 13 pomocí 20% roztoku NaOH vyjádřeno v procentech hmotnostních. Produkt pak byl extrahován z vodného roztoku pomocí EtOAc (200 ml, 3x), vysušen nad MgSO_4 , přefiltrován a odpařen do sucha, čímž byl získán 2-fenylpiperazin (7,2 gramu). Další podíl 1,6 g 2-fenylpiperazinu byl získán odpařením vodné frakce na pevnou látku a triturací pevné látky CH_2Cl_2 . Celkový výtěžek 2-fenyl-2-piperazinu byl 73 % molárních. Surový materiál byl krystalizován z EtOAc a hexanu, aby byla možná charakterizace, teplota tání 86°C až 88°C , FAB hmotnost $[\text{M}+1]^+$ 163;

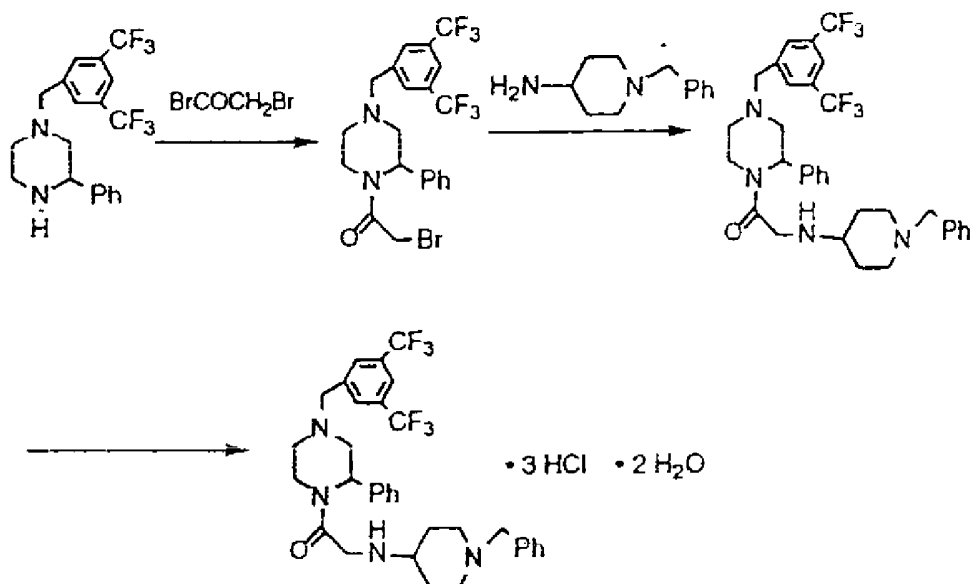
Nalezeno C, 74,04; H, 8,66; N, 17,15. Vypočteno pro $C_{10}H_{14}N_2$,
C, 74,04; H, 8,69; N, 17,26.

K roztoku 2-fenylpiperazinu (4,0 gramu, 24,65 mmolu) v suchém CH_2Cl_2 (200 ml) za teploty $-78\text{ }^{\circ}C$ byl pod dusíkovou atmosférou po kapkách přidán roztok bis(trifluormethyl)-benzylbromidu (4,66 ml, 24,65 mmolu) v CH_2Cl_2 (46,60 ml). Nádoba byla udržována při teplotě $-78\text{ }^{\circ}C$ a pak byla postupně ponechána ohřát přes noc na laboratorní teplotu. Když se podle TLC ověřilo, že je reakce úplná, reakční směs byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (150 ml, 2x), vysušena nad $MgSO_4$, přefiltrována a odpařena za sníženého tlaku na tmavou pevnou látku. Surový produkt byl čištěn flash kolonovou chromatografií (300 g) flash silikagelu mobilní fází 2,5 % objemových MeOH v CH_2Cl_2 , čímž byl získán (+,-)-1-[[3,5-bis(trifluormethyl)fenyl]methyl]-3-fenylpiperazin (6,96 gramu, 17,92 molu, 72,7 % molárních) ve formě oleje. Část tohoto oleje (0,5 gramu, 1,287 mmolu) byla převedena na hydrochlorid rozpuštěním oleje v CH_2Cl_2 (20 ml) a působením 2,3 M HCl-EtOH (1,3 ml, 2,99 mmolu). Po 10 minutách míchání za laboratorní teploty byla za velmi nízkého tlaku odstraněna rozpouštědla a odparek byl sušen přes noc, teplota tání $229\text{ }^{\circ}C$ až $233\text{ }^{\circ}C$; FAB hmotnost $[M+1]^+$ 389;

Nalezeno C, 48,83; H, 4,28; N, 5,87; Cl, 14,77; F, 24,03.
Vypočteno pro $C_{15}H_{16}N_2F_6 \cdot 2\text{ HCl} \cdot 0,25\text{ H}_2O$, C, 48,99; H, 4,43; N, 6,01; Cl, 15,22; F, 24,47.

Příklad 2

Příprava (+,-)-4-[(3,5-bis(trifluormethyl)fenyl)methyl]-2-fenyl-1-[[[1-(fenylmethyl)-4-piperidiny]amino]acetyl]-piperazinu, trihydrochloridu, dihydrátu.



K roztoku (+,-)-1-[(3,5-bis(trifluormethyl)fenyl)methyl]-3-fenylpiperazinu (0,76 gramu, 1,975 mmolu) v suchém CH_2Cl_2 (15,2 ml) byl při teplotě -78°C přidán Et_3N (0,286 ml, 2,055 mmolu) a po kapkách byl přidán bromoacetyl bromid (0,179 ml, 2,055 mmolu). Po 4 hodinách míchání při teplotě -78°C byla reakce naředěna CH_2Cl_2 (200 ml), promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (100 ml, 2x) a vysušena nad MgSO_4 . Po přefiltrování bylo odpařeno rozpouštědlo, čímž byla získána světle žlutá pevná látka, která byla bez dalšího čištění použita dále. FAB hmotnost $[M+1]^+$ 509,2 (^{79}Br).

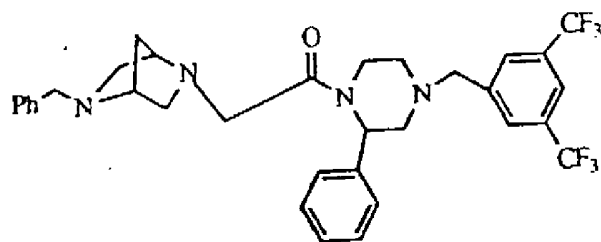
Produkt z předchozí reakce (1,067 gramu, 2,096 mmolu) byl rozpuštěn v CH_2Cl_2 (10,67 ml) a pod dusíkovou atmosférou ochlazen na -78°C . K tomuto ochlazenému roztoku byl přidán 4-amino-1-benzylpiperidin (0,44 ml, 2,11 mmolu) a diisopropylethylamin (0,402 ml, 2,3 mmolu). Reakce byla postupně ponechána přes noc pod dusíkovou atmosférou ohřát na laboratorní teplotu. Po skončení reakce byl přidán CH_2Cl_2 (300 ml) a organická vrstva byla promyta nasyceným vodným

roztokem chloridu sodného (100 ml, 2x), vysušena nad MgSO_4 a přefiltrována. Filtrát byl odpařen za sníženého tlaku, čímž byl získán surový olej, který byl čištěn flash kolonovou chromatografií (100 g) flash silikagelu mobilní fází 2,5 % objemových NH_3 -MeOH až 2,5 % objemových EtOH v CH_2Cl_2 , čímž byl získán světle žlutý olej (0,76 g, 1,229 mmolu, 59 % molárních). Část tohoto oleje (0,27 gramu, 0,436 mmolu) byla převedena na hydrochlorid rozpuštěním oleje v CH_2Cl_2 (13,5 ml) a působením 2,3 M HCl-EtOH (0,938 ml, 2,182 mmolu). Po 40 minutách míchání za laboratorní teploty bylo odpařeno rozpouštědlo a odparek byl za sníženého tlaku sušen přes noc, teplota tání $199\text{ }^\circ\text{C}$ až $202\text{ }^\circ\text{C}$; FAB hmotnost $[\text{M}+1]^+$ 619,5;

Nalezeno C, 51,73; H, 5,98; N, 7,18; Cl, 13,69; F, 14,75. Vypočteno pro $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{OF}_6 \cdot 3\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, C, 51,87; H, 5,67; N, 7,33; Cl, 13,92; F, 14,91.

Příklad 3

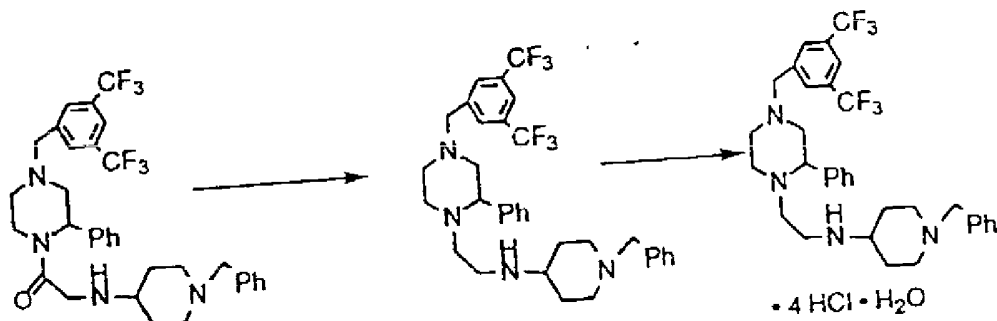
Stejným postupem jako v příkladu 2 s tím rozdílem, že místo 4-amino-1-benzylpiperidinu byl použit (1S, 1S)-benzyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]heptandibromid byla připravena následující sloučenina.



volná forma, teplota tání $45\text{ }^\circ\text{C}$ až $47\text{ }^\circ\text{C}$, HRMS hmotnost vypočtená 617,2715, nalezená 617,2731.

Příklad 4

Příprava (+, -)-4-[(3,5-bis(trifluormethyl)fenyl)methyl]-2-fenyl-N-[1-(fenylmethyl)-4-piperidiny]-1-piperazinethanaminu, tetrahydrochloridu, monohydrátu.



K roztoku (+, -)-4-[(3,5-bis(trifluormethyl)fenyl)methyl]-2-fenyl-1-[[[1-(fenylmethyl)-4-piperidiny]amino]acetyl]-piperazinu (0,48 g, 0,776 mmolu) v THF (12 ml) byl přidán 10 M $\text{BH}_3 \cdot \text{S}(\text{CH}_3)_2$ (0,388 ml, 3,88 mmolu). Směs byla pod dusíkovou atmosférou zahřívána na olejové lázni přes noc při teplotě 80 °C. Po skončení reakce byl přebytek BH_3 rozložen přikapáváním MeOH k ochlazenému roztoku pod dusíkovou atmosférou. MeOH byl odpařen a odparek byl opět rozpuštěn v EtOH (14,4 ml). Pak byl přidán K_2CO_3 (0,235 gramu, 1,707 mmolu) a směs byla zahřívána pod zpětným chladičem na teplotu 80 °C po dobu pěti hodin. Když se podle TLC ověřilo, že je reakce úplná, pevná látka byla odfiltrována a filtrát byl odpařen za sníženého tlaku. Odparek byl opět rozpuštěn v EtOAc (300 ml), promyt nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (100 ml) a vysušen nad MgSO_4 . Přefiltrováním a odpařením za sníženého tlaku byl získán olej, který byl čištěn flash kolonovou chromatografií na flash silikagelu (80 g) mobilní fází 3 % objemových NH_3 -MeOH v CH_2Cl_2 , čímž byl získán žádaný materiál ve formě oleje (0,373 g, 0,615 mmolu, 79 % molárních). Část tohoto oleje (0,36 gramu) byla převedena na hydrochlorid rozpuštěním oleje v suchém CH_2Cl_2 (18 ml) a působením

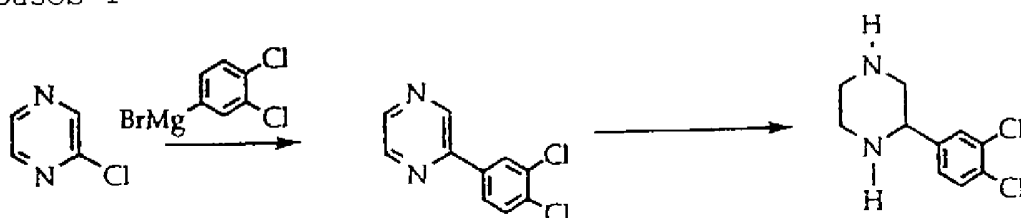
2,3 M HCl-EtOH (1,3 ml). Po 0,5 hodině míchání za laboratorní teploty byla odpařena rozpouštědla a odparek byl sušen za sníženého tlaku, teplota tání 238 °C až 241 °C; FAB hmotnost $[M+1]^+$ 605,6;

Nalezeno C, 51,96; H, 5,83; N, 7,01; Cl, 14,52; F, 18,21. Vypočteno pro $C_{33}H_{39}N_4F_6 \cdot 4 HCl \cdot H_2O$, C, 51,57; H, 5,77; N, 7,29; Cl, 14,83; F, 18,45.

Příklad 5

Příprava 2-(3,4-dichlorfenyl)piperazinu

Způsob 1



2-(3,4-dichlorofenyl)pyrazin byl připraven způsobem popsáním v příkladu 1. Teplota tání 118 °C až 119 °C; FAB hmotnost $[M+1]^+$ ^{35}Cl 225.

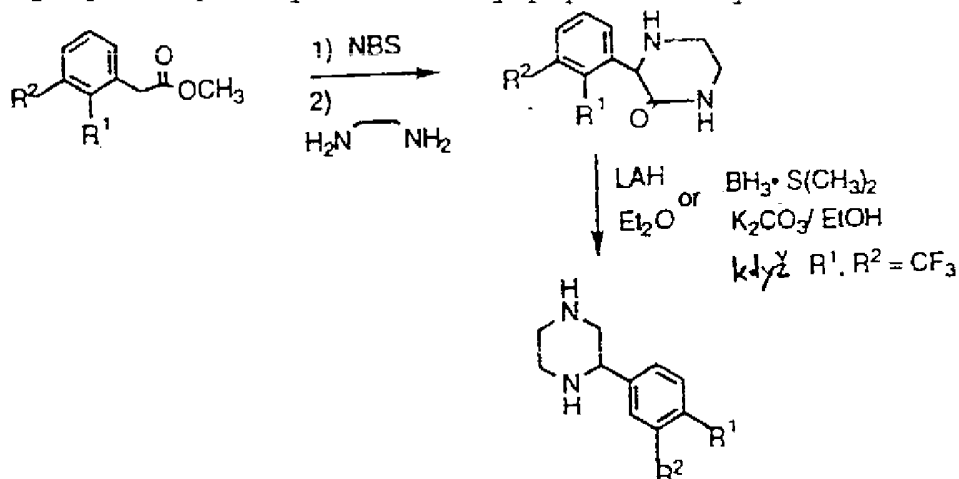
K roztoku 2-(3,4-dichlorofenyl)pyrazinu (10 g, 44,43 mmolu) v suchém THF (150 ml) byl pomalu během 10 minut pod dusíkovou atmosférou přikapávací nálevkou přidán roztok DIBAL-H (1 M v THF, 444,3 ml). Po skončení přidávání se barva roztoku změnila na vínově červenou. Roztok byl pomalu přes noc ponechán ohřát na laboratorní teplotu. Po skončení reakce (kontrola TLC) byla reakce ukončena pomalým přidáváním nasyceného roztoku Na_2SO_4 , dokud se již nevyvíjel další H_2 . Po míchání po dobu 1 h se vytvořila bílá sraženina. Sraženina byla odfiltrována, promyta THF, vysušena nad $MgSO_4$ a odpařena do sucha. Surový materiál (10 g) byl čištěn flash chromatografií na 300 g flash silikagelu mobilní fází 7,5% MeOH (nasyceným NH_3) v CH_2Cl_2 , vyjádřeno v procentech objemových, čímž bylo získáno 4,11 g

(17,77 mmolu, 40 % molárních) 2-(3,4-dichlorfenyl)piperazinu. Teplota tání 74 °C až 76 °C; FAB hmotnost $[M+1]^+ ^{35}\text{Cl}$ 231.

Způsob 2

2-(3,4-dichlorfenyl)piperazin byl také syntetizován podle postupu publikovaného v J. Med. Chem., 9, 191, 1966.

Obecný způsob pro syntézu 2-arylpiperazinových derivátů.



$\text{R}^1 = \text{Cl}$, H nebo jiné substituenty, tj. OCH_3 , CF_3 , Br, I, F, atd.

$\text{R}^2 = \text{Cl}$, H nebo jiné substituenty, tj. OCH_3 , CF_3 , Br, I, F, atd.

Rozštěpení 2-(3,4-dichlorfenyl)piperazinu

Krok 1

K roztoku piperazinu (10,6 g, 45,8 mmolu) v methanolu (130 ml) byly přidány dva ekvivalenty N-acetyl-L-leucinu (15,9 g, 91,5 mmolu) a vše bylo zahříváno dokud se pevné látky nerozpustily. Pak byl k tomuto roztoku přidán EtOAc (660 ml) a vše bylo ponecháno stát přes noc za laboratorní teploty. Rozpouštědlo bylo oddekantováno od vysrážené soli a odpařeno za sníženého tlaku, čímž bylo získáno 18,5 g soli piperazinu obohaceného v poměru 3,0 : 1,0 enantiomerem A ku B. Vysrážená sůl poskytla 12,3 g bezbarvé pevné látky s piperazinem obohaceným v poměru 1,0 : 7,1 enantiomerem A ku B.

Krok 2

Vysrážená sůl z kroku 1 byla rozpuštěna v 0,5 N NaOH (400 ml) a extrahována CH_2Cl_2 (4 x 150 ml). Organické vrstvy byly spojeny, vysušeny (MgSO_4) a odpařeny, čímž bylo získáno 3,8 g piperazinu ve formě volné báze. Dvojnásobnou rekrytalizací volné báze v hexanu (100 ml a 70 ml) bylo získáno 2,5 g piperazinu (98 % e.e. enantiomeru B) ve formě bezbarvých krystalů.

Krok 3

Sůl z rozpouštědla v kroku 1 byla rekrytalizována ve 350 ml EtOAc : methanol (5 : 1), čímž bylo získáno 15,3 g soli z rozpouštědla. Rekrytalizací této soli ve 250 ml EtOAc : methanol (5 : 1) bylo získáno 9,9 g soli z rozpouštědla, která je obohacena v poměru 5,5 : 1,0 enantiomerem piperazinu A ku B. Sůl byla přidána do 0,5 N NaOH (250 ml) a extrahována CH_2Cl_2 (3 x 100 ml). Organické vrstvy byly spojeny, vysušeny (MgSO_4) a odpařeny, čímž bylo získáno 2,8 g surové volné báze. Rekrytalizací z hexanu (65 ml) bylo získáno 1,0 g piperazinu (98 % e.e. enantiomeru A).

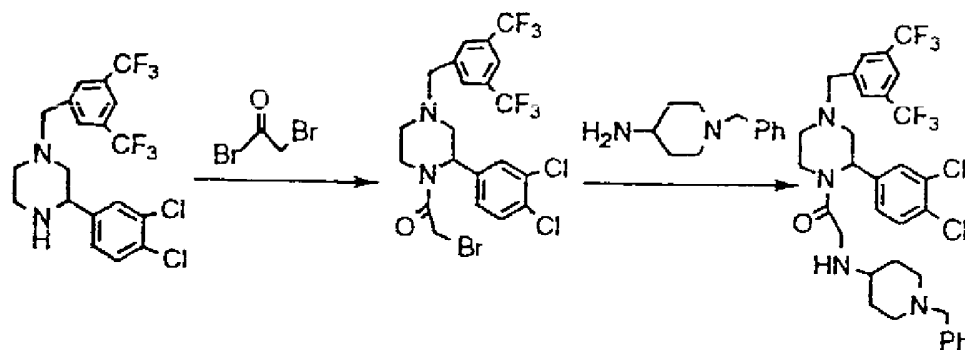
Analytický postup pro měření enantiomerní čistoty piperazinu.

Enantiomerní čistota piperazinu byla měřena chirální HPLC analýzou di-tert.-butoxykarbonylpiperazinového derivátu. Di-tert.-butoxykarbonylpiperazinový derivát byl připraven přidáním malého vzorku piperazinu (volná báze nebo sůl) (0,2 mg) k di-tert.-butyldikarbonátu (1 mg) a methanolu (0,5 ml) a vše bylo zahříváno na teplotu 80 °C po dobu 1 hodiny. Pokud je piperazinový vzorek sůl, přidává se také triethylamin (20 μl). Derivát byl analyzován HPLC pomocí kolony ChiralPak AD mobilní fází 95 : 5, hexan : isopropanol.

Příklad 6

Příprava

(+,-)-4-[(3,5-bis(trifluormethyl)fenyl)methyl]-2-(3,4-dichlorfenyl)-1-[[[1-(fenylmethyl)-4-piperidiny]amino]acetyl]-piperazinu



Stejným postupem, který byl popsán v první části příkladu 2 s tím rozdílem, že byl místo (+,-)-1-[(3,5-bis(trifluormethyl)fenyl)methyl]-3-fenylpiperazinu použit (+,-)-1-[(3,5-bis(trifluormethyl)fenyl)methyl]-3-(3,4-dichlorfenyl)piperazin (příklad 5), byl získán bromacetylový derivát ve výtěžku 78 % molárních ve formě pevné látky o teplotě tání 146 °C až 148 °C; FAB hmotnost $[M+1]^+$ ^{35}Cl 577,579.

Stejným postupem, který byl popsán v druhé části příkladu 2 byla po čištění flash chromatografií na flash silikagelu (70 g), mobilní fází 4% MeOH v CH_2Cl_2 vyjádřeno v procentech objemových, získána sloučenina uvedená vtitulu ve formě pevné látky (48 % molárních), teplota tání 53 °C až 55 °C; FAB hmotnost $[M+1]^+$ ^{35}Cl 687;

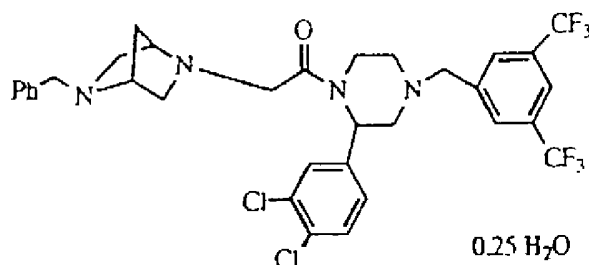
Nalezeno C, 56,98; H, 4,72; N, 8,13; Cl, 10,67; F, 16,30.

Vypočteno pro $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{Cl}_2\text{F}_6\text{O} \cdot 0,25 \text{ H}_2\text{O}$: C, 57,27; H, 5,03; N, 8,10; Cl, 10,25; F, 16,47.

Příklad 7

Stejným postupem jako v příkladu 2 s tím rozdílem, že místo (+,-)-1-[(3,5-bis(trifluormethyl)fenyl)methyl]-3-fenyl-

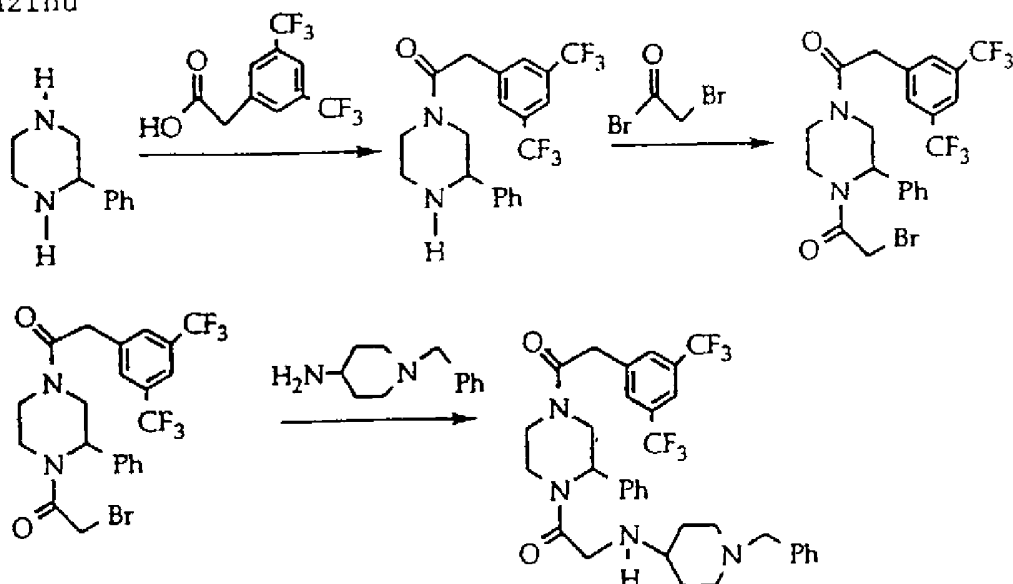
piperazinu byl použit (+, -)-1-[(3,5-bis(trifluormethyl)fenyl)-methyl]-3-(3,4-dichlorfenyl)piperazin (příklad 5) a místo 4-amino-1-benzylpiperidinu byl použit dihydrobromid (1S,4S)-2-benzyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]heptanu, byla získána následující sloučenina.



teplota tání 55 °C až 57 °C; FAB hmotnost [M+1]⁺ vztaženo na ³⁵Cl 685

Příklad 8

Příprava (+, -)-4-[(3,5-bis(trifluormethyl)fenyl)acetyl]-2-fenyl-1-[[[1-(fenylmethyl)-4-piperidinyl]amino]acetyl]-piperazinu



K ochlazenému CH₂Cl₂ (127 ml), který obsahoval 2-fenylpiperazin (příklad 1, 1,0 gramu, 6,164 mmolu) a N-hydroxybenzotriazol monohydrát (0,874 g, 6,472 mmolu), byl za teploty -20 °C pod dusíkovou atmosférou přidán Et₃N (0,9 ml, 6,472 mmolu) a N,N-dimethylaminopropylethylkarbodiimid (DEC).

Reakce byla udržována při teplotě $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu jedné hodiny a pak postupně přes noc ponechána ohřát na laboratorní teplotu. Po 20 hodinách míchání byla reakce ukončena a pak byl přidán CH_2Cl_2 (200 ml). Organický roztok byl promyt 5% NaHCO_3 vyjádřeno v procentech hmotnostních (100 ml) a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (100 ml, 3x), vysušen nad MgSO_4 , přefiltrován a odpařen za sníženého tlaku, čímž bylo získáno 2,5 g surového produktu. Produkt byl čištěn flash chromatografií na flash silikagelu (120 g), mobilní fází 3% MeOH (nasycený NH_3) v CH_2Cl_2 vyjádřeno v procentech objemových, čímž byla získána gumovitá pevná látka (2,08 g, 4,996 mmolu, 81 % molárních). Část této pevné látky (1,0 g) byla krystalizována z hexanu a charakterizována, čímž byla získána pevná látka, teplota tání $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $82\text{ }^{\circ}\text{C}$; FAB hmotnost $[\text{M}+1]^+$ 417,2;

Vypočteno pro $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ON}_2\text{F}_6$: C, 57,69; H, 4,36; N, 6,73; F, 27,38.

Nalezeno: C, 57,91; H, 4,55; N, 6,69; F, 27,61.

K roztoku uvedené sloučeniny (1,11 g, 2,642 mmolu) v suchém CH_2Cl_2 (22,2 ml) při teplotě $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ byl přidán diisopropylethylamin (0,483 ml, 2,774 mmolu) a pak byl po kapkách přidán bromacetyl bromid (0,246 ml, 2,774 mmolu). Po 7 hodinách míchání při teplotě $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ pod dusíkovou atmosférou, byl při teplotě $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ přidán další diisopropylethylamin (0,51 ml, 2,9 mmolu) a 4-amino-1-benzylpiperidin (0,605 ml, 2,9 mmolu). Reakční směs pak byla postupně ponechána ohřát na laboratorní teplotu. Po skončení reakce byla reakční směs naředěna CH_2Cl_2 (150 ml), promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (50 ml, 3x) a vysušena nad MgSO_4 . Po přefiltrování bylo za sníženého tlaku odpařeno rozpouštědlo, čímž byla získána světle žlutá pevná látka, která byla čištěna flash chromatografií na flash silikagelu (150 g), mobilní fází 5% MeOH (nasycený NH_3) v

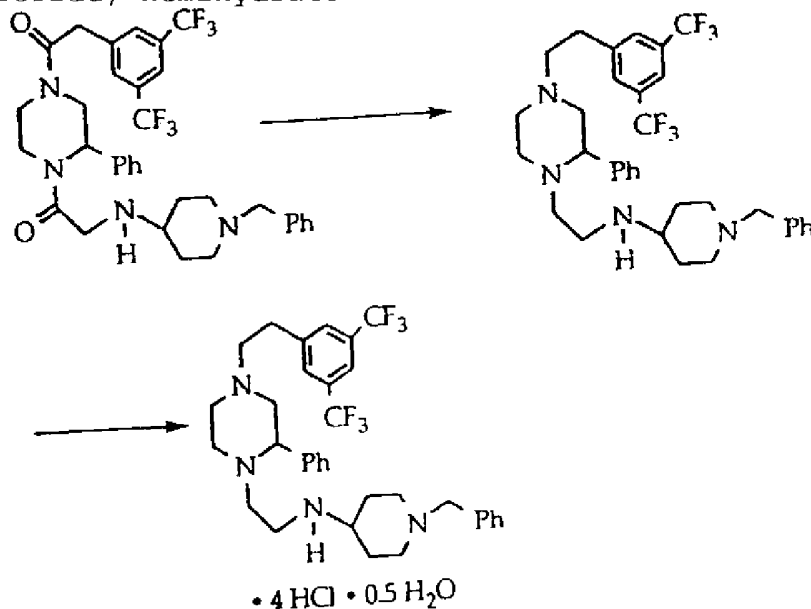
CH_2Cl_2 , vyjádřeno v procentech objemových, čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu ve formě bílé pevné látky (0,94 g, 1,453 mmolu, 55 % molárních), teplota tání 49 °C až 52 °C; FAB hmotnost $[\text{M}+1]^+$ 647,3;

Vypočteno pro $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{N}_4\text{F}_6$: C, 63,15; H, 5,16; N, 8,66; F, 17,62.

Nalezeno: C, 62,73; H, 5,77; N, 8,56; F, 17,68.

Příklad 9

Příprava (+, -)-4-[2-(3,5-bis(trifluormethyl)fenyl)ethyl]-2-fenyl-N-[1-(fenylmethyl)-4-piperidiny]-1-piperazinethanaminu, tetrahydrochloridu, hemihydrátu



K roztoku produktu z příkladu 16 (0,463 gramů, 0,72 mmolu) v suchém THF (21,6 ml) byl přidán 10 M roztok $\text{BH}_3 \cdot \text{S}(\text{CH}_3)_2$ (0,176 ml, 7,16 mmolu) za laboratorní teploty pod dusíkovou atmosférou. Roztok byl zahříván na teplotu 80 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 24 hodin. Po ochlazení na laboratorní teplotu byl pomalu přidán MeOH (5 ml), kterým se rozložil přebytek $\text{BH}_3 \cdot \text{S}(\text{CH}_3)_2$. Všechna rozpouštědla byla za sníženého tlaku odpařena a odparek byl rozpuštěn v absolutním EtOH (14,1 ml) a pak k němu byl přidán K_2CO_3 (0,22 g, 1,58 mmolu). Směs pak byla zahřívána na teplotu 80 °C po dobu 6,5 hodiny pod dusíkovou atmosférou. Po ochlazení byl K_2CO_3 odfiltrován a EtOH

byl odpařen, čímž byl získán odparek, který byl opět rozpuštěn v EtOAc (150 ml) a promyt nasyceným roztokem chloridu sodného (50 ml, 2x). Organický roztok byl vysušen nad MgSO_4 , přefiltrován a odpařen za sníženého tlaku, čímž byla získána pevná látka (0,42 g), která byla čistěna flash chromatografií na flash silikagelu (80 g), mobilní fází 4% MeOH (nasycený NH_3) v CH_2Cl_2 , vyjádřeno v procentech objemových, čímž byla získána bílá pevná látka (0,14 g, 0,227 mmolu, 49 % molárních).

Uvedený materiál (0,14 g, 0,227 mmolu) byl nechán reagovat s CH_2Cl_2 (6,8 ml) a 2,3 M HCl-EtOH (0,592 ml, 1,362 mmolu). Po 10 minutách míchání za laboratorní teploty byl roztok odpařen za velmi nízkého tlaku, čímž byla získána bílá pevná látka, teplota tání 182 °C až 190 °C; HR MS $[\text{M}+1]^+$, vypočteno pro $\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{N}_4\text{F}_6$, 619,3235, nalezeno, 619,3222.

Vypočteno pro $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{F}_6 \cdot 4 \text{HCl} \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$, C, 52,79; H, 5,86; N, 7,24; F, 14,73; Cl, 18,33.

Nalezeno: C, 52,58; H, 6,10; N, 7,21; F, 14,77; Cl, 16,71.

Příklad 10

Příprava (+, -)-2-fenyl-[[[(1-fenylmethyl)-4-piperidiny]-amino]acetyl]-4-[(3,4,5-trimethoxyfenyl)acetyl]piperazinu, hemihydrátu

Stejným postupem jaký je popsán v příkladu 8 s tím rozdílem, že místo 3,5-bis(trifluormethyl)fenyloctové kyseliny byla použita 3,4,5-trimethoxyfenyloctová kyselina, byla připravena sloučenina uvedená v titulu ve formě pevné látky o teplotě tání 53 °C až 56 °C, HR MS $[\text{M}+1]^+$, vypočteno pro $\text{C}_{35}\text{H}_{45}\text{N}_4\text{O}_5$, 601,3390, nalezeno, 601,3393.

Vypočteno pro $\text{C}_{35}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_5 \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$, C, 68,94; H, 7,43; N, 9,19.

Nalezeno: C, 69,21; H, 7,53; N, 9,22.

Příklad 11

Příprava (+,-)-2-fenyl-N-[1-(fenylmethyl)-4-piperidiny]-4-[2-(3,4,5-trimethoxyfenyl)ethyl]-1-piperazinethanaminu, tetrahydrochloridu, monohydrátu

Přesně stejným postupem jaký je popsán v příkladu 9 s tím rozdílem, že místo produktu příkladu 8 byl použit produkt příkladu 10, byla připravena sloučenina uvedená v titulu ve formě pevné látky o teplotě tání 167 °C (vlhká, nemá ostrou teplotu tání); HR MS $[M+1]^+$, vypočteno pro $C_{35}H_{49}N_4O_3$, 573,3805, nalezeno, 573,3810.

Vypočteno pro $C_{35}H_{49}N_4O_3 \cdot 4 HCl \cdot H_2O$, C, 57,07; H, 7,39; N, 7,61; Cl, 19,25.

Nalezeno: C, 57,16; H, 7,88; N, 7,64; Cl, 18,71.

Příklad 12

Příprava (+,-)-4-[2-[3,5-bis(trifluormethyl)fenyl]ethyl]-2-fenyl-1-[[[1-(fenylmethyl)-4-piperidiny]amino]acetyl]-piperazinu, trihydrochloridu

Způsobem analogickým k redukčnímu procesu popsanému v první části příkladu 9 s tím, že jako výchozí látka byl použit (+,-)-[[3,5-bis(trifluormethyl)fenyl]acetyl]-3-fenylpiperazin (popsaný v první části příkladu 8), byl připraven (+,-)-4-[2-[bis(trifluormethyl)fenyl]ethyl]-2-fenylpiperazin ve formě pevné látky po čištění flash chromatografií, teplota tání 193 °C až 195 °C, FAB hmotnost $[M+1]^+$ 403,3. Tento materiál (0,38 g, 0,94 mmol) byl převeden na bromacetylový derivát stejným postupem jaký je popsán v druhém kroku příkladu 8. Po skončení reakce byl materiál bez izolace alkylován 4-amino-1-benzylpiperidinem stejným postupem, který je popsán v třetím kroku příkladu 16. Sloučenina uvedená v titulu byla získána ve formě pevné látky flash chromatografií a pak převedena na HCl sůl působením roztoku HCl/MeOH; teplota

tání 214 °C až 216 °C; HR MS $[M+1]^+$, vypočteno pro $C_{34}H_{39}N_4OF_6$, 633,3028, nalezeno, 633,3034.

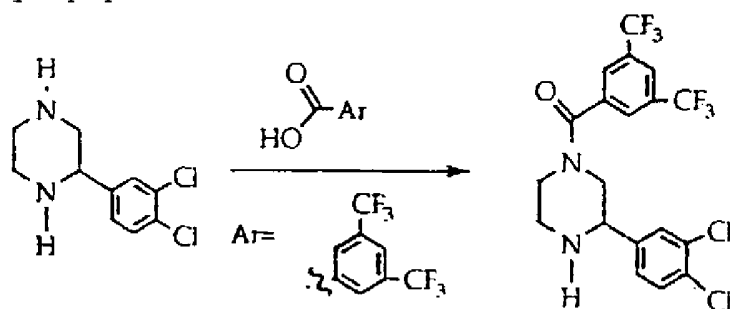
Příklad 13

Příprava (+,-)-2-fenyl-1-[[[1-(fenylmethyl)-4-piperidinyl]-amino]acetyl]-4-[2-(3,4,5-trimethoxyfenyl)ethyl]piperazinu

Způsobem analogickým k redukčnímu procesu popsanému v první části příkladu 9 s tím, že jako výchozí látka byl použit (+,-)-3-fenyl-1-[(3,4,5-trimethoxyfenyl)acetyl]piperazin, byl připraven redukovaný produkt (+,-)-2-fenyl-4-[[2-(3,4,5-trimethoxy)fenyl]ethyl]piperazin ve formě pevné látky po čištění flash chromatografií, teplota tání 160 °C až 162 °C, FAB hmotnost $[M+1]^+$ 357,4. Tento materiál (0,53 g, 1,48 mmolu) byl převeden na bromacetylový derivát stejným postupem jaký je popsán v druhém kroku příkladu 8. Po skončení reakce byl materiál bez izolace alkylován in situ 4-amino-1-benzylpiperidinem stejným postupem, který je popsán v třetím kroku příkladu 16. Sloučenina uvedená v titulu byla získána a čištěna flash chromatografií.

Příklad 14

Příprava (+,-)-[3,5-bis(trifluormethyl)benzoyl]-3-(3,4-dichlorfenyl)piperazinu



K ochlazenému roztoku CH_2Cl_2 (103 ml) obsahujícímu 2-(3,4-dichlorfenyl)piperazin (1,15 gramu, 5,0 mmolu), 3,5-bis(trifluormethyl)benzoovou kyselinu (1,34 g, 5,09 mmolu)

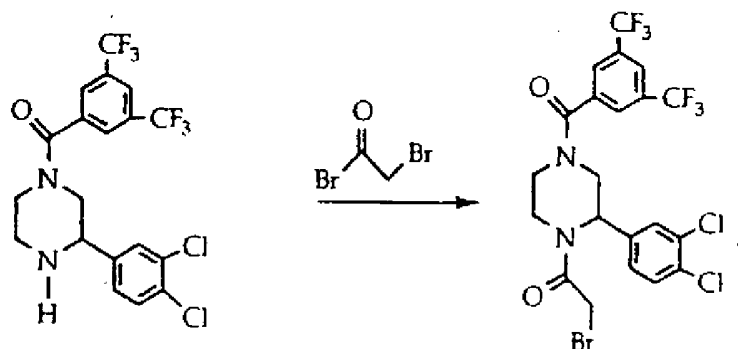
a N-hydroxybenzotriazol monohydrát (0,688 g, 5,09 mmolu) byl za teploty -20°C přidán Et_3N (0,711 ml, 5,09 mmolu) a N,N-dimethylaminopropylethylkarbodiimid (DEC) (0,967 g, 5,09 mmolu) pod dusíkovou atmosférou. Reakce byla udržována po dobu jedné hodiny při teplotě -20°C a pak byla přes noc postupně ponechána ohrát na laboratorní teplotu. Po 20 hodinách míchání byla reakce ukončena a byl přidán CH_2Cl_2 (200 ml). Organický roztok byl promyt 5% NaHCO_3 (80 ml) a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (80 ml, 2x), vysušen nad MgSO_4 , přefiltrován a odpařen za sníženého tlaku, čímž bylo získáno 2,1 g surového produktu. Produkt byl čištěn flash chromatografií na flash silikagelu (120 g), mobilní fází 2% MeOH (nasycený NH_3) v CH_2Cl_2 , vyjádřeno v procentech objemových, čímž byla získána pěnovitá pevná látka (1,25 g, 2,65 mmolu, 53 % molárních); teplota tání 50°C až 53°C ; FAB hmotnost $[\text{M}+1]^+ {}^{35}\text{Cl}$ 470,9.

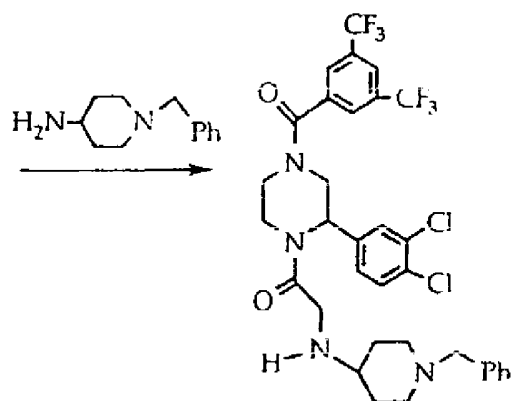
Vypočteno pro $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ON}_2\text{F}_6\text{Cl}_2$, C, 48,42; H, 2,99; N, 5,94; F, 24,19; Cl, 15,05.

Nalezeno: C, 48,57; H, 2,90; N, 5,94; F, 23,90; Cl, 15,03.

Příklad 15

Příprava (+, -)-4-[3,5-bis(trifluormethyl)benzoyl]-2-(3,4-dichlorfenyl)-1-[[[1-(fenylmethyl)-4-piperidiny]amino]acetyl]-piperazinu





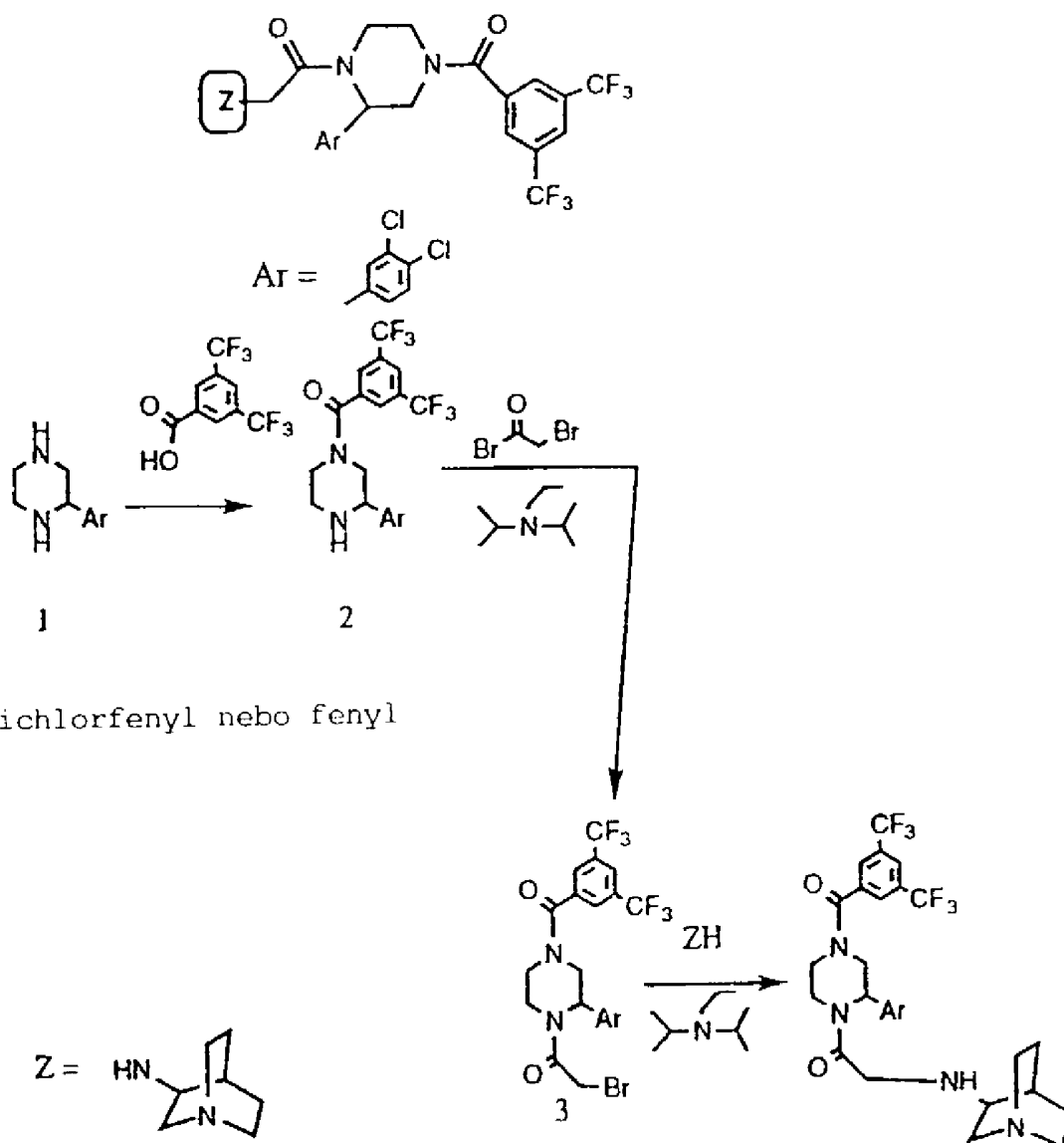
K roztoku (+, -)-[3,5-bis(trifluormethyl)benzoyl]-3-(3,4-dichlorfenyl)piperazinu (0,6 g, 1,274 mmolu) v suchém CH_2Cl_2 (12,0 ml) byl při teplotě -78°C přidán diisopropylethylamin (0,266 ml, 1,53 mmolu) a pak byl po kapkách přidán bromacetyl bromid (0,124 ml, 1,40 mmolu). Po 3,5 hodinách míchání za teploty -78°C pod dusíkovou atmosférou byl přidán další diisopropylethylamin (0,234 ml, 1,342 mmolu) a 4-amino-1-benzylpiperidin (0,279 ml, 1,342 mmolu). Reakce byla postupně ponechána přes noc ohřát na laboratorní teplotu. Po skončení reakce byla reakce zředěna CH_2Cl_2 (200 ml) a organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (80 ml, 3x) a vysušena nad MgSO_4 . Po přefiltrování bylo za sníženého tlaku odpařeno rozpouštědlo, čímž byla získána světle žlutá pevná látka, která byla čištěna flash kolonovou chromatografií na flash silikagelu (150 g) mobilní fází 5 % objemových MeOH (nasyceného NH_3) v CH_2Cl_2 vyjádřeno v procentech objemových, čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu ve formě bílé pevné látky (0,55 g, 1,274 mmolu, 62 % molárních), teplota tání 66°C až 69°C ; FAB hmotnost $[\text{M}+1]^+ {}^{35}\text{Cl}$ 701;

Vypočteno pro $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{N}_4\text{F}_6\text{Cl}_2$, C, 56,50; H, 4,60; N, 7,99; F, 16,25; Cl, 10,11.

Nalezeno C, 56,57; H, 4,66; N, 7,94; F, 16,07; Cl, 9,90.

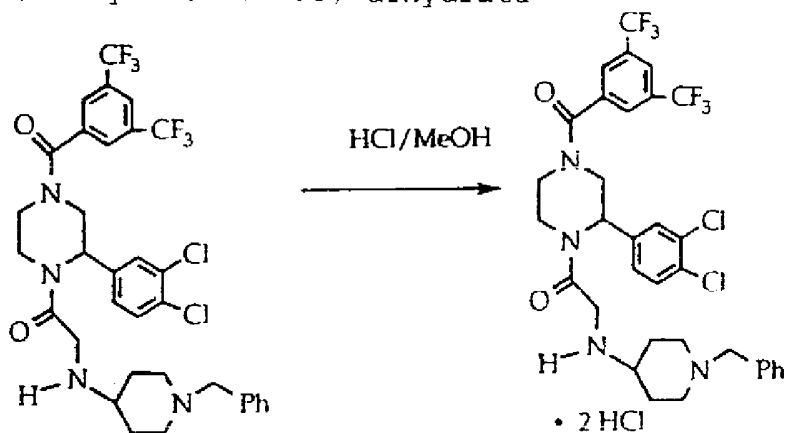
Příklad 16

Použitím způsobů popsaných v příkladu 14 a příkladu 15 s tím, že byla použita vhodná aminová činidla a s využitím způsobů paralelní syntézy, byly získány následující sloučeniny.



Příklad 17

Příprava (+)-4-[3,5-bis(trifluormethyl)benzoyl]-2-(3,4-dichlorfenyl)-1-[[[1-(fenylmethyl)-4-piperidinyl]amino]acetyl]-piperazinu, dihydrochloridu, dihydrátu



Sloučenina z příkladu 15 (100 mg) byla dělena na koloně Chiral Pak AD (5 x 50 cm), mobilní fází hexan : isopropanol (80 : 20). První frakce byla odpařena, čímž se získalo 37 mg enantiomeru A, který byl převeden na hydrochlorid tak, že byl rozpuštěn v MeOH a byly k němu přidány tři ekvivalenty bezvodého HCl/MeOH, který byl ponechán působit na výchozí látku po dobu 20 minut. Po odpaření rozpouštědla byla získána bílá pevná látka, teplota tání 205 °C až 220 °C; $[\alpha]_D^{25} = +21,1$ (MeOH); FAB hmotnost $[M+1]^+$ ^{35}Cl 701.

Vypočteno pro $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{N}_4\text{F}_6\text{Cl}_2 \cdot 2 \text{HCl} \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, C, 48,90; H, 4,73; N, 6,91; F, 14,06; Cl, 17,49.

Nalezeno C, 49,34; H, 4,84; N, 6,82.

HR hmotnost: vypočteno pro $[M+1]^+$ $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{O}_2\text{N}_4\text{F}_6\text{Cl}_2$ 701,1885, nalezeno 701,1879.

Příklad 18

Příprava (-)-4-[3,5-bis(trifluormethyl)benzoyl]-2-(3,4-dichlorfenyl)-1-[[[1-(fenylmethyl)-4-piperidinyl]amino]acetyl]-piperazinu, dihydrochloridu, dihydrátu

Sloučenina z příkladu 15 (100 mg) byla dělena na koloně Chiral Pak AD (5 x 50 cm), mobilní fází hexan : isopropanol

(80 : 20). Druhá frakce byla odpařena, čímž se získalo 45 mg enantiomeru B, který byl převeden na hydrochlorid tak, že byl rozpuštěn v MeOH a byly k němu přidány tři ekvivalenty bezvodého HCl/MeOH, který byl ponechán působit na výchozí látku po dobu 20 minut. Po odpaření rozpouštědla byla získána bílá pevná látka, teplota tání vyšší než 258 °C; $[\alpha]_D^{25} = -18,5$ (MeOH); FAB hmotnost $[M+1]^+ ^{35}\text{Cl}$ 701.

Vypočteno pro $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{N}_4\text{F}_6\text{Cl}_2 \cdot 2 \text{HCl} \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, C, 48,90; H, 4,73; N, 6,91; F, 14,06; Cl, 17,49.

Nalezeno C, 48,88; H, 4,83; N, 6,71.

HR hmotnost: vypočteno pro $[M+1]^+ \text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{N}_4\text{F}_6\text{Cl}_2$ 701,1885, nalezeno 701,1885.

Příklad 19

Příprava (+,-)-2-(3,4-dichlorfenyl)-1-[[[(1-fenylmethyl)-4-piperidinyl]amino]acetyl]-4-(3,4,5-trimethoxybenzoyl)-piperazinu

Stejným postupem jaký je popsán v příkladu 14 a příkladu 15 s tím rozdílem, že místo 3,5-bis(trifluormethyl)benzoové kyseliny byla ve spojovací reakci použita 3,4,5-trimethoxybenzoová kyselina, byla připravena sloučenina uvedená v titulu ve výtěžku 60 % molárních, teplota tání 67 °C až 70 °C, FAB hmotnost $[M+1]^+ ^{35}\text{Cl}$ 655.

Vypočteno pro $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{N}_4\text{Cl}_2$, C, 62,29; H, 6,15; N, 8,54; Cl, 10,81.

Nalezeno: C, 61,87; H, 6,15; N, 8,46; Cl, 10,62.

Příklad 20

Příprava (+,-)-2-(3,4-dichlorfenyl)-4-[3-(1-methylethoxy)-benzoyl]-1-[[[(1-fenylmethyl)-4-piperidinyl]amino]acetyl]-piperazinu

Stejným postupem jaký je popsán v příkladu 14 a příkladu 15 s tím rozdílem, že místo 3,5-bis(trifluormethyl)benzoové

kyseliny byla ve spojovací reakci použita 3-(1-methylethoxy)benzoová kyselina, byla připravena sloučenina uvedená v titulu ve výtěžku 49,5 % molárních, teplota tání 58 °C až 61 °C, FAB hmotnost $[M+1]^+ ^{35}\text{Cl}$ 623,3.

Vypočteno pro $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{N}_4\text{Cl}_2 \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$, C, 64,55; H, 6,53; N, 8,86; Cl, 11,20.

Nalezeno: C, 64,55; H, 6,64; N, 8,92; Cl, 11,26.

Příklad 21

Příprava (+,-)-2-(3,4-dichlorfenyl)-4-[2-methoxybenzoyl]-1-[[[(1-fenyl-methyl)-4-piperidiny]amino]acetyl]piperazinu

Stejným postupem jaký je popsán v příkladu 14 a příkladu 15 s tím rozdílem, že místo 3,5-bis(trifluormethyl)benzoové kyseliny byla ve spojovací reakci použita 2-methoxybenzoová kyselina, byla připravena sloučenina uvedená v titulu ve výtěžku 42,0 % molárních, teplota tání 71 °C až 73 °C, FAB hmotnost $[M+1]^+ ^{35}\text{Cl}$ 595,2.

Příklad 22

Příprava (+,-)-4-[3,5-bis(trifluormethyl)benzoyl]-2-(3,4-dichlorfenyl)-1-[[[(5-fenylmethyl)-2,5 diazabicyklo[2.2.1]-heptan-2-yl]acetyl]piperazinu

Stejným postupem jaký je popsán v příkladu 14 a příkladu 15 s tím rozdílem, že místo 1-amino-4-benzylpiperidinu byl jako alkylační činidlo použit 5-fenylmethyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]heptan, byla připravena sloučenina uvedená v titulu ve výtěžku 75 % molárních, teplota tání 75 °C až 77 °C, FAB hmotnost $[M+1]^+ ^{35}\text{Cl}$ 699,2.

Vypočteno pro $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{N}_4\text{F}_6\text{Cl}_2$, C, 56,66; H, 4,32; N, 8,01; Cl, 10,14; F, 16,30.

Nalezeno: C, 56,55; H, 4,41; N, 7,95; Cl, 9,93; F, 16,53.

Příklad 23

Příprava (+,-)-4-[3,5-bis(trifluormethyl)fenyl]acetyl]-2-fenyl-1-[[[1-(fenylmethyl)-4-piperidiny]amino]acetyl]-piperazinu

Stejným postupem jaký je popsán v příkladu 14 a příkladu 15 s tím rozdílem, že místo 2-(3,4-dichlorfenyl)piperazinu byl použit 2-fenylpiperazin a místo 3,5-bis(trifluormethyl)-benzoové kyseliny byla ve spojovací reakci použita 3,5-bis(trifluormethyl)fenyloctová kyselina, byla připravena sloučenina uvedená v titulu ve výtěžku 55 % molárních, teplota tání 49 °C až 52 °C, FAB hmotnost $[M+1]^+$ ^{35}Cl 647,3.

Vypočteno pro $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{N}_4\text{F}_6$, C, 63,15; H, 5,61; N, 8,66; F 17,62.

Nalezeno: C, 62,73; H, 5,77; N, 8,59; F, 17,68.

Příklad 24

Příprava (+,-)-2-fenyl-1-[[[1-(fenylmethyl)-4-piperidiny]amino]acetyl]-4-[3,4,5-trimethoxyfenyl]acetyl]piperazinu

Stejným postupem jaký je popsán v příkladu 14 a příkladu 15 s tím rozdílem, že místo 2-(3,4-dichlorfenyl)piperazinu byl použit 2-fenylpiperazin a místo 3,5-bis(trifluormethyl)-benzoové kyseliny byla ve spojovací reakci použita 3,4,5-trimethoxyfenyloctová kyselina, byla připravena sloučenina uvedená v titulu ve formě pevné látky, teplota tání 53 °C až 56 °C, HR FAB $[M+1]^+$ vypočteno pro $\text{C}_{35}\text{H}_{45}\text{N}_4\text{O}_5$, 601,3390; nalezeno 601,3393.

Vypočteno pro $\text{C}_{35}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$, C, 68,94; H, 7,43; N, 9,19.

Nalezeno: C, 69,21; H, 7,53; N, 9,22.

Příklad 25

Příprava (+, -)-4-[3,5-bis(trifluormethyl)benzoyl]-2-fenyl-1-[[[1-(fenylmethyl)-4-piperidiny]amino]acetyl]piperazinu

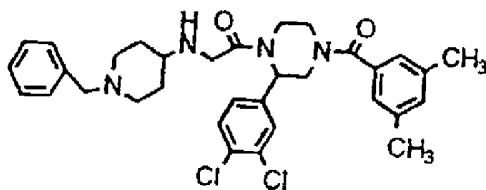
Stejným postupem jaký je popsán v příkladu 14 a příkladu 15 s tím rozdílem, že místo 2-(3,4-dichlorfenyl)piperazinu byl použit 2-fenylpiperazin, byla připravena sloučenina uvedená v titulu ve výtěžku 71 % molárních ve formě pevné látky, teplota tání 65 °C až 67 °C, FAB hmotnost $[M+1]^+ ^{35}\text{Cl}$ 633,4.

Vypočteno pro $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_2\text{F}_6 \cdot 0,25 \text{ H}_2\text{O}$, C, 62,16; H, 5,46; N, 8,80; F, 17, 89.

Nalezeno: C, 62,00; H, 5,65; N, 8,78; F, 18,08.

Příklad 26

Příprava (+, -)-4-(3,5-dimethylbenzoyl)-2-(3,4-dichlorfenyl)-1-[[[1-(fenylmethyl)-4-piperidiny]amino]acetyl]piperazinu



Použitím způsobů popsanych v příkladu 14 a příkladu 15 s tím rozdílem, že byla místo 3,5-bis(trifluormethyl)benzoové kyseliny použita 3,5-dimethylbenzoová kyselina, byla získána sloučenina uvedená v titulu ve formě pevné látky o teplotě tání 69 °C až 70 °C; FAB hmotnost $[M+1]^+ ^{35}\text{Cl}$ 593,1; Vypočteno pro $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_2\text{Cl}_2$: C, 66,77; H, 6,45; N, 9,44; Cl, 11,94. Nalezeno: C, 66,64; H, 6,74; N, 9,48; Cl, 11,89.

Tato racemická sloučenina byla rozštěpena na enantiomery A a B způsoby popsány v příkladu 17 a příkladu 18.

Enantiomer A teplota tání 64 °C až 66 °C; $[\alpha]_D^{25} = +26,3$

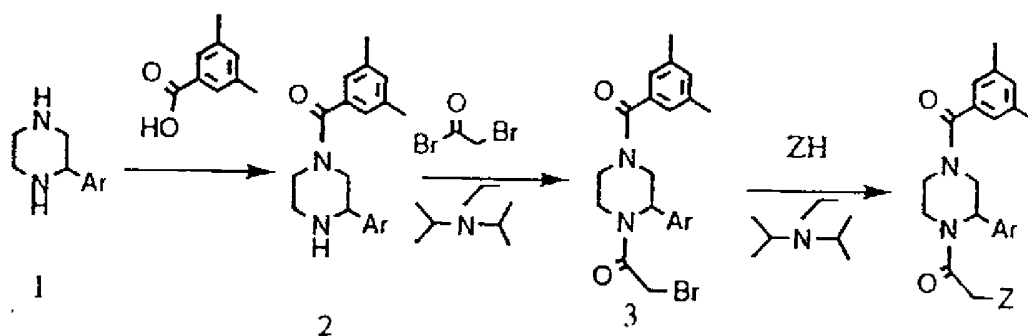
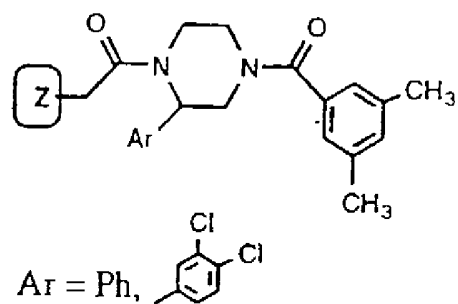
FAB hmotnost $[M+1]^+ ^{35}\text{Cl}$ 593,3;

Enantiomer B teplota tání 64 °C až 66 °C; $[\alpha]_D^{25} = -34,8$

FAB hmotnost $[M+1]^+ ^{35}\text{Cl}$ 593,3;

Příklad 27

Použitím způsobů popsaných v příkladu 14, příkladu 15, příkladu 16 a příkladu 26 s tím rozdílem, že byl použit vhodný amin, byly získány následující sloučeniny.



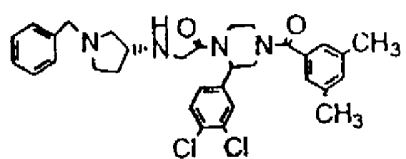
Ar = 3,4-dichlorofenyl nebo fenyl

čištěno v tomto stupni

FAB hmotnost $[M+1]^+ \text{ } ^{35}\text{Cl}$

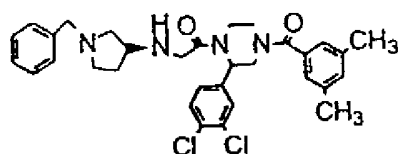
teplota

tání °C



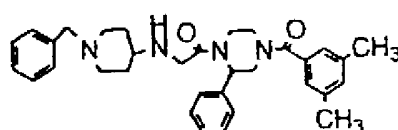
579.3

60-62



579.3

60-62

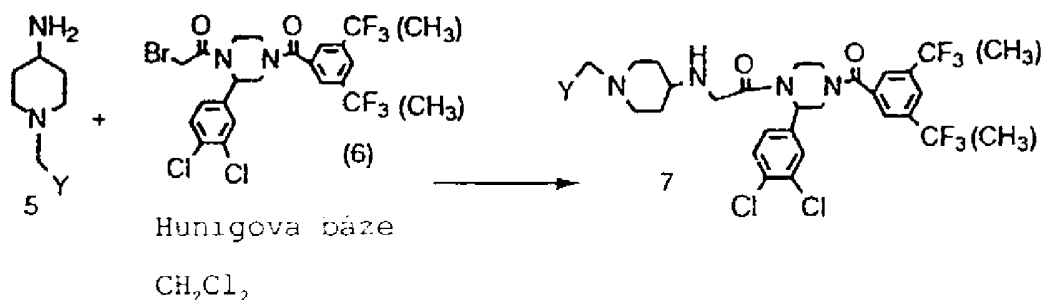
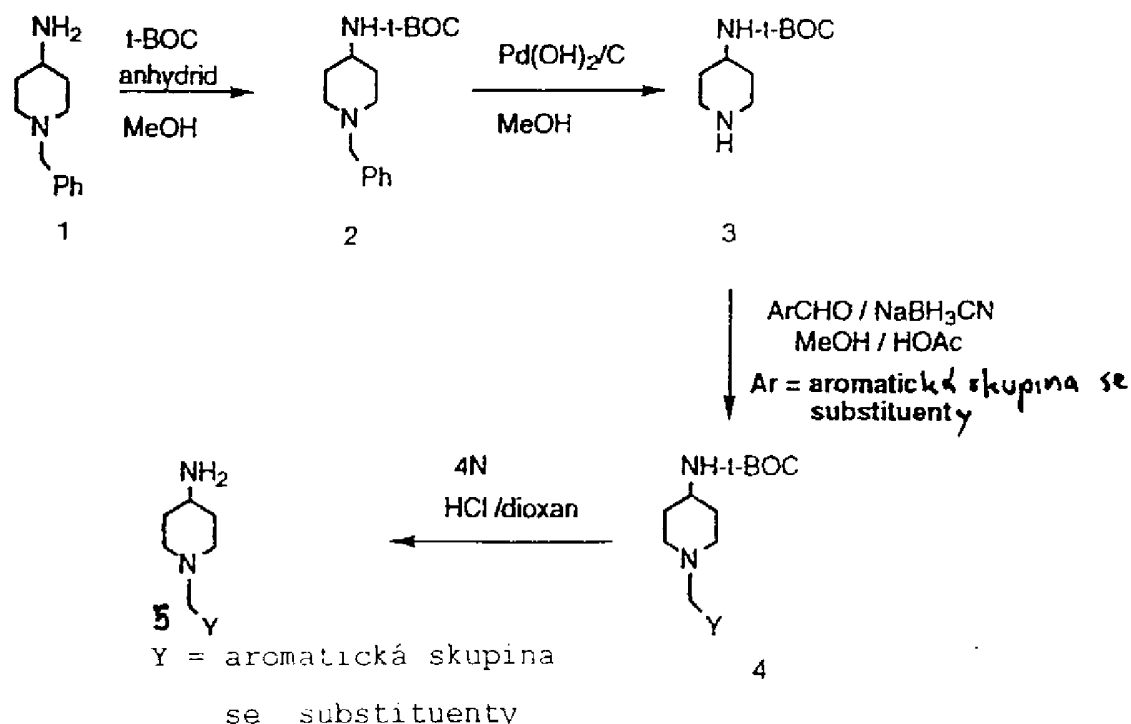


HRMS
vypočteno 525.3229
nalezeno 525.3230

Příklad 28

Příprava (+, -)-2-(3,4-dichlorfenyl)-4-(3,5-dimethylbenzoyl)-
1-[[[(1-(2-furanylmethyl)-4-piperidinyl)amino]acetyl]-
piperazinu

Obecný způsob syntézy



K roztoku 4-amino-1-benzylpiperidinu (9,5, 50 mmolů) v methanolu (150 ml) byl za teploty -10°C přidán roztok di-*t*-butyldikarbonátu (10,9 g, 50 mmolů) v methanolu (60 ml). Směs byla postupně přes noc ponechána ohřát na laboratorní teplotu. Po skončení reakce bylo odpařeno rozpouštědlo, čímž byla získána bílá pevná látka (2) FAB hmotnost $[M+1]^+ {}^{35}\text{Cl}$ 291,3.

Sloučenina (2) (11,6 g, 40 mmolů) byla rozpuštěna v methanolu (140 ml). K tomuto roztoku byl přidán $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (20%) na uhlí (2,4 g) a reakční směs byla hydrogenolýzována při 324,065 kPa. Po skončení reakce byl katalyzátor odfiltrován.

Filtrát byl odpařen, čímž byla ve formě pevné látky získána sloučenina 3 (8 g, 40 mmolů).

Směs sloučeniny 3 (0,7 g, 35 mmolů) a 2-furaldehydu v MeOH (10 ml) byla míchána po dobu 10 minut za laboratorní teploty. Pak byl přidán NaBH_3CN (0,5 g, 8 mmolů) a kyselina octová (1 ml). Směs byla míchána přes noc za laboratorní teploty pod dusíkovou atmosférou. Po skončení reakce byl přidán CH_2Cl_2 (50 ml) a směs byla promyta nasyceným roztokem NaHCO_3 (30 ml) a nasyceným roztokem chloridu sodného (30 ml, 2x). Organická vrstva byla po vysušení MgSO_4 odpařena na surovou tmavou pevnou látku (Y je 2-furanylmethyl), která byla dále použita bez dalšího čištění. Sloučenina 4 byla rozpuštěna v suchém CH_2Cl_2 (2 ml) a byl k ní přidán 4 N roztok HCl v dioxanu (5 ml). Po 2 hodinách míchání za laboratorní teploty byla rozpouštědla a přebytek HCl odpařena. Tím byla získána sloučenina 5 ve formě téměř bílé pevné látky (0,65 g) jako sůl s HCl .

Sloučenina 5 byla převedena in situ na volnou bázi pomocí Hunigovy báze a pak zreagována s bromacetylovým klíčovým meziproduktem (6) v uvedeném schématu, čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu analogická ke sloučenině získané postupem popsáním v příkladu 15.

Teplota tání $65\text{ }^\circ\text{C}$ až $67\text{ }^\circ\text{C}$; FAB hmotnost $[\text{M}+1]^+ \text{ }^{35}\text{Cl}$ 583.

Příklad 29

Stejnými způsoby jako v příkladu 28 a příkladu 15 byly získány následující sloučeniny.

FAB a/nebo CI hmotnost $[M+1]^+ \text{ } ^{35}\text{Cl}$	teplota tání $^{\circ}\text{C}$
	609.1 97-100
	599.4 72-74
	599.4 68-70
	583.1 64-66
	583.1 65-67

Příklad 30

Příprava (+, -)-1-[[[1-[[[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-4-piperidinyl]amino]acetyl]-2-(3,4-dichlorfenyl)-4-(3,5-dimethylbenzoyl)piperazinu

Stejným způsobem jako v příkladu 28 byla sloučenina (3) (0,69 g, 3 mmoly) z příkladu 28 smíchána s 4-(chlormethyl)-bifenylem (0,61 g, 3 mmoly) ($\text{Y} = \text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_6\text{H}_5$), Hunigovou bází (0,43 g, 3 mmoly) v CH_2Cl_2 (10 ml) a vzniklá reakční směs byla míchána po dobu dvou dnů za laboratorní teploty. Po skončení reakce byla reakční směs naředěna CH_2Cl_2 (50 ml) a promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (930 ml, 2x).

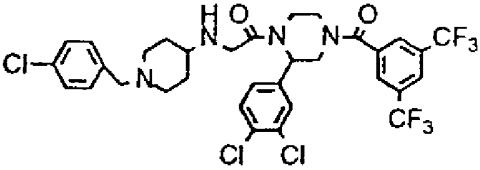
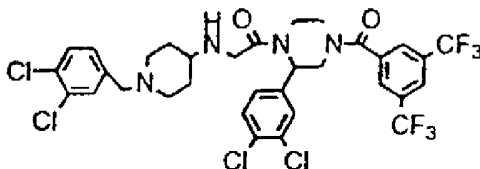
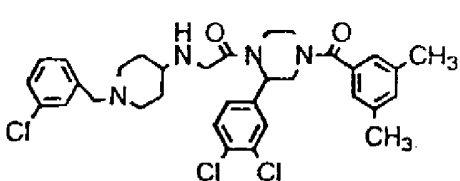
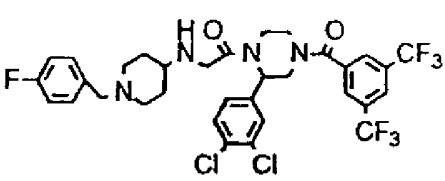
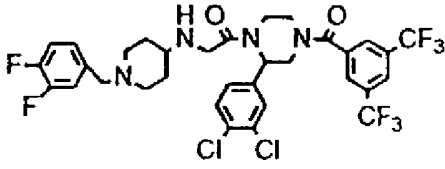
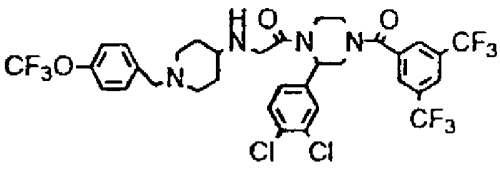
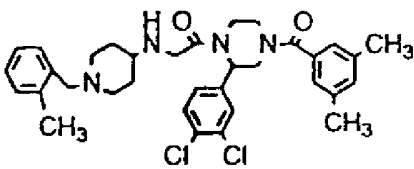
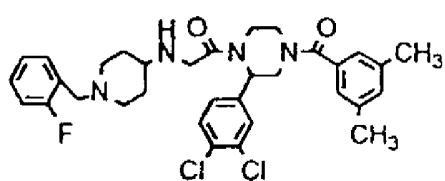
Vrstva CH_2Cl_2 byla vysušena nad MgSO_4 , přefiltrována a odpařena na bílou pevnou látku (1 g). Surový produkt byl čištěn flash kolonovou chromatografií na flash silikagelu mobilní fází 2 % objemových $\text{NH}_4\text{OH-MeOH}$ v CH_2Cl_2 , čímž byla získána sloučenina 4 ($\text{Y} = \text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_6\text{H}_5$) jako v příkladu 39 ve formě bílé pevné látky (0,7 g, 64 % molárních).

Další dvě reakce vedoucí k syntéze sloučeniny uvedené v titulu jsou stejné jako v příkladu 28. FAB hmotnost $[\text{M}+1]^+ {}^{35}\text{Cl}$ 669; teplota tání 87°C až 89°C .

Příklad 31

Stejnými způsoby jako v příkladu 16, příkladu 28 a příkladu 30 byly získány následující sloučeniny.

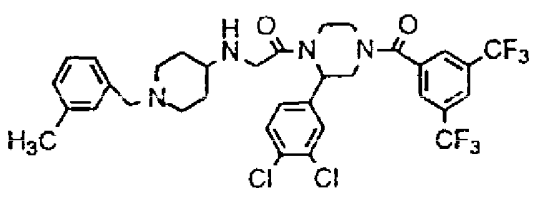
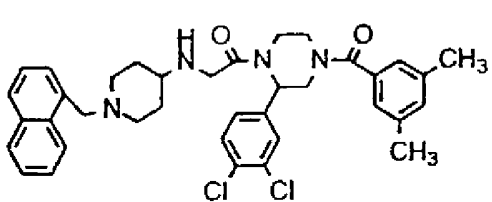
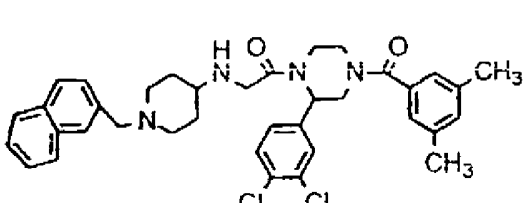
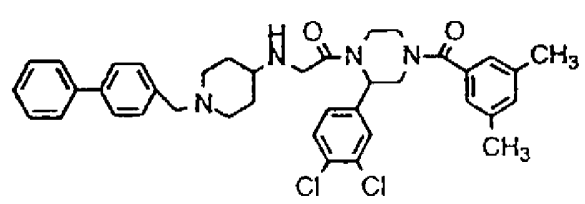
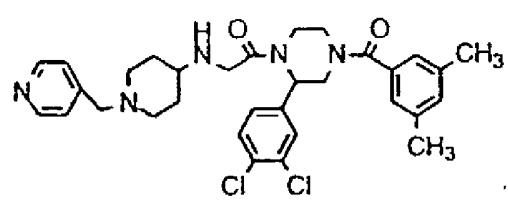
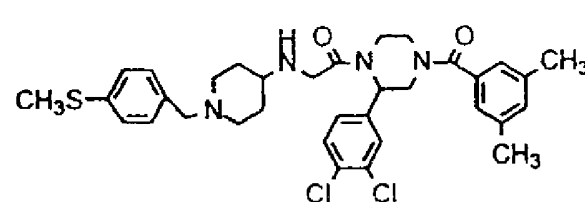
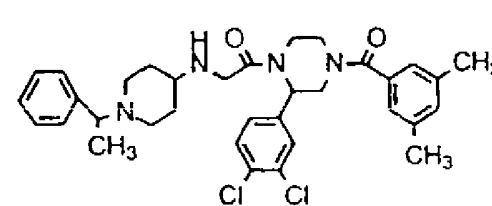
FAB a/nebo CI hmotnost $[M+1]^+ ^{35}\text{Cl}$ teplota
tání

	735.1	71-73
	770.9	73-75
	627.2	68-70
	719.0	70-72
	737.1	71-73
	785.0	70-72
	607.2	73-75
	611.0	67-69

FAB a/nebo CI hmotnost $[M+1]^+ {}^{35}\text{Cl}$

teplota

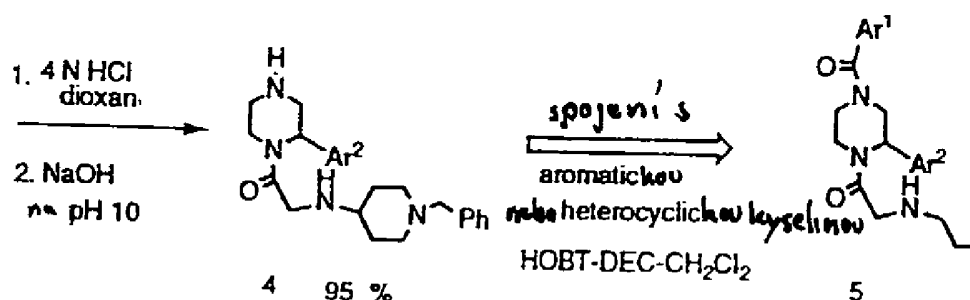
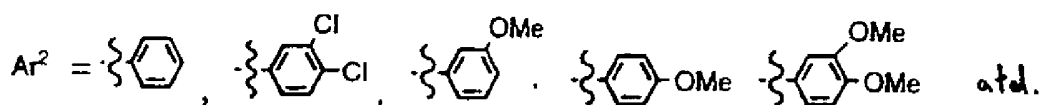
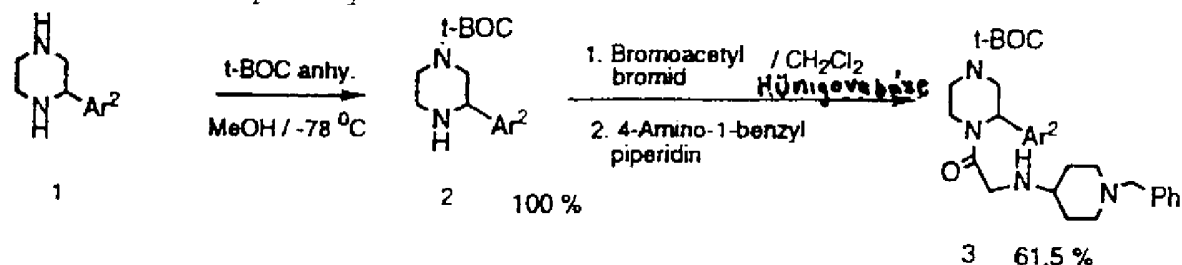
tání °C

	715.0	69-71
	643.2	89-91
	643	83-85
	669.0	87-89
	594.2	75-76
	639	72-74
	607.1	72-74

Příklad 32

Příprava (+,-)-2-(3,4-dichlorfenyl)-4-[(4-fluor-1-naftalen-yl)karbonyl]-1-[[[1-(fenylmethyl)-4-piperidiny]amino]acetyl]-piperazinu

Obecné způsoby



K ochlazenému roztoku 2-(3,4-dichlorfenyl)piperazinu (1; $\text{Ar}^2 = 3,4\text{-dichlorfenyl}$) (20 g, 86,53 mmolu) v MeOH (900 ml) za teploty -78°C byl po kapkách během 3 h pod dusíkovou atmosférou přidán roztok t.-BOC anhydridu (19,47 g, 86,53 mmolu) v MeOH (263 ml). Roztok byl postupně nechán ohřát na laboratorní teplotu. Po skončení reakce bylo rozpouštědlo odpařeno a odparek byl sušen za velmi nízkého tlaku přes noc, čímž byla získána sloučenina 2 ve formě bílé pevné látky. (28 g) ($\text{Ar}^2 = 3,4\text{-dichlorfenyl}$) FAB hmotnost $[\text{M}+1]^+ {}^{35}\text{Cl}$ 331,2.

K roztoku sloučeniny 2 (23,8 g, 71,85 mmolu) v CH_2Cl_2 (500 ml) ochlazenému na teplotu -78°C byl během 10 minut pod dusíkovou atmosférou příkapávací nálevkou přidán roztok

bromacetyl bromidu (6,88 ml, 79,04 mmolu) v CH_2Cl_2 (10 ml). Po 3 h míchání za teploty -78°C bylo podle TLC zjištěno, že reakce proběhla. K tomuto ochlazenému roztoku byla přidána Hunigova báze (13,76 ml, 79 mmolů) a 4-amino-1-benzylpiperidin (29,30 ml, 143,7 mmolu). Reakční směs byla ještě po dobu jedné hodiny chlazená na teplotu -78°C a pak byla postupně přes noc ponechána ohřát na laboratorní teplotu. Po skončení reakce byl přidán CH_2Cl_2 (200 ml) a reakční směs byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (200 ml, 3x), vysušena MgSO_4 , přefiltrována a odpařena, čímž byl získán světle hnědý odparek sloučeniny 3 (46 g) ($\text{Ar}^2 = 3,4\text{-dichlorfenyl}$). Sloučenina 3 byla čištěna flash kolonovou chromatografií na 400 g flash silikagelu mobilní fází 3,5 % objemových $\text{NH}_3\text{-MeOH}$ v CH_2Cl_2 , čímž bylo získáno 24,8 g (44,2 mmolu, 61,5 % molárních) čisté sloučeniny 3 ($\text{Ar}^2 = 3,4\text{-dichlorfenyl}$). FAB hmotnost $[\text{M}+1]^+ {}^{35}\text{Cl}$ 561,3.

K roztoku sloučeniny 3 ($\text{Ar}^2 = 3,4\text{-dichlorfenyl}$) (16 g, 28,49 mmolu) v CH_2Cl_2 (142,5 ml) byl při teplotě 0°C přikapávací nálevkou přidán 4 N roztok HCl v dioxanu (71,24 ml, 284,9 mmolu). Reakce byla postupně ponechána ohřát na laboratorní teplotu a míchána po dobu 4 h. Po skončení reakce byla odpařena rozpouštědla, čímž byla získána světle žlutá pevná látka, která byla rozpuštěna v H_2O (400 ml) a pH bylo pomocí 1 N NaOH upraveno na 10. Produkt byl z bazického vodného roztoku extrahován CH_2Cl_2 (200 ml, 4x), vysušen MgSO_4 , přefiltrován a odpařen, čímž byla získána sloučenina 4 ($\text{Ar}^2 = 3,4\text{-dichlorfenyl}$) ve formě světle žluté pevné látky (12,5 g, 27,09 mmolu, 95 % molárních). FAB hmotnost $[\text{M}+1]^+ {}^{35}\text{Cl}$ 461,1. Sloučenina 4 byla klíčovým meziproduktem, který byl použit pro spojování s různými aromatickými kyselinami pro syntézu mnoha cílových sloučenin.

K roztoku sloučeniny 4 ($\text{Ar}^2 = 3,4\text{-dichlorfenyl}$) (200 mg, 0,433 mmolu) v CH_2Cl_2 (5 ml) byla postupně za laboratorní

teploty přidána 4-fluor-1-naftoová kyselina (84 mg, 0,433 mmolu), HOBT (58,5 mg, 0,434 mmolu), Et_3N (63,4 ml, 0,455 mmolu) a DEC (85 mg, 0,434 mmolu). Reakce byla přes noc míchána za laboratorní teploty pod dusíkovou atmosférou. Po skončení reakce byla reakční směs zředěna EtOAc (150 ml) a promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (50 ml, 3x), vysušena nad MgSO_4 , přefiltrována a odpařena na surový produkt 5 ($\text{Ar}^2 = 3,4\text{-dichlorfenyl}$, $\text{Ar}^1 = 4\text{-fluor-1-naftyl}$), který byl čištěn flash kolonovou chromatografií (50 g flash silikagelu) mobilní fází 4 % objemových MeOH (nasyceného NH_3) v CH_2Cl_2 , čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (0,21 g, 0,331 mmolu, 76,5 %). FAB hmotnost $[\text{M}+1]^+$ ^{35}Cl 633,2; teplota tání 78 °C až 81 °C.

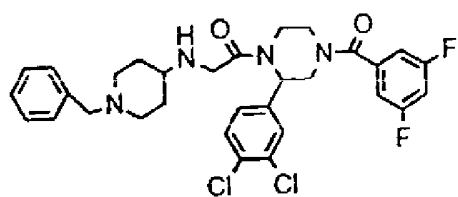
Příklad 33

Následující sloučeniny byly připraveny podle způsobů popsaných v příkladu 32. Klíčový meziproduct - sloučenina 4 v příkladu 32 ($\text{Ar}^2 = 3,4\text{-dichlorfenyl}$) byla spojována s vhodnou aromatickou kyselinou, čímž byly získány cílové sloučeniny. Tyto sloučeniny bez teplot tání byly připraveny paralelní syntézou.

FAB a/nebo CI hmotnost $[M+1]^+ {}^{35}\text{Cl}$

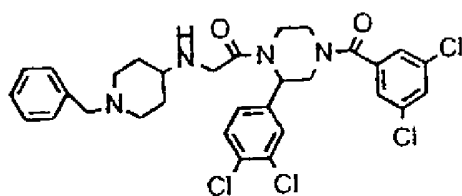
teplota

tání °C



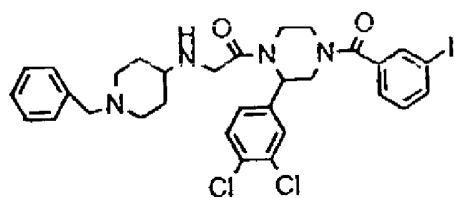
601

68-70



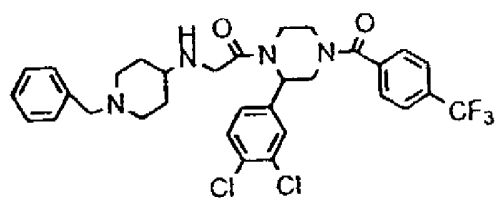
635

66-69

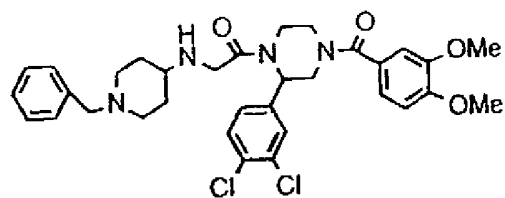


691

76-78

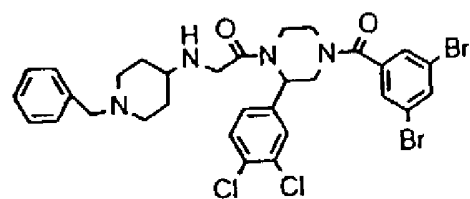


633



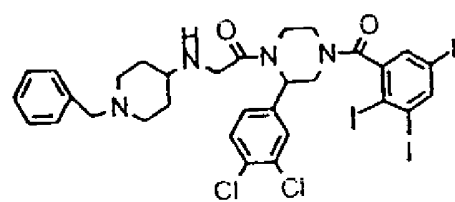
625

73-75



723

81-83



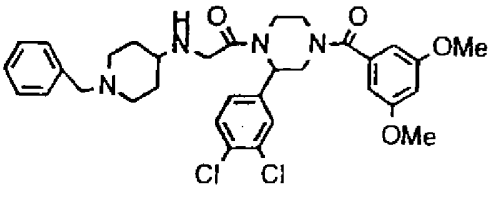
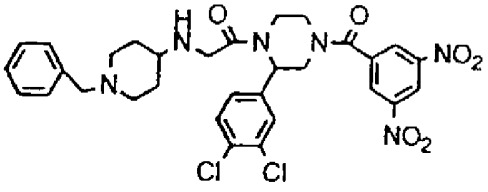
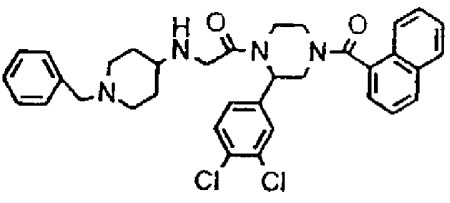
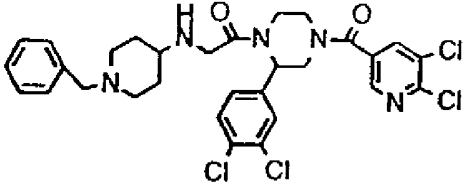
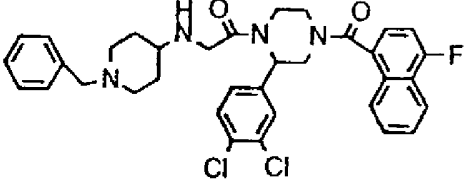
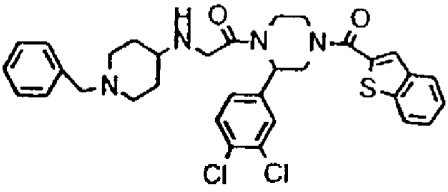
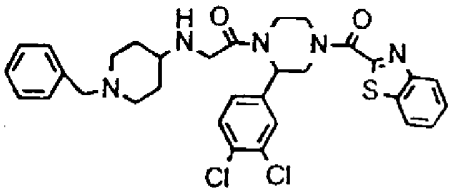
943

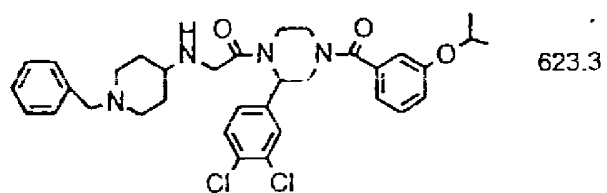
108-110

FAB a/nebo CI hmotnost $[M+1]^+ ^{35}\text{Cl}$

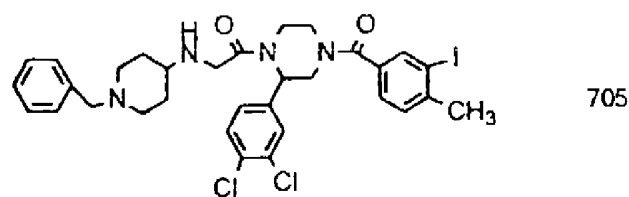
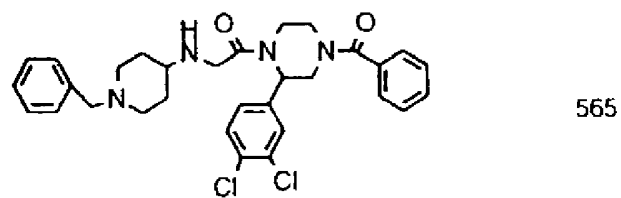
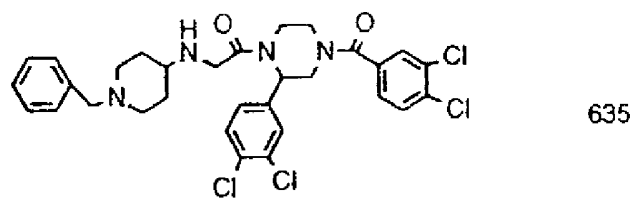
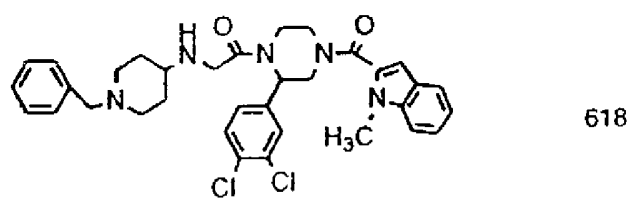
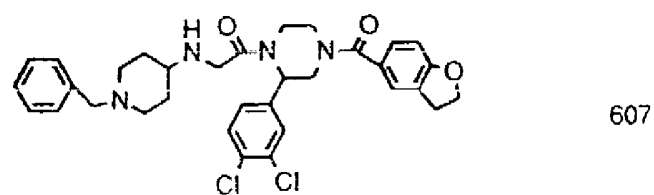
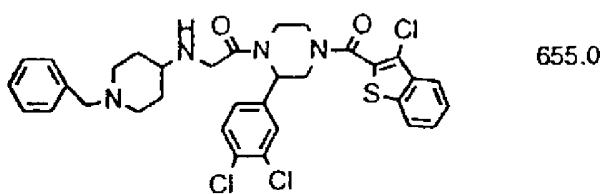
teplota

tání °C

	625	66-68
	655.0	
	615	87-89
	636.1	76-80
	633.2	78-81
	621.2	70-73
	622.18	62-65

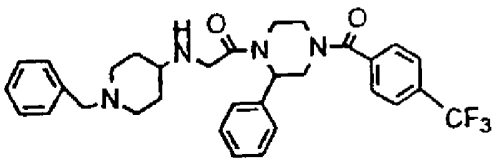
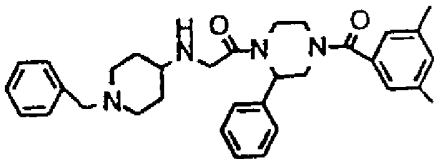
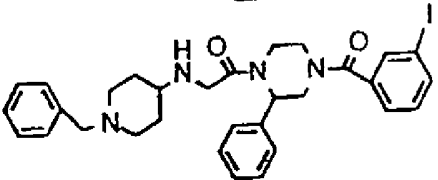
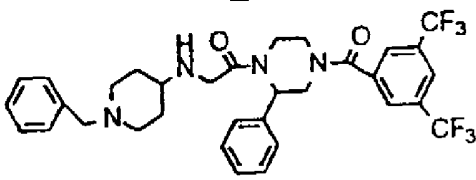
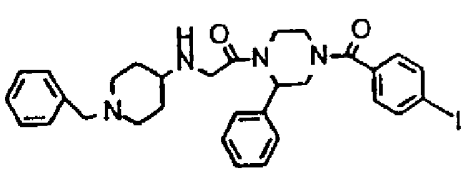
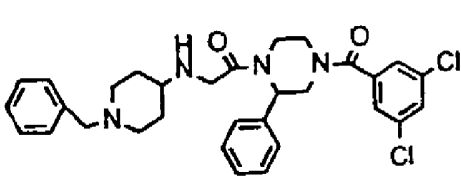
FAB a/nebo CI hmotnost $[M+1]^+$ ^{35}Cl teplota
tání °C

58-61



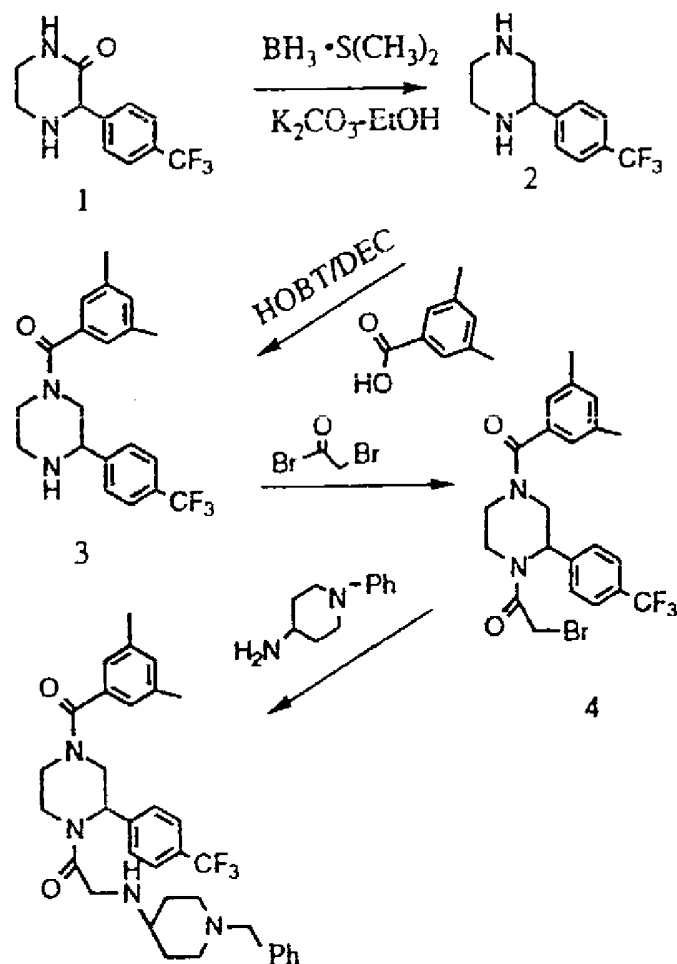
Příklad 34

Následující sloučeniny byly připraveny podle způsobů popsaných v příkladu 32. Nejprve byl připraven klíčový meziprodukt - sloučenina 4 v příkladu 32 (Ar^2 = fenyl) a pak byla spojována s vhodnou aromatickou kyselinou postupem popsaným v příkladu 32, čímž byly získány cílové sloučeniny. Tyto sloučeniny bez teplot tání byly připraveny paralelní syntézou.

FAB a/nebo CI hmotnost $[\text{M}-1]^-$ ^{35}Cl	teplota tání $^{\circ}\text{C}$
	565.2
	525.1
	623.1
	633.4
	623.1
	565.3

Příklad 35

Příprava (+,-)-4-(3,5-dimethylbenzoyl)-1-[[[(1-fenylmethyl)-4-piperidinyl]amino]acetyl]-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-piperazinu, 1,2 hydrátu



3-(4-trifluormethylfenyl)-2-piperazinon (1) byl připraven podle postupů publikovaných v J.Med.Clin. 9, 191, 1966. K roztoku sloučeniny 1 (0,65 g, 2,66 mmolu) v bezvodém THF (22 ml) byl po kapkách za laboratorní teploty přidán 10 M $\text{BH}_3 \cdot \text{S}(\text{CH}_3)_2$ (0,798 ml). Reakční směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem po dobu 22 hodin. Pak byla reakční směs ochlazená ledovou lázní a reakce byla ukončena MeOH (5 ml). Rozpouštědlo bylo odpařeno a odparek byl rozpuštěn v absolutním EtOH (30 ml). K tomuto roztoku byl přidán bezvodý K_2CO_3 (0,8 g) a vzniklá reakční směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem po dobu 1 h a pak míchána za laboratorní

teploty po dobu 1 h, přefiltrována a odpařena, čímž byla získána oranžová pevná látka, která byla čištěna flash chromatografií na flash silikagelu (24 g) mobilní fází gradientem 2,5 % až 4 % objemových MeOH (nasyceného NH_3) v CH_2Cl_2 , čímž byla získána sloučenina 2 (0,143 g, 24,3 % molárních). Se sloučeninou 2 byly provedeny následující tři kroky v uvedeném diagramu postupem podle příkladu 14 a příkladu 15, čímž byla vyrobena sloučenina uvedená v titulu. FAB hmotnost $(\text{M}+1)^+ {}^{35}\text{Cl}$ 593,1.

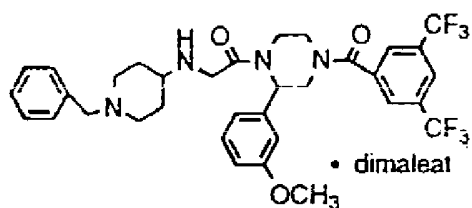
Příklad 36

Následující sloučeniny byly připraveny podle způsobů popsaných v příkladu 5 (způsob 2), příkladu 14 a příkladu 15 s tím rozdílem, že byla použita vhodná činidla.

FAB a/nebo CI hmotnost $[M+1]^+ ^{35}\text{Cl}$

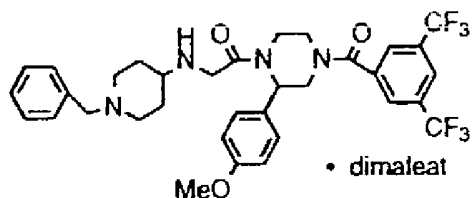
teplota

tání °C



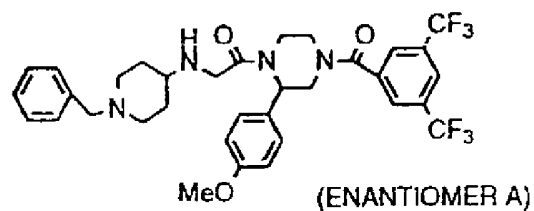
663

183-185

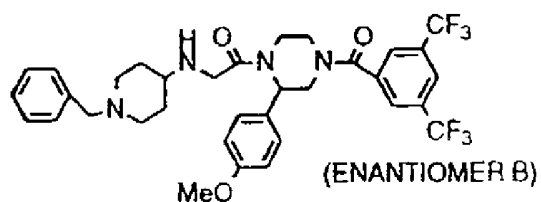


663

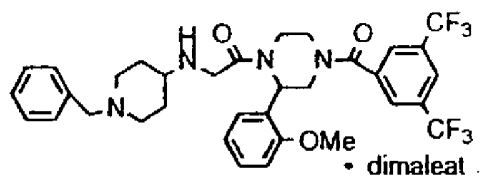
195-197

663.2782
HR MS

sklovité

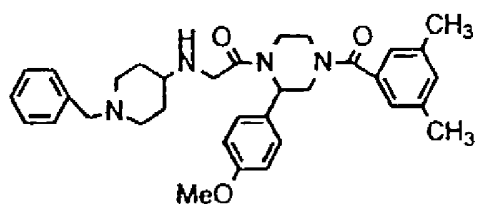
663.2782
HR MS

sklovité



663

168-170



555

68-71

Příklad 37

Příprava (+,-)-4-[3,5-bis(trifluormethylbenzoyl)-2-(3-hydroxyfenyl)-1-[[[(1-fenylmethyl)-4-piperidinyl]amino]-acetyl]piperazinu, dimaleátu, hemihydrátu

K míchanému roztoku (+,-)-4-[3,5-bis(trifluormethylbenzoyl)-2-(3-methoxyfenyl)-1-[[[(1-fenylmethyl)-4-piperidinyl]amino]-acetyl]piperazinu, dimaleátu (1 g, 1,51 mmolu) v bezvodém 1,2-dichlorethanu (50 ml) byl za teploty 0 °C přidán 1 M roztok $\text{BBr}_3 \cdot \text{S}(\text{CH}_3)_2$ v CH_2Cl_2 (15 ml). Reakční směs byla míchána za teploty 0 °C až laboratorní teplota po dobu 1 h a pak byla postupně ohřívána na teplotu 80 °C a při této teplotě udržována po dobu 1 h. Po ochlazení byl roztok nalit do směsi ledu s vodou a jeho pH bylo upraveno na bazické pomocí NH_4OH . Produkt byl extrahován z vodného roztoku pomocí CH_2Cl_2 (100 ml, 3x) a organické podíly byly spojeny, promyty nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušeny (MgSO_4), přefiltrovány a odpařeny, čímž byla získána pevná látka (0,92 g), která byla čištěna flash silikagelovou chromatografií, mobilní fází $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2-28\% \text{NH}_4\text{OH}$ (90 : 10 : 0,2), čímž bylo získáno 0,62 g žádané sloučeniny ve formě sirupu. FAB hmotnost $[\text{M}+1]^+ {}^{35}\text{Cl}$ 649,4. K roztoku tohoto sirupu (0,61 g, 0,94 mmolu) v EtOAc (10 ml) byl přidán roztok kyseliny maleinové (0,218 g, 1,88 mmolu) v EtOAc (20 ml). Sraženina byla odfiltrována a rekrystalizována z MeOH-EtOAc, čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu ve formě bílé pevné látky (0,58 g). FAB hmotnost $[\text{M}+1]^+ {}^{35}\text{Cl}$ 649,3; teplota tání 186 °C až 187 °C. Vypočteno pro $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 2 (\text{C}_4\text{H}_2\text{O}_4) \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$: C, 55,34; H, 4,87; N, 6,30. Nalezeno: C, 55,18; H, 5,14; N, 6,35.

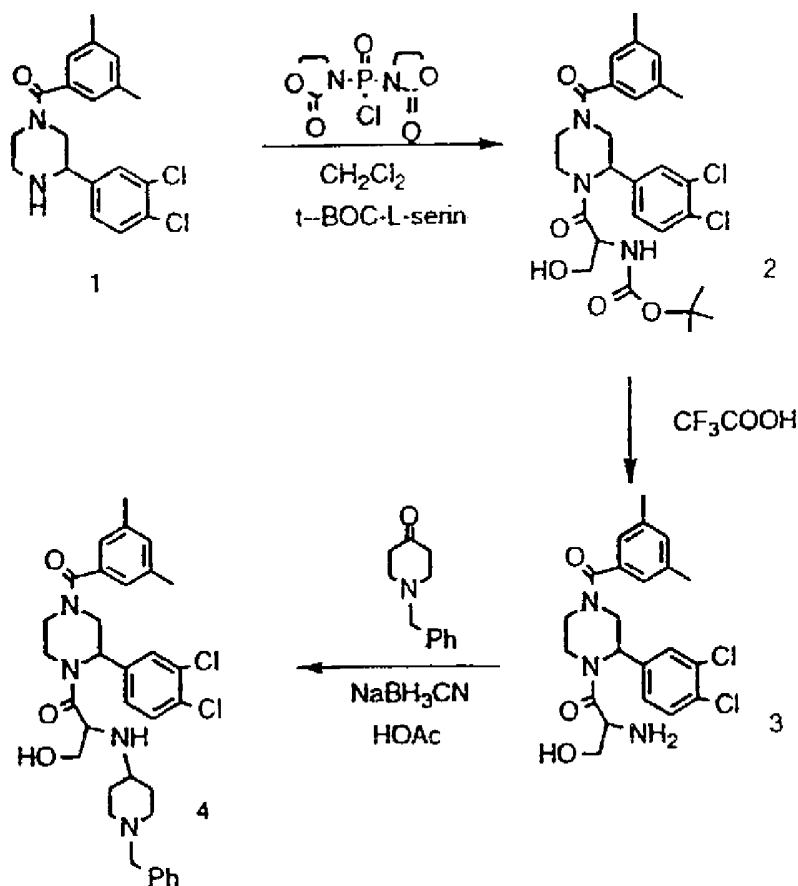
Příklad 38

Příprava (+, -)-4-[3,5-bis(trifluormethylbenzoyl)-2-(4-hydroxyfenyl)-1-[[[(1-fenylmethyl)-4-piperidiny]amino]-acetyl]piperazinu, dimaleátu, hemihydrátu

Stejným postupem jako v příkladu 37 s tím rozdílem, že byl jako výchozí látka použit (+, -)-4-[3,5-bis(trifluormethylbenzoyl)-2-(4-methoxyfenyl)-1-[[[(1-fenylmethyl)-4-piperidiny]amino]acetyl]piperazin, byla získána sloučenina uvedená v titulu ve formě bílé pevné látky jako dimaleát. FAB hmotnost $[M+1]^+$ ^{35}Cl 649,3; teplota tání 175 °C až 178 °C.

Příklad 39

Příprava 2-(R,S)-(3,4-dichlorfenyl)-4-(3,5-dimethylbenzoyl)-1-[3-hydroxy-1-oxo-2(S)-[[1-(fenylmethyl)-4-piperidiny]-amino]propyl]piperazinu, hemihydrátu



K roztoku 2-(R,S)-(3,4-dichlorfenyl)-4-(3,5-dimethylbenzoyl)piperazinu (1,0 g, 2,753 mmolu) v CH_2Cl_2 (10 ml) byl

přidán chlorid kyseliny bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)fosfinové (0,72 g, 2,753 mmolu) a Hunigova báze (0,48 ml, 2,753 mmolu). Reakční směs byla míchána po dobu 4 dnů za laboratorní teploty. Pak byla reakční směs zředěna CH_2Cl_2 (200 ml), promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (80 ml, 3x), vysušena (MgSO_4), přefiltrována a odpařena do sucha, čímž bylo získáno 2,3 g surového produktu. Surový materiál byl čištěn silikagelovou flash chromatografií, mobilní fází 2% MeOH (nasyceným NH_3) v CH_2Cl_2 , vyjádřeno v procentech objemových, čímž byla získána (0,21 g, 0,38 mmolu, 14 % molárních) sloučenina 2 z příkladu 39. Chránicí skupina tBOC sloučeniny 2 byla odstraněna působením CF_3COOH v CH_2Cl_2 přes noc, čímž byla získána sloučenina 3.

K roztoku sloučeniny 3 (180 mg, 0,32 mmolu) v MeOH (3,2 ml) byl za laboratorní teploty přidán 1-benzyl-4-piperidon (60 μl , 0,32 mmolu). Po 1 h míchání za laboratorní teploty byl přidán NaBH_3CN (26 mg, 0,47 mmolu) a kyselina octová (32 μl). Reakční směs byla míchána přes noc za laboratorní teploty. Reakce byla ukončena přidáním H_2O (100 ml) a hodnota pH byla upravena na 11 pomocí 1 N NaOH. Produkt byl extrahován z vodné vrstvy pomocí CH_2Cl_2 (50 ml, 3x), organické vrstvy byly spojeny, vysušeny (MgSO_4), přefiltrovány a odpařeny do sucha. Surový materiál byl čištěn silikagelovou flash chromatografií, mobilní fází 4% MeOH (nasyceným NH_3) v CH_2Cl_2 , vyjádřeno v procentech objemových, čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu ve formě bílé pevné látky. FAB hmotnost $[\text{M}+1]^+$ ^{35}Cl 623; teplota tání 69 °C až 72 °C.

Příklad 40

Příprava 2-(R,S)-(3,4-dichlorfenyl)-4-(3,5-dimethylbenzoyl)-1-[4-methyl-1-oxo-2(R,S)-[[1-(fenylmethyl)-4-piperidinyl]-amino]pentyl]piperazinu

Stejným postupem jako v příkladu 37 s tím rozdílem, že byl místo serinu použit (D,L)isoleucin, byla získána sloučenina uvedená v titulu ve formě bílé pevné látky. FAB hmotnost $[M+1]^+ ^{35}\text{Cl}$ 649,1; teplota tání 68 °C až 71 °C.

Příklad 41

Příprava (+,-)-N-[2-[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-(3,5-dimethylbenzoyl)-1-piperazinyl]-2-oxoethyl]-N-(1-fenylmethyl)-4-piperidinyl]acetamidu, hemihydrátu

K roztoku (+,-)-2-(3,4-dichlorfenyl)-4-(3,5-dimethylbenzoyl)-1-[[[1-(fenylmethyl)-4-piperidinyl]amino]acetyl]-piperazinu (příklad 26) (0,26 g, 0,43 mmolu) v bezvodém CH_2Cl_2 (2,5 ml) byla za teploty -78 °C přidána Hunigova báze (0,1 ml, 0,57 mmolu) a acetylchlorid (32 ml, 0,45 mmolu). Reakční směs byla postupně ponechána ohřát na laboratorní teplotu pod dusíkovou atmosférou. Reakce byla ukončena nasyceným roztokem NaCl a dvakrát extrahována CH_2Cl_2 , organické vrstvy byly spojeny a dvakrát promyty nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva byla vysušena nad MgSO_4 , přefiltrována a odpařena, čímž byla získána pevná látka, která byla čištěna flash silikagelovou chromatografií, mobilní fází 4% MeOH (nasyceným NH_3) v CH_2Cl_2 , vyjádřeno v procentech objemových, čímž byla získána bílá pevná látka 0,22 g (0,35 mmolu, 79 % molárních)

FAB hmotnost $[M+1]^+ ^{35}\text{Cl}$ 635,2; teplota tání 99 °C až 102 °C.

Příklad 42

Příprava (+,-)-2-(3,4-dichlorfenyl)-4-(3,5-dimethylbenzoyl)-1-[[[(2-hydroxyethyl)-(1-fenylmethyl)-4-piperidiny]amino]-acetyl]piperazinu, hemihydrátu

Ke směsi 4-amino-1-benzylpiperidinu (2,13 g, 11,2 mmolu) a 2-bromethanolu (0,15 g, 4,08 mmolu) v bezvodém CH_2Cl_2 (20 ml) byla přidána Hunigova báze (2,6 ml, 5,7 mmolu). Vzniklý roztok byl zahříván k varu po dobu 24 hodin. Po odpaření CH_2Cl_2 byl surový materiál čištěn flash silikagelovou chromatografií, čímž byl získán 2-[[[1-(fenylmethyl)-4-piperidiny]amino]-ethanol (0,88 g, 3,8 mmolu) ve výtěžku 92 % molárních. FAB hmotnost $[\text{M}+1]^+ \text{ } ^{35}\text{Cl}$ 235.

Stejným postupem jako v příkladu 15 s tím rozdílem, že místo 4-amino-1-benzylpiperidinu byl použit 8-hydroxyethyl-4-amino-1-benzylpiperidin, byla po silikagelové flash chromatografii získána sloučenina uvedená v titulu ve formě bílé pevné látky. FAB hmotnost $[\text{M}+1]^+ \text{ } ^{35}\text{Cl}$ 637; teplota tání 70 °C až 73 °C.

Příklad 43

Příprava (+,-)-N-[2-{2-(3,4-dichlorfenyl)-4-(3,5-dimethylbenzoyl)-1-piperaziny]-2-oxoethyl]-N,N-dimethylamino-1-(fenylmethyl)-4-piperidinaminiumbromidu, dimethanolátu

K roztoku 4-amino-1-benzylpiperidinu (1,47 g, 7,7 mmolu) v $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (14 ml) byla přidána molekulová síta 4 Å (5 g) a paraformaldehyd (0,51 g, 17 mmolů). Po 1 h míchání za laboratorní teploty byl přidán NaCNBH_3 (2,5 g, 39,8 mmolu) a vzniklá reakční směs byla míchána po dobu 16 h za laboratorní teploty. Reakce byla ukončena přidáním H_2O a produkt byl extrahován (4 : 1) (Et_2O : CH_2Cl_2). Organické frakce byly spojeny a promyty nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (2x), vysušeny nad MgSO_4 , přefiltrovány a odpařeny, čímž byl získán surový materiál, který byl čištěn silikagelovou flash chromatografií, čímž byl získán 4-dimethylamino-1-benzyl-

piperidin (výtěžek 80 % molárních). FAB hmotnost $[M+1]^+ ^{35}\text{Cl}$ 219.

Stejným postupem jako v příkladu 15 s tím rozdílem, že místo 4-amino-1-benzylpiperidinu byl použit N,N-dimethyl-4-amino-1-benzylpiperidin, byla po silikagelové flash chromatografii získána sloučenina uvedená v titulu ve formě bílé pevné látky. FAB hmotnost $[M+1]^+ ^{35}\text{Cl}$ 621,2.

Příklad 44

Příprava (+,-)-2-(3,4-dichlorfenyl)-4-(3,5-dimethylbenzoyl)-1-[[methyl-(1-fenylmethyl)-4-piperidiny]amino]acetyl]-piperazinu

K roztoku 1-benzyl-4-piperidonu (1,9 g, 10 mmolů) v MeOH (10 ml) byl přidán methylamin (8 ml, 16 mmolů) a molekulová síta 3 Å. Po 1 h míchání za laboratorní teploty byla reakce ochlazená ledovou lázní a pak byla přidána 4 N HCl v dioxanu (2,5 ml, 10 mmolů) a NaCNBH₃ (1,2 g, 20 mmolů). Vzniklá reakční směs byla míchána přes noc za laboratorní teploty. Po skončení reakce byla přidána H₂O a hodnota pH byla upravena na 10 pomocí 50% roztoku NaOH, vyjádřeno v procentech hmotnostních. Produkt byl z vodného roztoku extrahován EtOAc (100 ml, 3x) a organické vrstvy byly spojeny. Spojené organické vrstvy byly promyty nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušeny nad MgSO₄, přefiltrovány a odpařeny, čímž byl získán olej, který byl čištěn silikagelovou flash chromatografií, mobilní fází 8% MeOH (nasyceným NH₃) v CH₂Cl₂, vyjádřeno v procentech objemových, čímž byl získán 4-methylamino-1-benzylpiperidin (1,77 g, 8,66 mmolů, 86 % molárních). FAB hmotnost $[M+1]^+ ^{35}\text{Cl}$ 205.

Stejným postupem jako v příkladu 15 s tím rozdílem, že místo 4-amino-1-benzylpiperidinu byl použit 4-methylamino-1-benzylpiperidin, byla po silikagelové flash chromatografii získána

sloučenina uvedená v titulu ve formě bílé pevné látky. FAB hmotnost $[M+1]^+ ^{35}\text{Cl}$ 607.

Příklad 45

Příprava (+,-)-2-(3,4-dichlorfenyl)-4-(3,5-dimethylbenzoyl)-2-methyl-1-[[[1-(fenylmethyl)-4-piperidinyl]amino]acetyl]-piperazinu, 0,6 methanolu

Roztok 3,4-dichlorfenyloctové kyseliny (5,126 g, 25 mmolů) v THF byl po kapkách přidán během 15 minut do roztoku 1,0 M $\text{Li}(\text{TMS})_2/\text{THF}$ (55 ml, 55 mmolů) ochlazeného na teplotu -78°C pod dusíkovou atmosférou. Vzniklá reakční směs pak byla míchána ve vodní lázni po dobu 2 h a pak ochlazená na -78°C a pak byl přidán MeI (12 ml). Směs byla postupně ponechána ohřát na laboratorní teplotu. Po skončení reakce byla sraženina odfiltrována a promyta THF. Sraženina byla rozpuštěna v H_2O a okyselena na pH 2,0 a pak extrahována EtOAc (100 ml, 3x). Extrakty byly spojeny, vysušeny (MgSO_4), přefiltrovány a odpařeny, čímž bylo získáno 91 % molárních výtěžku 1-(3,4-dichlorfenyl)propionové kyseliny (4,984 g, 22,7 mmolů) ve formě oleje. FAB hmotnost $[M+1]^+ ^{35}\text{Cl}$ 219.

1-(3,4-dichlorfenyl)propionová kyselina (20,23 g, 99,1 mmolů) byla rozpuštěna v MeOH (200 ml). K tomuto roztoku byla přidána koncentrovaná H_2SO_4 (2 ml) a roztok byl zahříván k varu pod zpětným chladičem po dobu 1 h. Po ochlazení bylo pH roztoku upraveno tak, že byl bazický, pomocí NaHCO_3 a extrahován CH_2Cl_2 . Po běžném zpracování byl získán methyl-1-(3,4-dichlorfenyl)propionát ve formě oleje.

Stejným postupem jaký byl popsán v J. Med. Chem., 9, 191, 1966 byl bromací methyl-1-(3,4-dichlorfenyl)propionátu pomocí NBS/ CCl_4 získán methyl-1-brom-1-(3,4-dichlorfenyl)propionát.

Směs methyl-1-brom-1-(3,4-dichlorfenyl)propionátu (3,39 g, 10,9 mmolů) a ethylendiaminu (7 ml) byla míchána po dobu 3,5 hodiny za laboratorní teploty. Po skončení reakce byl

přidán nasycený vodný roztok chloridu sodného (100 ml) a produkt byl extrahován z vodné vrstvy CH_2Cl_2 (50 ml, 2x). Spojené organické vrstvy byly promyty nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušeny nad MgSO_4 , přefiltrovány a odpařeny, čímž bylo získáno 95 % molárních výtěžku 3-(3,4-dichlorfenyl)-3-methyl-2-piperazinon, který byl redukován $\text{LiAlH}_4/\text{Et}_2\text{O}$ za teploty 40°C na 2-methyl-2-(3,4-dichlorfenyl)-1-piperidin postupem popsáným v J. Med. Chem., 9, 191, 1966.

Sloučenina uvedená v titulu byla připravena stejným postupem, který je popsán v příkladech 14 a 15. FAB hmotnost $[\text{M}+1]^+ \text{ } ^{35}\text{Cl}$ 607,2; teplota tání 58°C až 61°C .

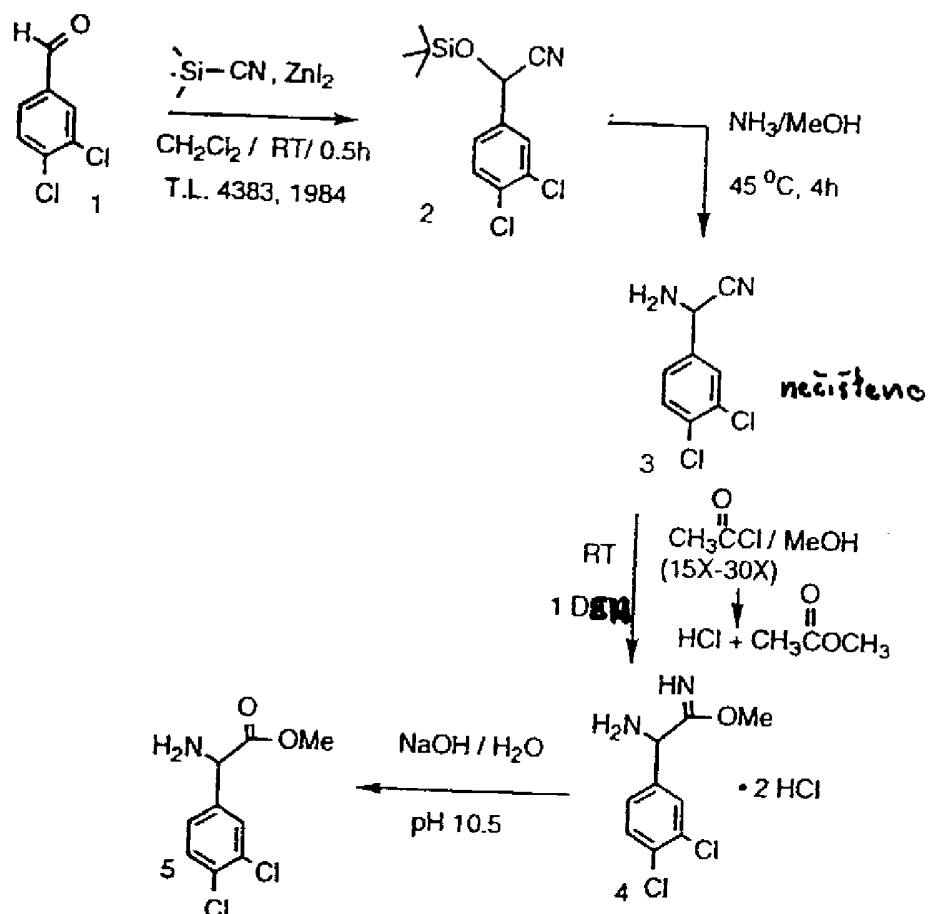
Příklad 46

Příprava (+, -)-2-(3,4-dichlorfenyl)-4-(4-fluor-1-naftalenyl-karbonyl)-2-methyl-1-[[[1-(fenylmethyl)-4-piperidinyl]amino]-acetyl]piperazinu

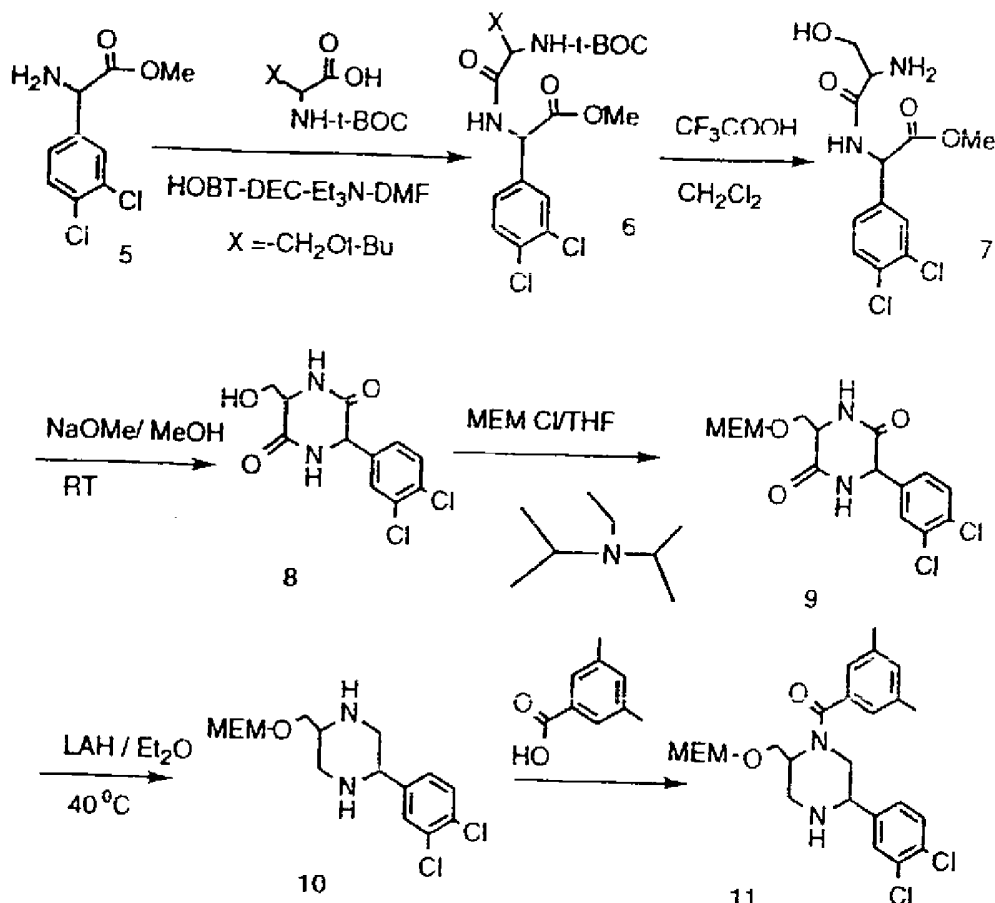
Stejnými způsoby jaké jsou popsány v příkladu 14, příkladu 15 a příkladu 45 byla připravena sloučenina uvedená v titulu ve formě bílé pevné látky. FAB hmotnost $[\text{M}+1]^+ \text{ } ^{35}\text{Cl}$ 647,2; teplota tání 93°C až 96°C .

Příklad 47

Příprava (+, -)-4-(3,5-dimethylbenzoyl)-4-hydroxymethyl-2-(3,4-dichlorfenyl)-1-[[[1-(fenylmethyl)-4-piperidinyl]amino]-acetyl]piperazinu

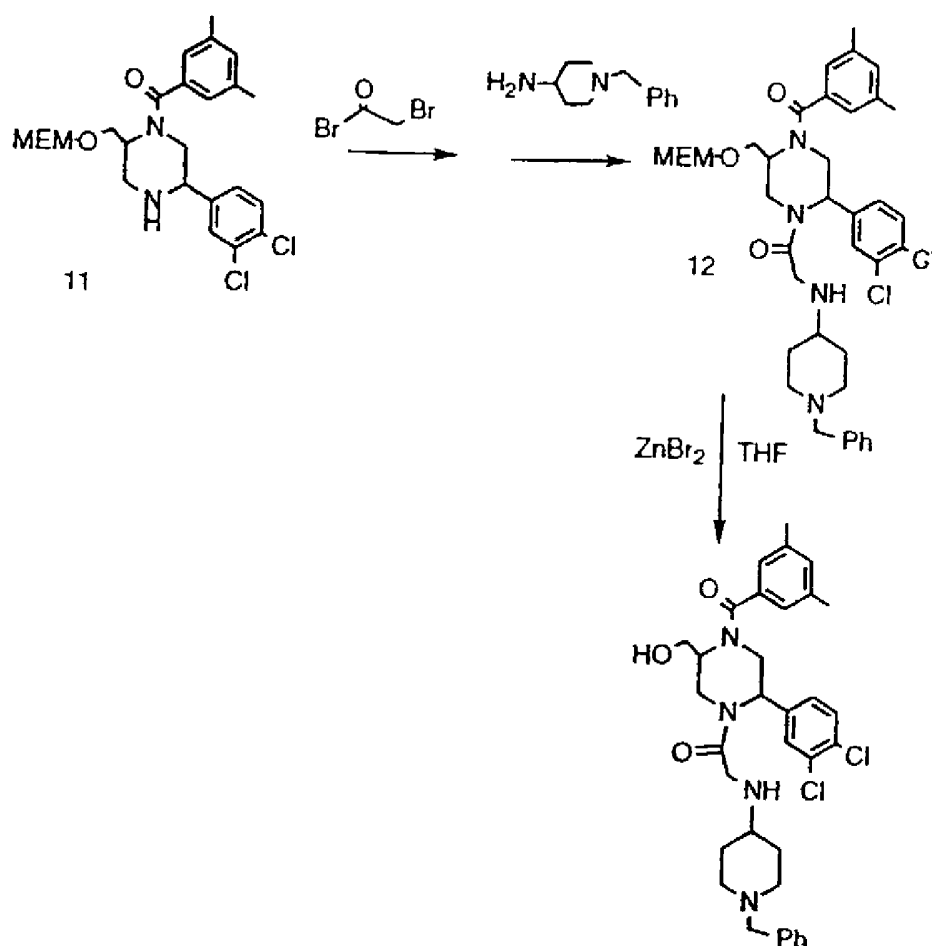


α -amino-(3,4-dichlorofenyl)-acetonitril (3) byl připraven postupem popsáným v Tetrahedron Letters 4383, 1984. Sloučenina (3) byla ponechána reagovat s roztokem HCl v MeOH , který byl vyroben z acetylchloridu v MeOH , čímž byla získána sloučenina (4). Methyl- α -amino-(3,4-dichlorobenzen)acetát (5) byl získán hydrolýzou (4) při pH 10,5. FAB hmotnost $[\text{M}+1]^+ {}^{35}\text{Cl}$ 243,1.



Methyl- α -amino-(3,4-dichlorobenzene)acetát (5) byl spojen s O - t -Bu-N- t -BOC-L-serinem, čímž byla získána sloučenina (6), která byla odchráněna pomocí CF₃COOH, čímž byla získána sloučenina (7), FAB hmotnost $[M+1]^+$ ³⁵Cl 321. Sloučenina (7) byla cyklizována působením 25% roztoku NaOMe v MeOH vyjádřeno v procentech hmotnostních, čímž byla získána sloučenina (8), FAB hmotnost $[M+1]^+$ ³⁵Cl 289.

Sloučenina (8) byla nechána reagovat s 2-methoxyethoxymethylchloridem (MEMCl) v THF v přítomnosti Hunigovy báze, čímž byla získána sloučenina (9), která byla redukována LAH, čímž byla získána sloučenina (10). Sloučenina (10) byla spojena s 3,5-dimethylbenzoovou kyselinou postupem popsáním v příkladu 14, čímž byla získána sloučenina 11. Stejnými postupy jaké byly popsány v příkladu 15 byla získána sloučenina uvedená v titulu podle následujícího schématu.



Příklad 48

Příprava (+,-)-1-[3,5-bis(trifluormethyl)benzoyl]-2-(3,4-dichlorfenyl)-4-[[[1-(fenylmethyl)-4-piperidinyl]amino]-acetyl]piperazinu, dimaleátu, monohydrátu

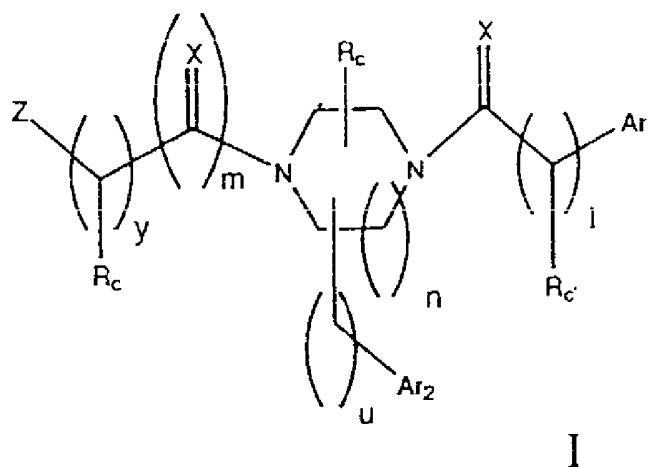
1,1-dimethyl-3-(3,4-dichlorfenyl)-1-piperazinkarboxylát, tj. sloučenina 2 z příkladu 32 byla spojována s 3,5-dimethylbenzoovou kyselinou popsanou v příkladu 14. t.-BOC skupina byla odstraněna kyselinou trifluoroctovou. Stejnými postupy jaké byly popsány v příkladu 15 byla získána sloučenina uvedená v titulu ve formě bílé pevné látky, FAB hmotnost [M+1]⁺ ³⁵Cl 701; teplota tání 170 °C až 172 °C.

Průmyslová využitelnost

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou průmyslově využitelné při výrobě leku pro léčení chronických onemocnění dýchacích cest, jako je astma.

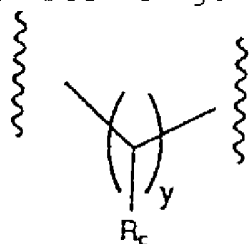
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučenina obecného vzorce (I):

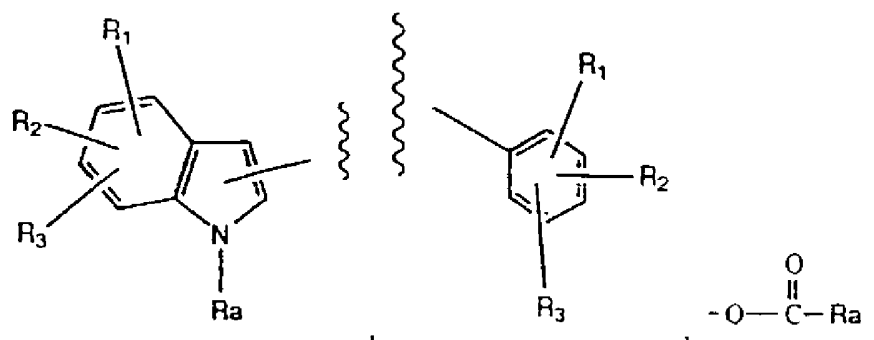
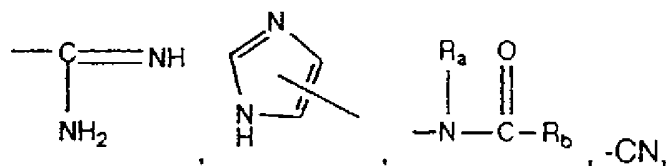
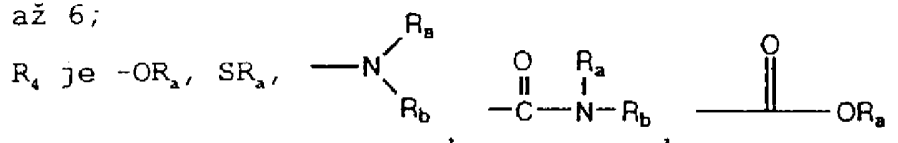
kde každé X je nezávisle O, (H,H), NR_i nebo S;

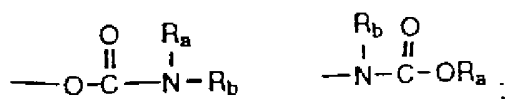
n je 0 až 2, u je 0 až 2, l je 0 až 2,

m je 1 a y je 1 až 3, nebo je m 2 a y je 0;

s tím, že ne více než jedno R_c ve skupině

je jiné než H;

každé R_c je nezávisle H, C_1 až C_6 alkyl, $-(\text{CH}_2)_{n_1}-\text{R}_4$, kde n_1 je 1 až 6;

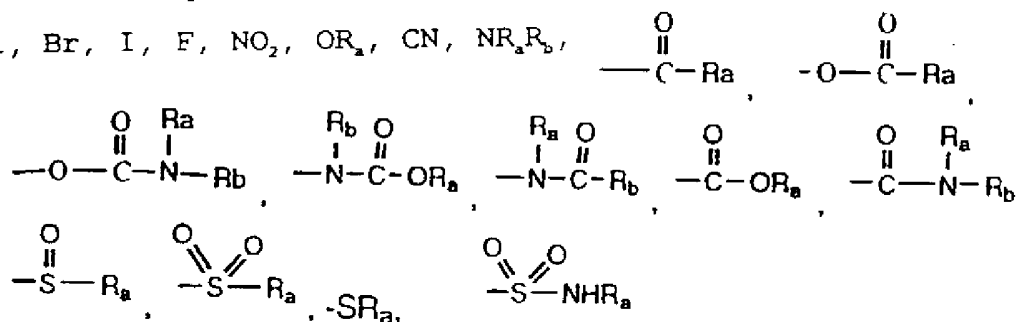


R_c' je C_1 až C_6 alkyl nebo $(\text{CH}_2)_n\text{OR}_a$ s tím, že ne více než jedno R_c' je jiné než H;

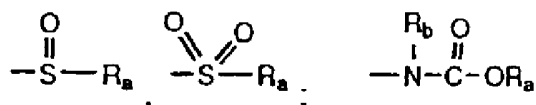
každé R_a a R_b je nezávisle vybráno ze skupiny sestávající z H, C_1 až C_6 alkylu, fenylu, substituovaného fenylu, benzylu, substituovaného benzylu, allylu, nebo pokud jsou R_a a R_b připojeny k témuž atomu dusíku, pak R_a a R_b spolu s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny tvoří 4 až 7 členný kruh;

R_d je nezávisle vybráno ze skupiny sestávající z H, C_1 až C_6 alkylu, CN, OR_a , fenylu, substituovaného fenylu, benzylu nebo allylu;

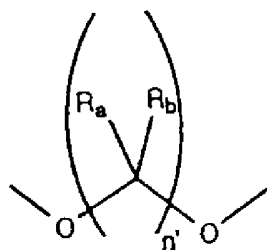
kde každé R_1 a R_2 jsou nezávisle H, C_1 až C_6 alkyl, CF_3 , C_2H_5 , Cl, Br, I, F, NO_2 , OR_a , CN, NR_aR_b ,



a kde R_a není H ve

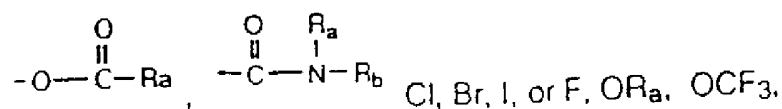


nebo pokud R_1 a R_2 jsou na sousedních uhlíkových atomech kruhu, pak tvoří



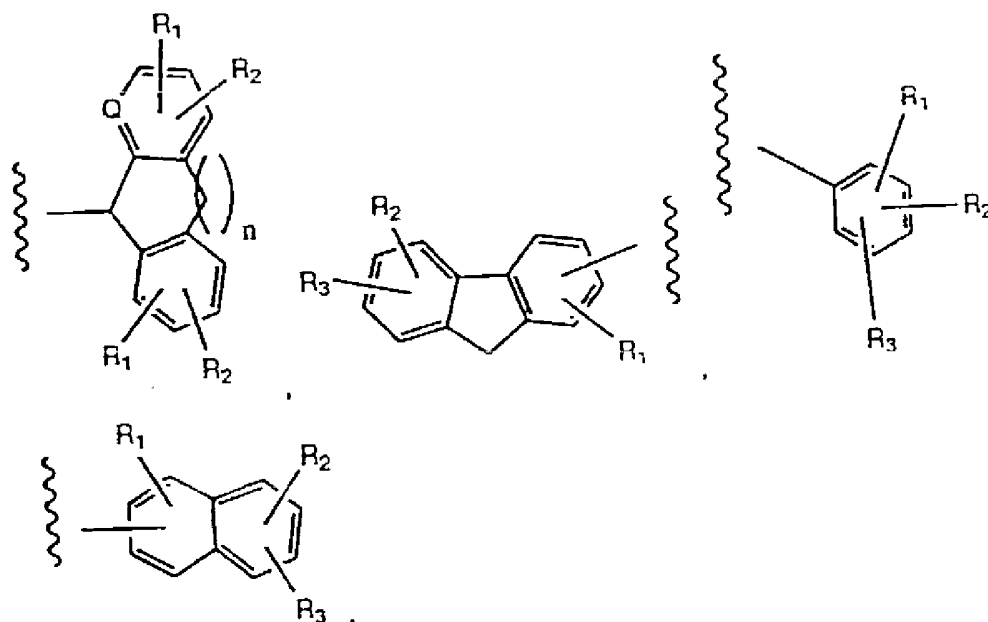
kde n' je 1 nebo 2;

a každé R_3 je nezávisle H, C_1 až C_6 alkyl, CF_3 , C_2F_5 , $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{Ra} \end{array}$,

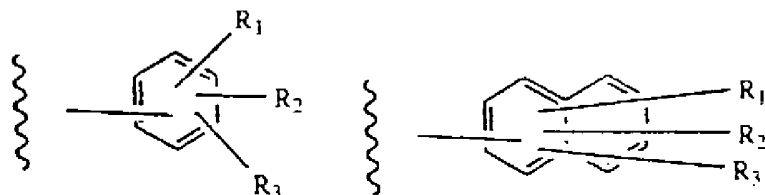


nebo fenyl;

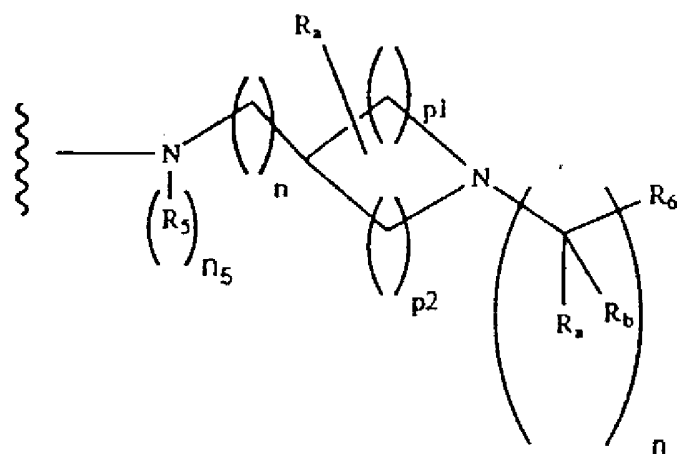
Ar₁ je heteroaryl nebo substituovaný heteroaryl,

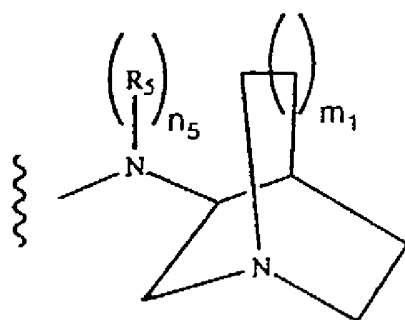
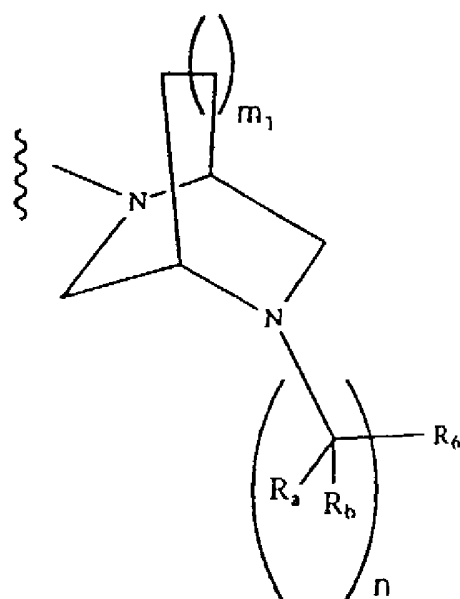


Ar₂ je heteroaryl nebo substituovaný heteroaryl,

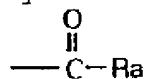


Z je





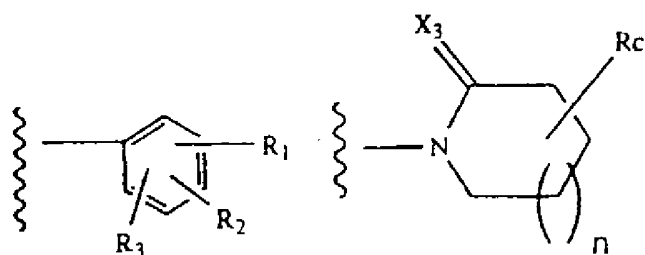
každé R_5 je nezávisle vybráno ze skupiny sestávající z H, OH,

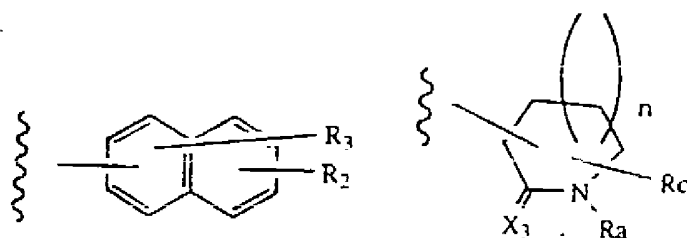


C_1 až C_6 alkylu, $-(\text{CH}_2)_{n_1}-\text{R}_4$, kde n_1 je 1 až 6 s tím, že pokud n_1 je 1, R_4 není OH ani NR_aR_b , také s tím, že pokud R_5 je C_1 až C_6 alkyl, pak jsou k dusíku připojeny dva R_5 , čímž vznikne kvarterní sůl; a n_5 je 1 nebo n_5 je 2 s tím, že každé n_5 je nezávisle C_1 až C_6 alkyl;

p_1 a p_2 jsou každé nezávisle 1 až 4 s tím, že p_1 a p_2 jsou dohromady 2 až 6;

R_6 je heteroaryl, substituovaný heteroaryl, heterocykloalkyl, substituovaný heterocykloalkyl,





X_3 je O, NR_d nebo S;

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

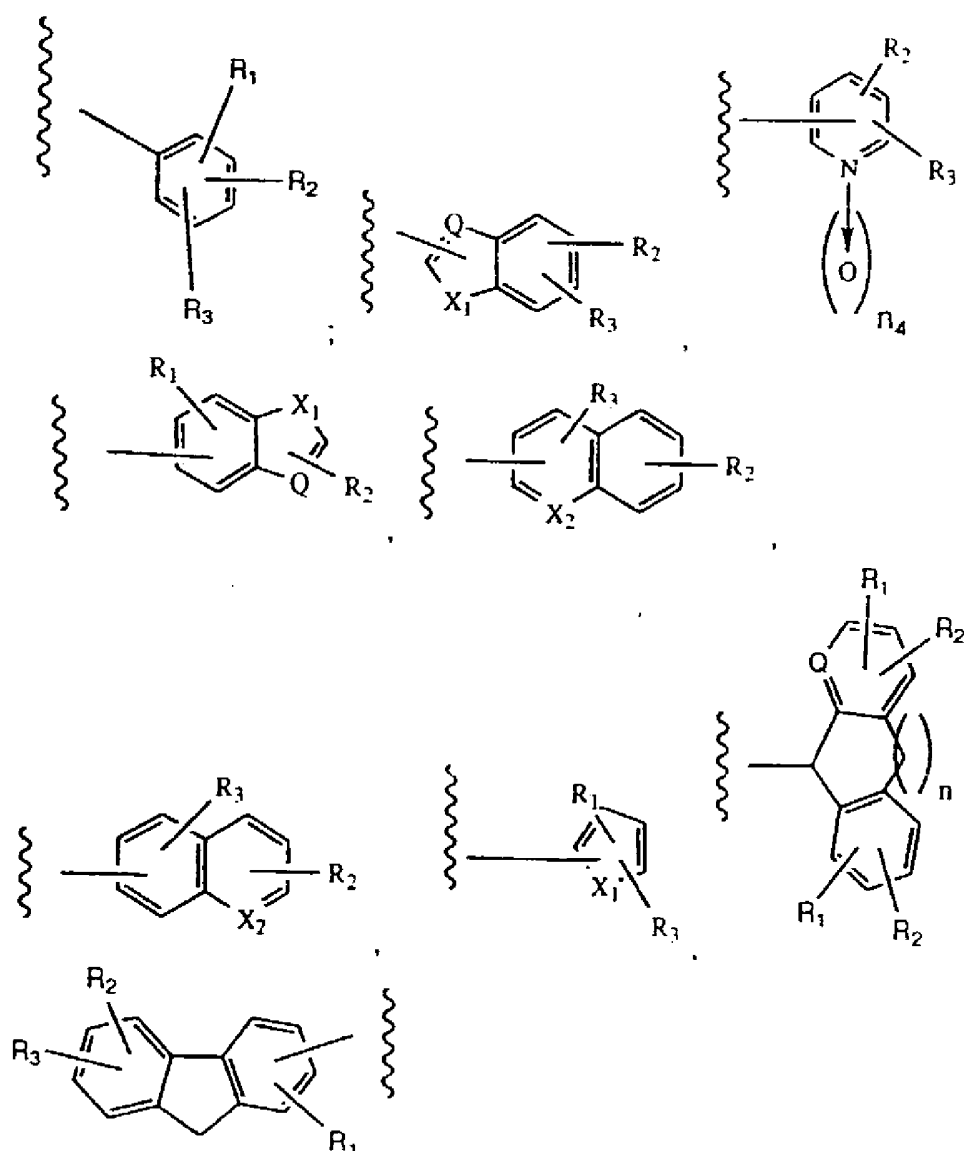
2. Sloučenina podle nároku 1, ve které každé X je O nebo (H,H) a přinejmenším jedno X je O.

3. Sloučenina podle nároku 2, ve které všechna X jsou O.

4. Sloučenina podle nároku 1, ve které l je 0, m je 1 a y je 1.

5. Sloučenina podle nároku 4, ve které n je 1 a u je 0.

6. Sloučenina podle nároku 1, ve které Ar_1 je



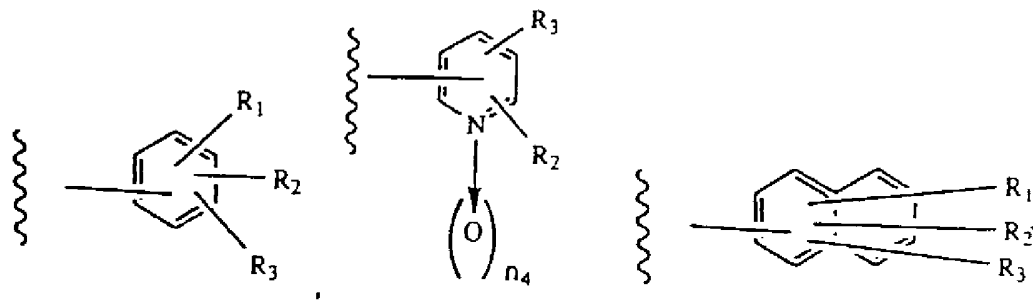
kde Q je N nebo CH;

každé X_1 je nezávisle O, S nebo NR_4 ;

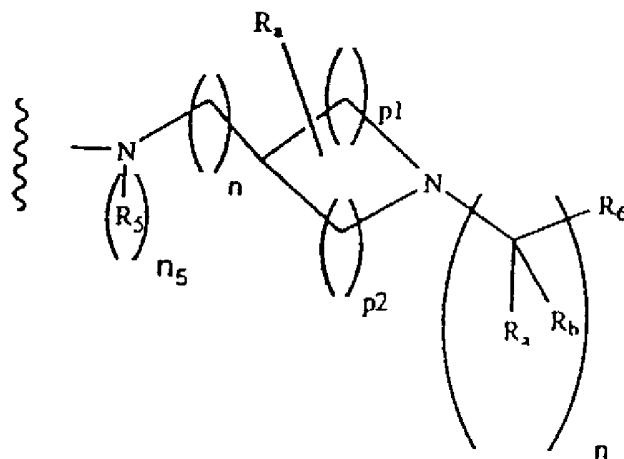
každé X_2 je nezávisle CH nebo N; a

n_4 je 0 nebo 1.

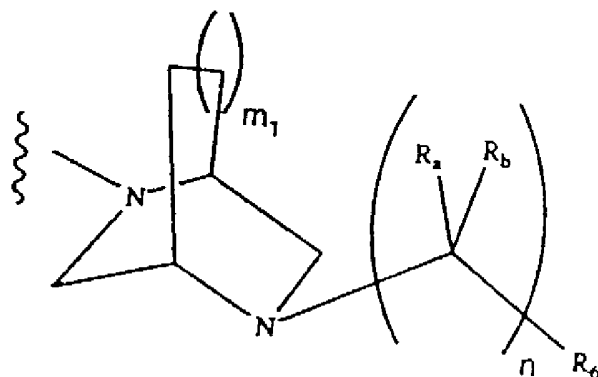
7. Sloučenina podle nároku 1, ve které Ar_2 je



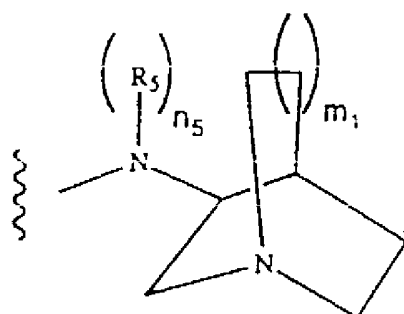
8. Sloučenina podle nároku 1, ve které Z je



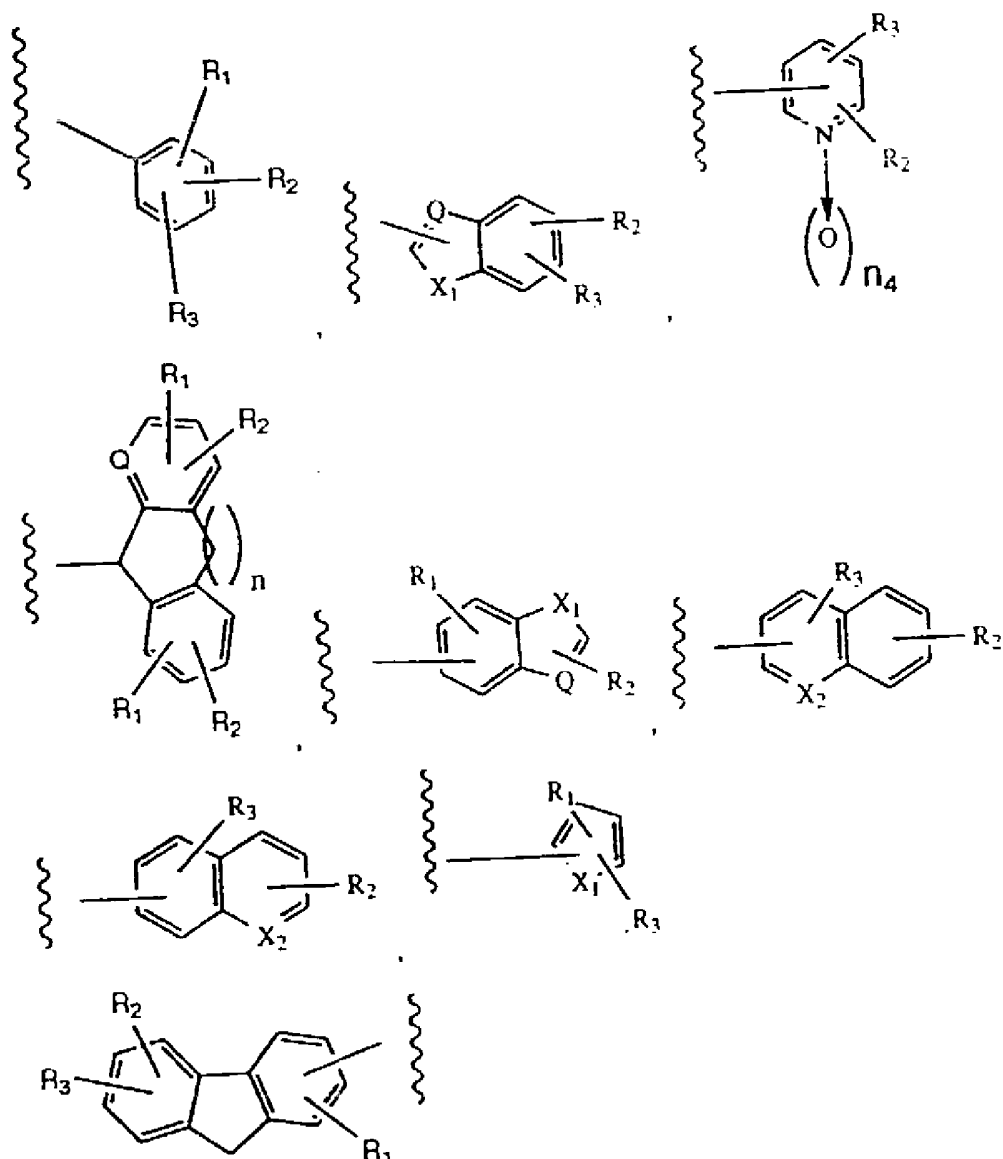
9. Sloučenina podle nároku 1, ve které Z je



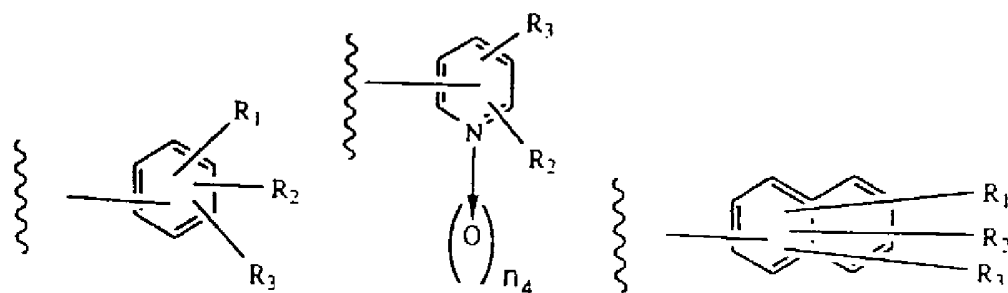
10. Sloučenina podle nároku 1, ve které Z je



11. Sloučenina podle nároku 1, ve které obě X jsou O, 1 je 0
m je 1, y je 1, n je 1, u je 0 a Ar₁ je

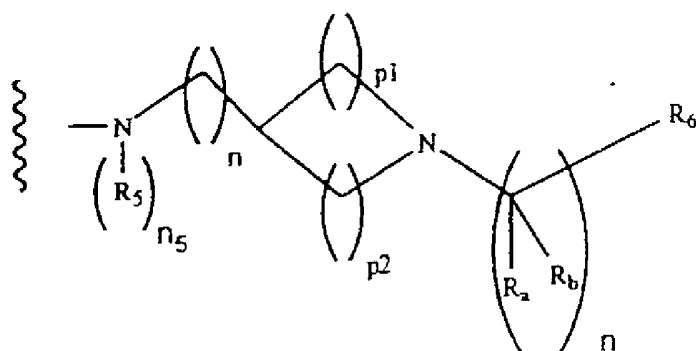


12. Sloučenina podle nároku 11, ve které Ar₂ je

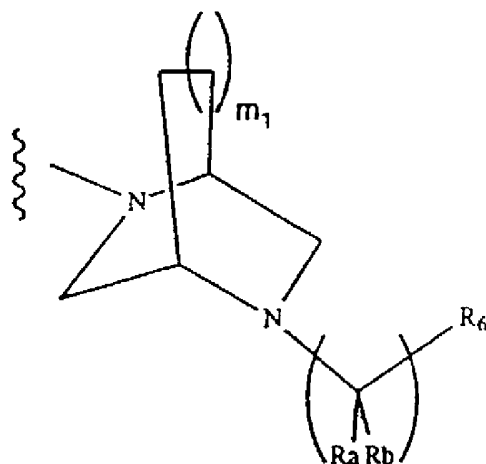


kde n_4 je 0 nebo 1.

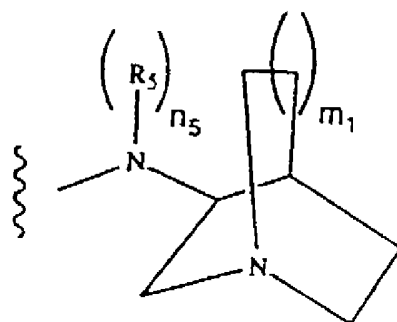
13. Sloučenina podle nároku 12, ve které Z je



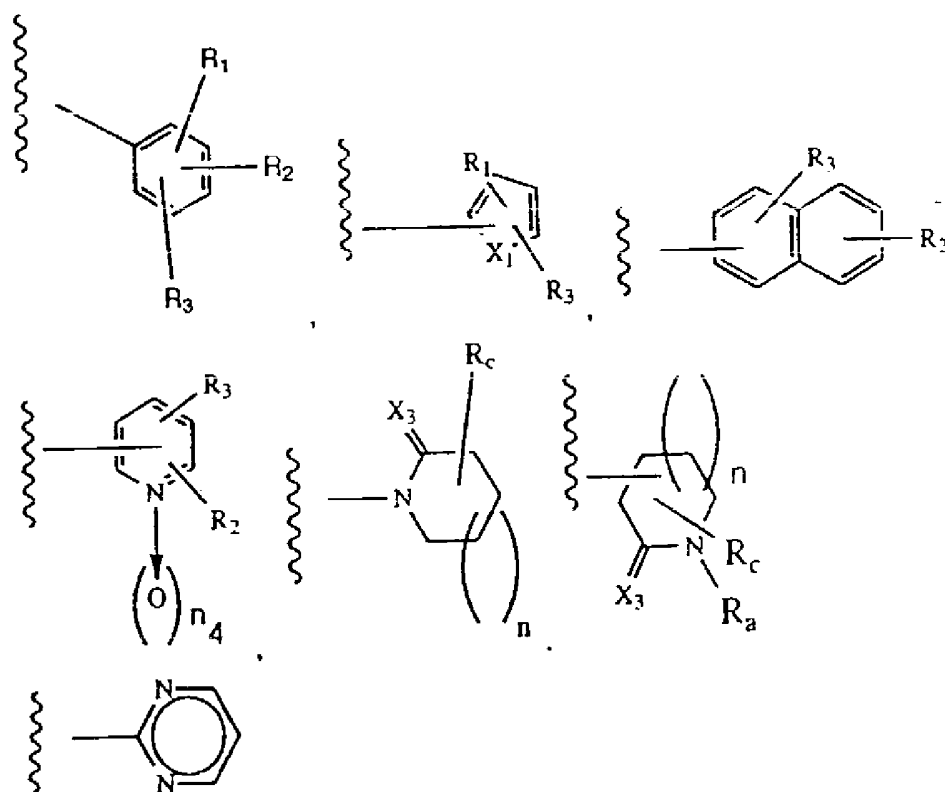
14. Sloučenina podle nároku 12, ve které Z je



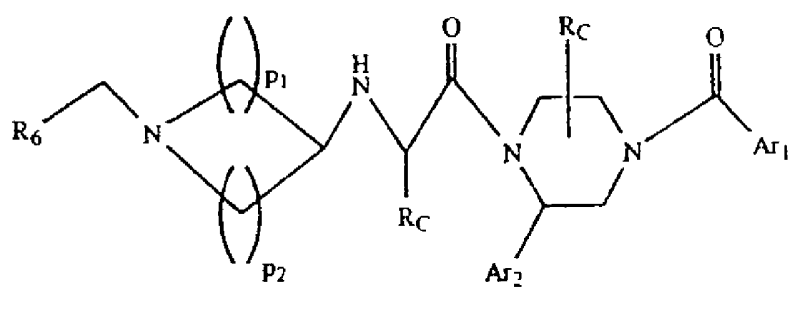
15. Sloučenina podle nároku 12, ve které Z je



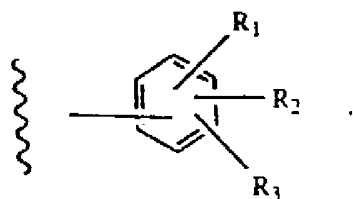
16. Sloučenina podle nároku 13, ve které R_6 je



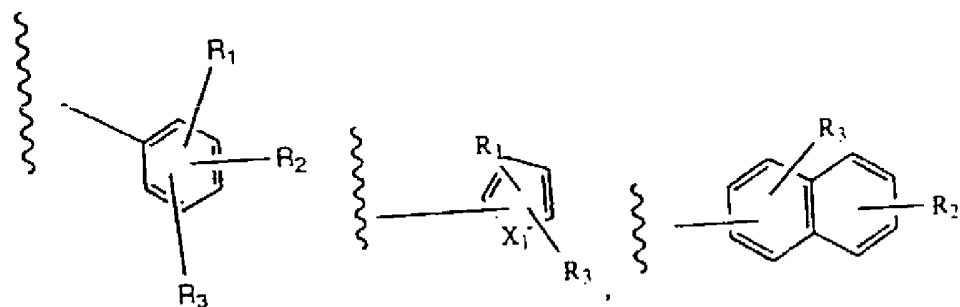
17. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce (I'):

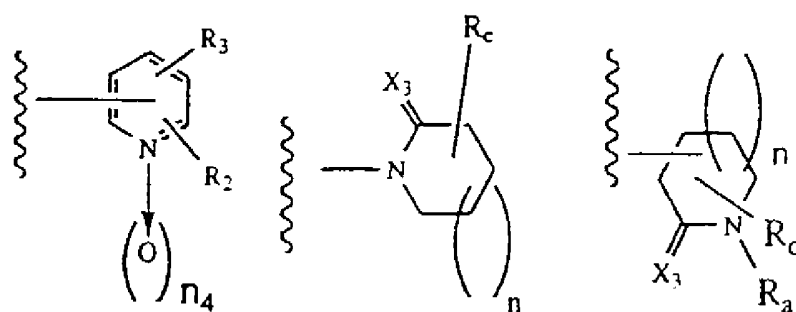


18. Sloučenina podle nároku 17, ve které R_c je H, P_1 a P_2 jsou 2, Ar_1 a Ar_2 jsou

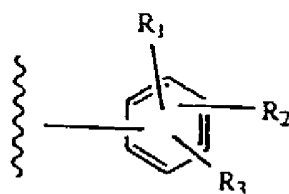


19. Sloučenina podle nároku 17, ve které R_c je



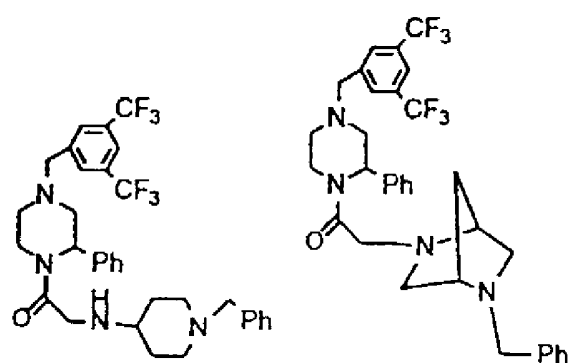


20. Sloučenina podle nároku 9, ve které R_6 je

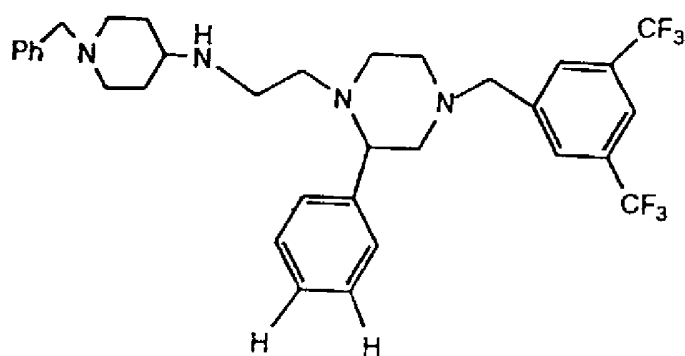


21. Sloučenina podle nároku 1 vybraná ze skupiny sestávající

z

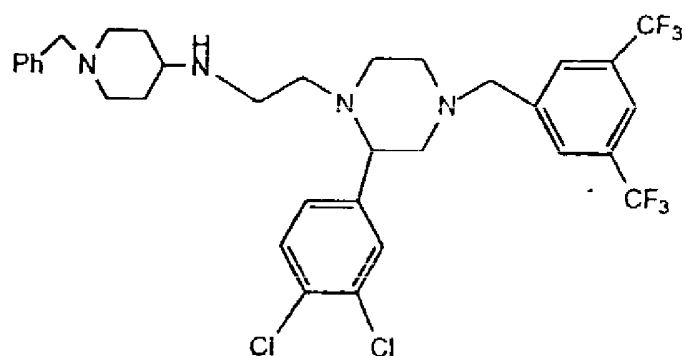


a

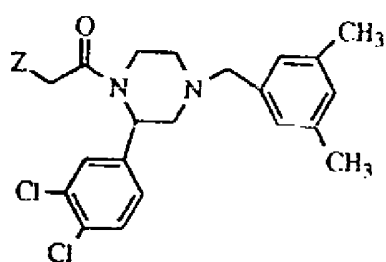


a

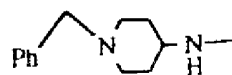
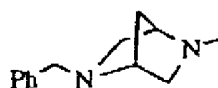
121



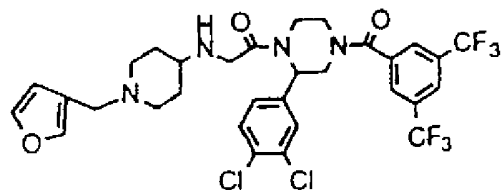
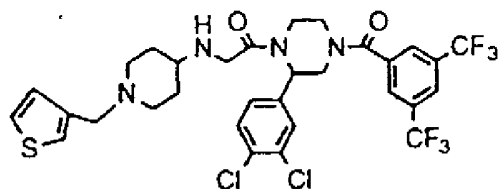
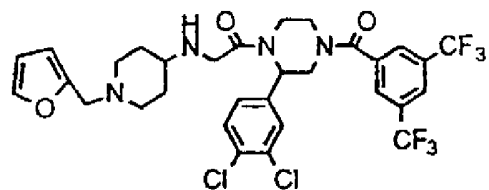
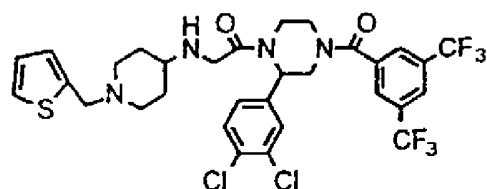
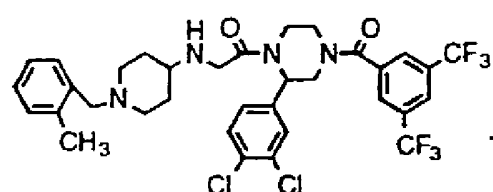
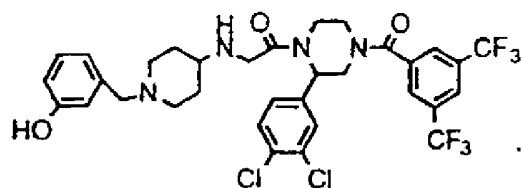
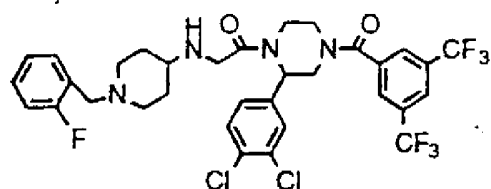
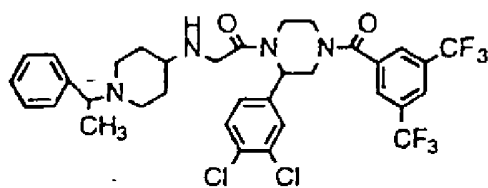
nebo sloučenina vybraná ze skupiny sestávající z

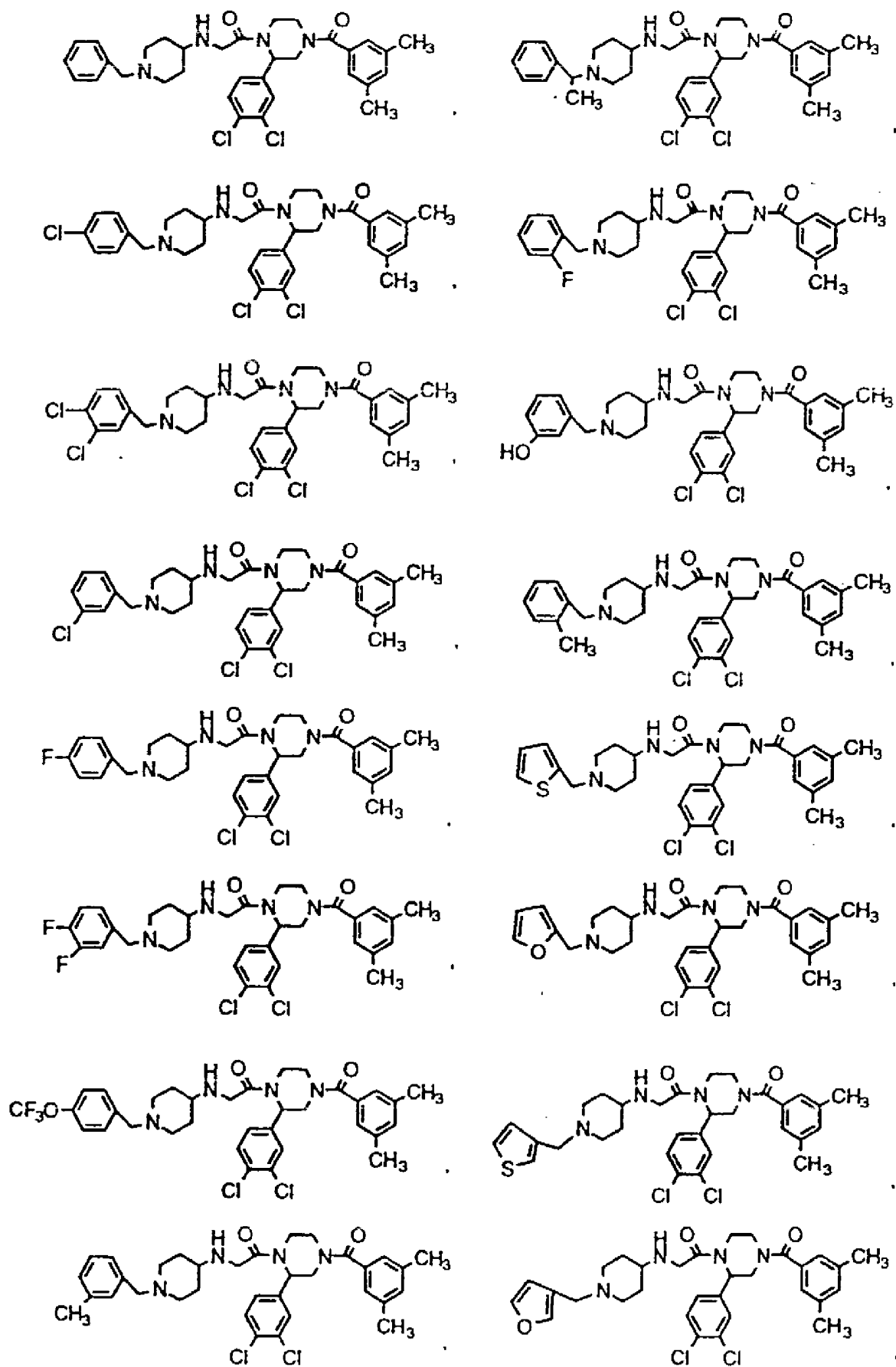


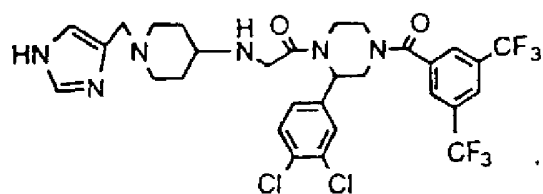
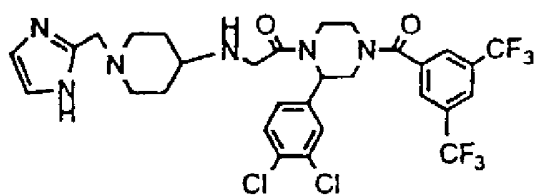
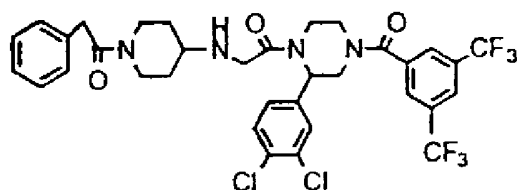
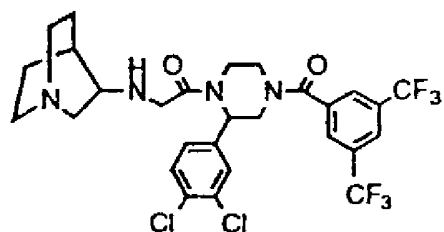
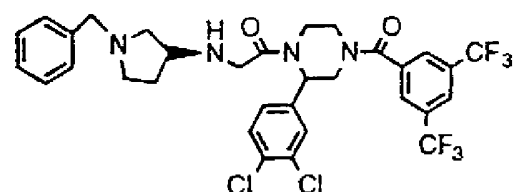
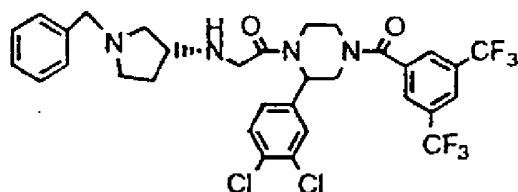
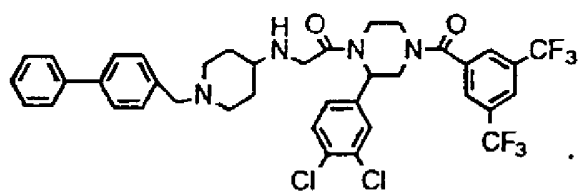
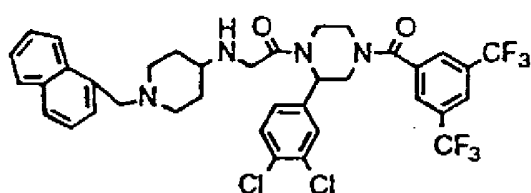
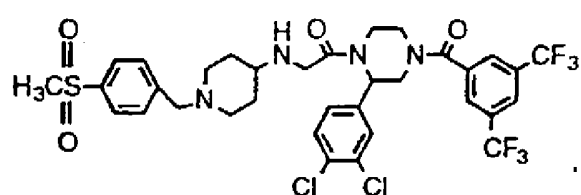
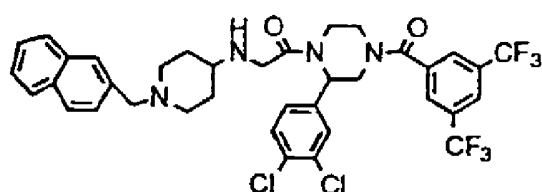
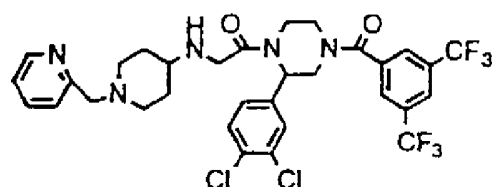
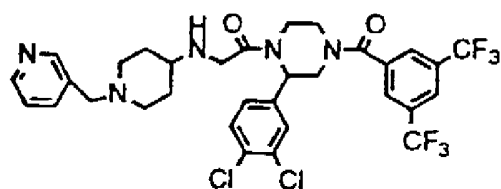
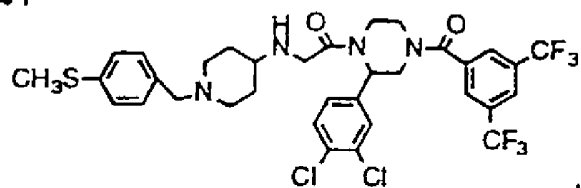
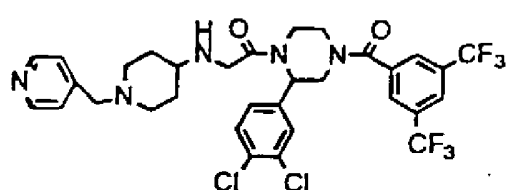
kde Z je

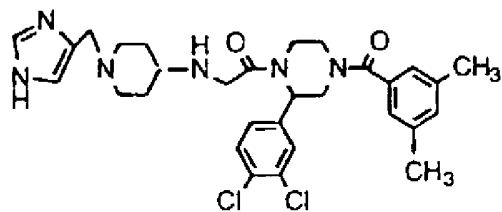
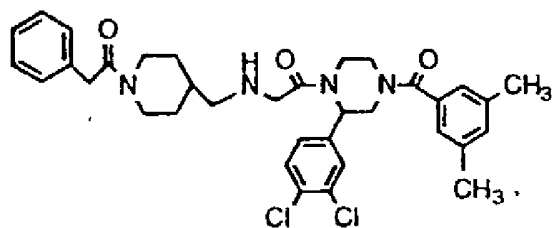
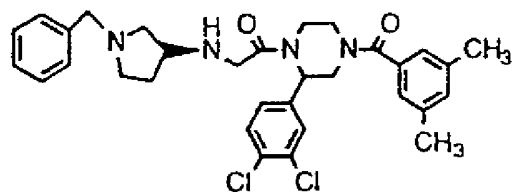
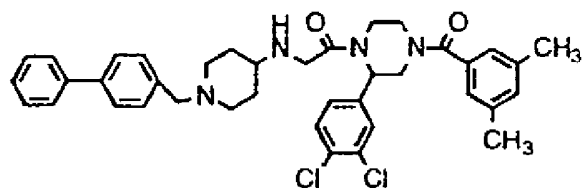
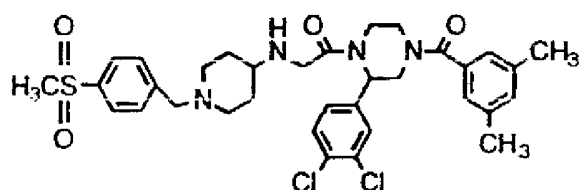
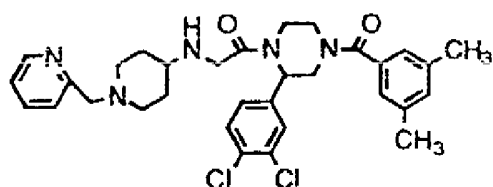
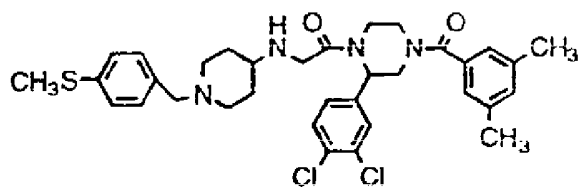


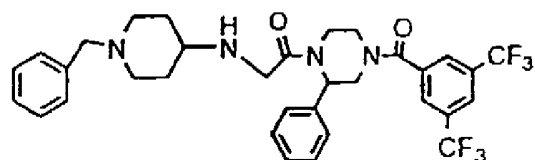
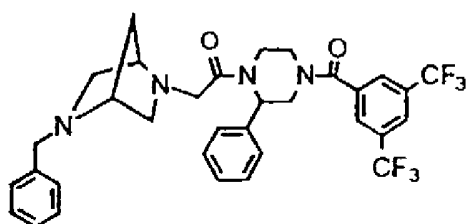
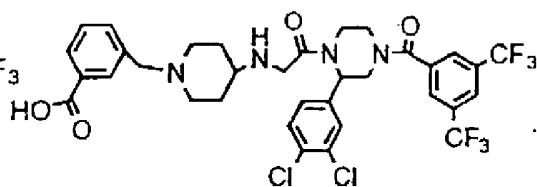
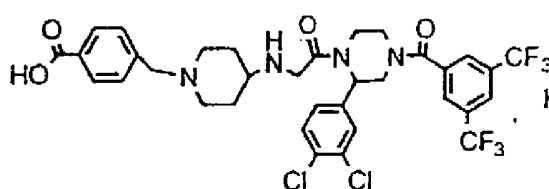
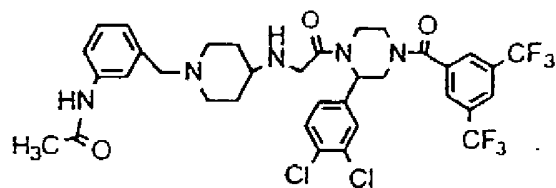
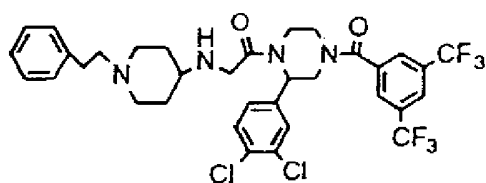
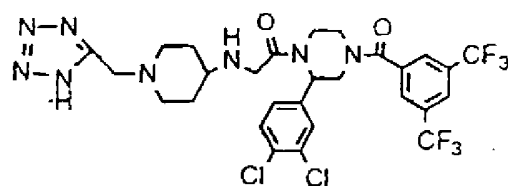
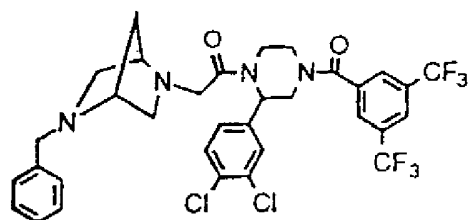
nebo sloučenina vybraná ze skupiny sestávající z



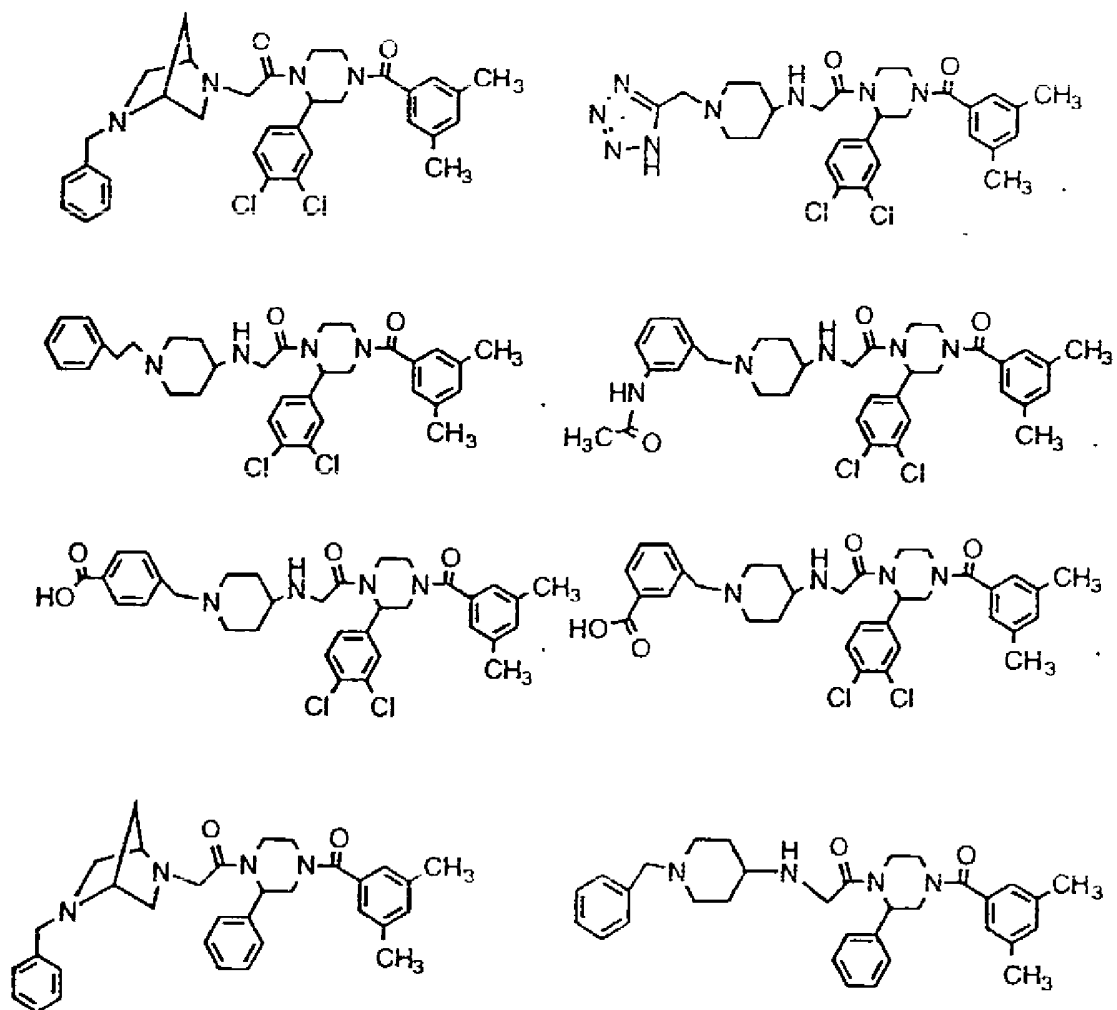


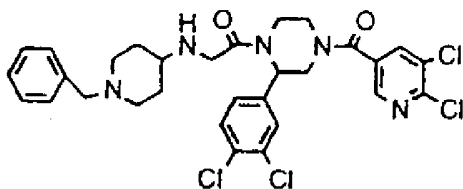
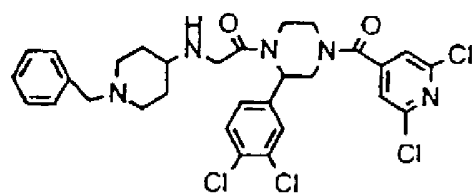
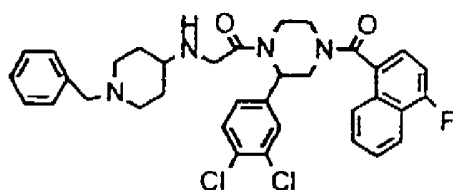
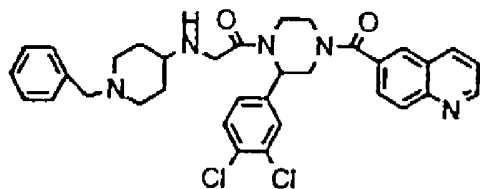
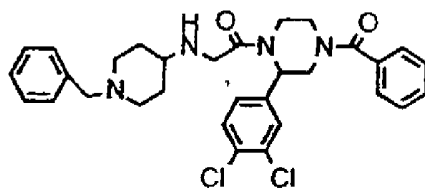
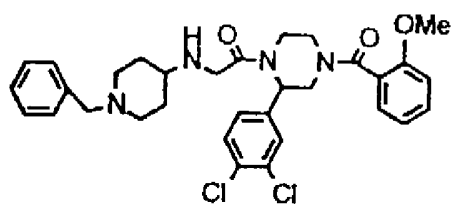
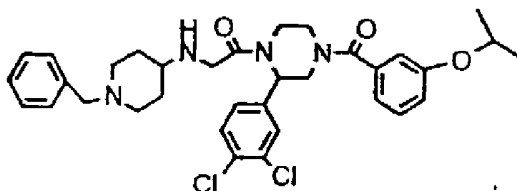
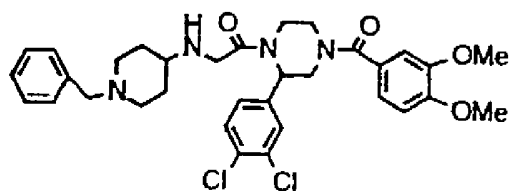
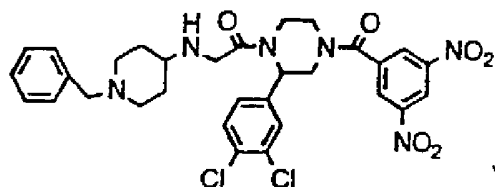
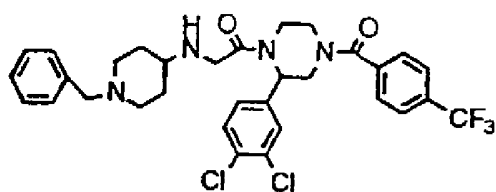
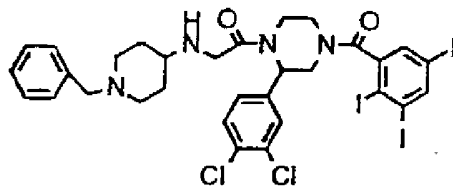
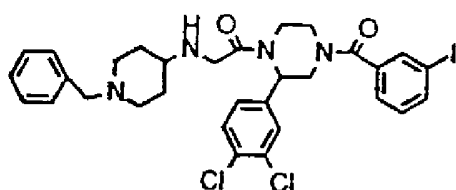
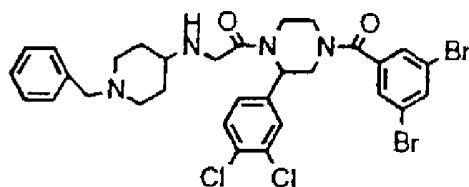
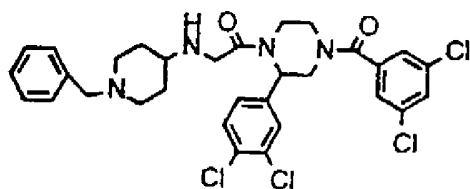
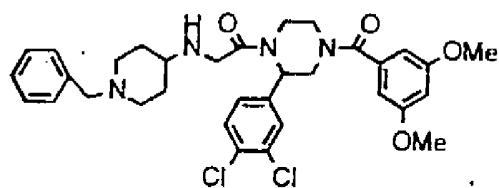
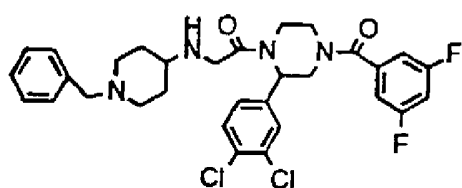


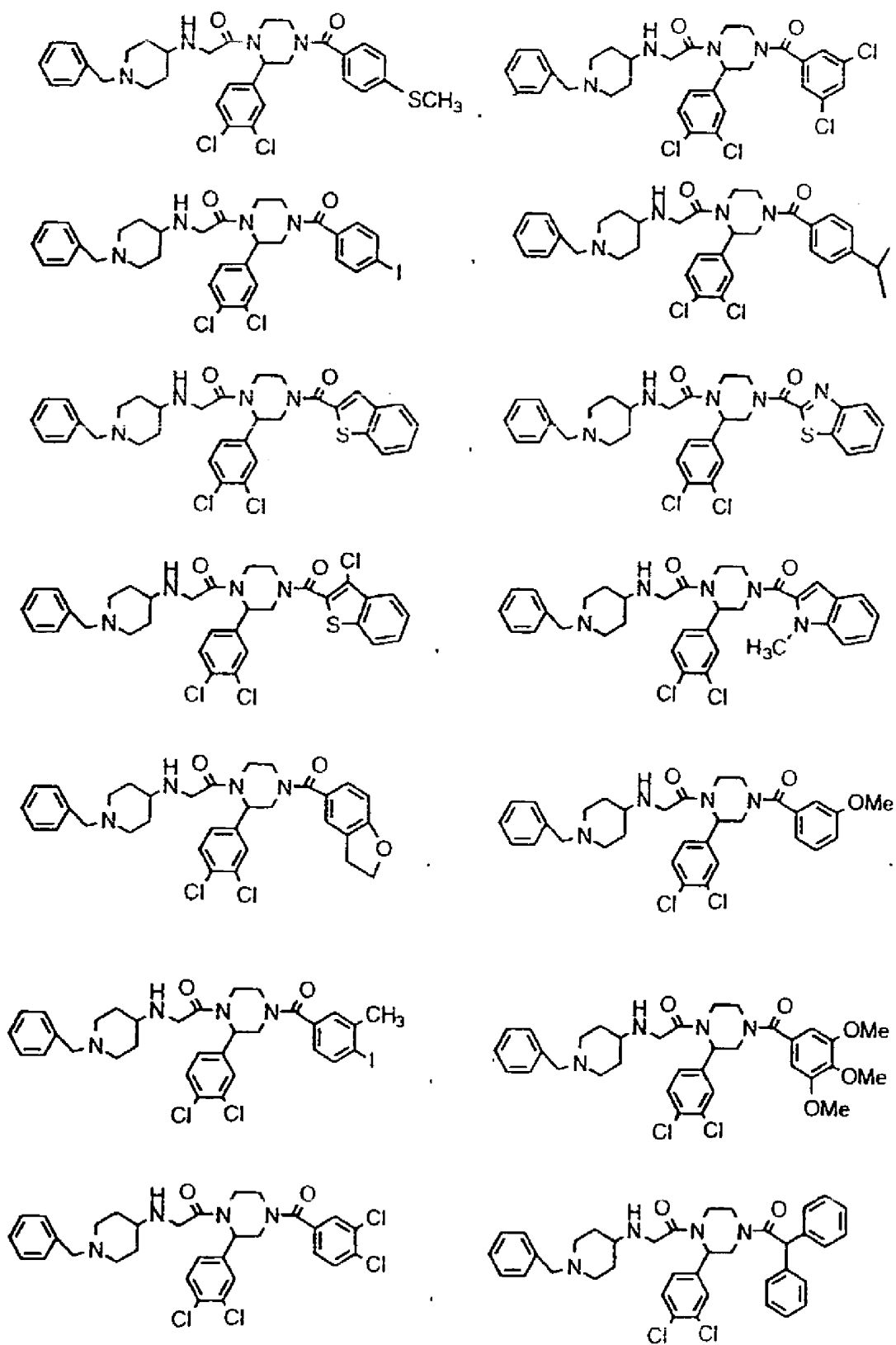


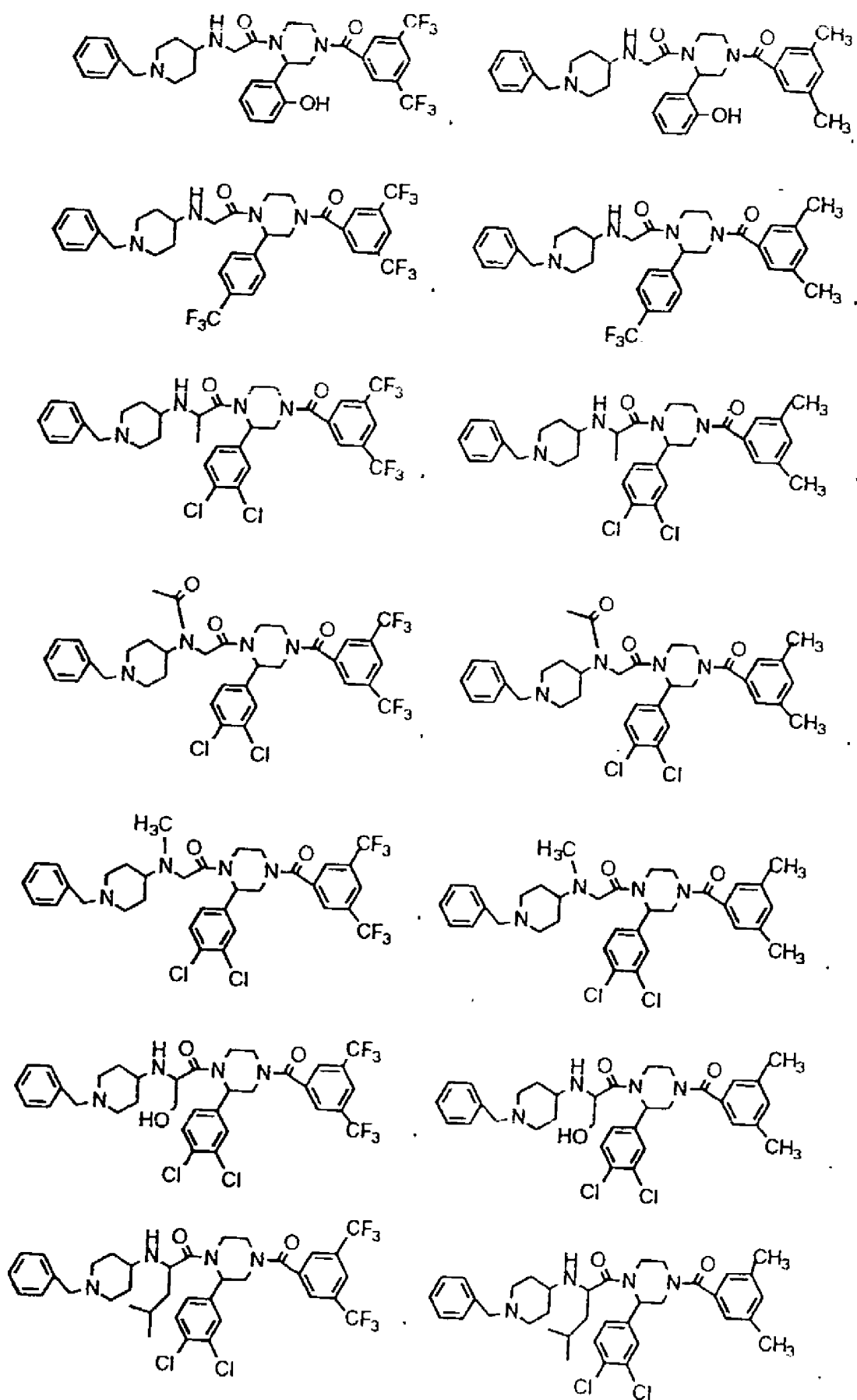


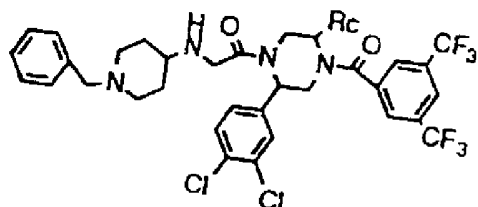
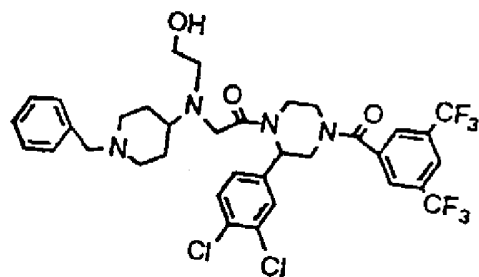
124



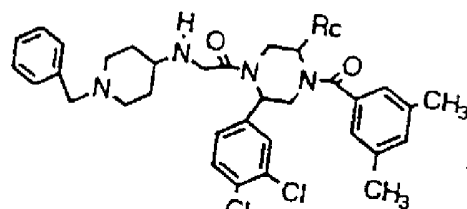
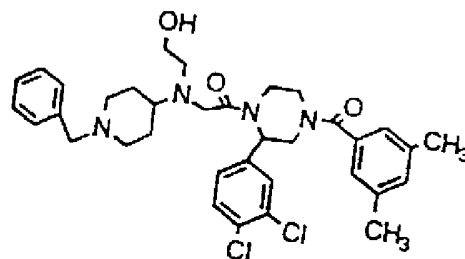




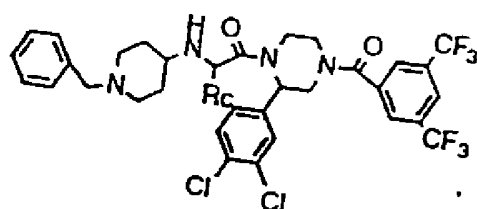




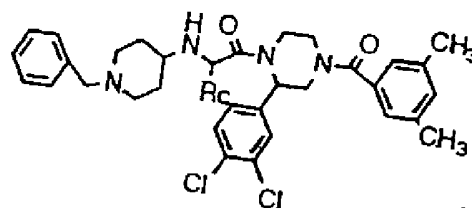
$R_c = \text{CH}_3, \text{isobutyl}, -(\text{CH}_2)_{n_1}-\text{COOH},$
 $-(\text{CH}_2)_{n_1}-\text{OH}, -(\text{CH}_2)_{n_1}-\text{CONH}_2,$
 $n_1 = 1-6$



$R_c = \text{CH}_3, \text{isobutyl}, -(\text{CH}_2)_{n_1}-\text{COOH},$
 $-(\text{CH}_2)_{n_1}-\text{OH}, -(\text{CH}_2)_{n_1}-\text{CONH}_2,$
 $n_1 = 1-6$



$R_c = -(\text{CH}_2)_{n_2}-\text{OH}, -(\text{CH}_2)_{n_1}-\text{COOH},$
 $-(\text{CH}_2)_{n_1}-\text{COOH}$
 $n_1 = 1-6, n_2 = 2-6$



$R_c = -(\text{CH}_2)_{n_2}-\text{OH}, -(\text{CH}_2)_{n_1}-\text{COOH},$
 $-(\text{CH}_2)_{n_1}-\text{COOH}$
 $n_1 = 1-6, n_2 = 2-6$

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

22. Prostředek, vyznačující se tím, že obsahuje neurokininově antagonisticky účinné množství sloučeniny podle nároku 1 a farmaceuticky přijatelný nosič.

23. Způsob vyvolání neurokininového antagonismu, vyznačující se tím, že zahrnuje podávání neurokininově antagonisticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1 savcům, kteří to potřebují.

24. Způsob léčení chronických nemocí dýchacích cest, jako je astma a alergie; zánětlivá onemocnění, jako je zánětlivé onemocnění střev, psoriasis, fibrositosa, osreoartritida a

revmatická artritida; migréna; poruchy centrálního nervového systému, jako je deprese, psychoza, demence a Alzheimerova nemoc; Downův syndrom; neuropathie; roztroušená sklerosa; oftalmická onemocnění; konjunktivitida; autoimunitní onemocnění; odhojování transplantátu; systemická lupus erythromatosus; gastrointestinální onemocnění, jako je Crohnova nemoc a vředová kolitida; poruchy funkce ledvin; oběhová onemocnění, jako je angina; Raynaudova nemoc; kašel a bolesti, vyznačující se tím, že zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1.