



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **324867**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

C07D 295/12 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

C07D 209/08 (2006.01)

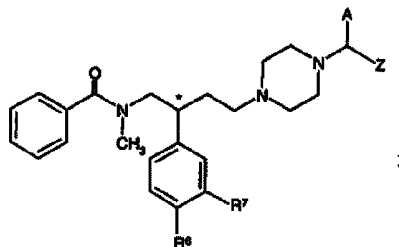
Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20024351	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	
(22)	Inng.dag	2002.09.12	(85)	Videreføringsdag	
(24)	Løpedag	2002.09.12	(30)	Prioritet	2001.09.13, DE, 10145044
(41)	Alm.tilgj	2003.03.14			
(45)	Meddelt	2007.12.17			

(73)	Innehaver	Solvay Pharmaceuticals GmbH, Hans-Böckler-Allee 20, 30173 HANNOVER, DE
(72)	Oppfinner	Samuel David, Gollstrasse 9, D-30559 Hannover, DE Reinhard Brückner, Homburgweg 8, D-30559 Hannover, DE Jochen Antel, Lauenauerstrasse 63, 31848 BAD MÜNDEr, DE Daniel Jasserand, Lüneburger Damm 44, D-30625 Hannover, DE Ulf Preuschoff, Am Mühlberg 21, D-31275 Lehrte/Ahlten, DE Holger Sann, Kampstrasse 52, D-30629 Hannover, DE Dania Reiche, Hannoversche Strasse 205, 29352 ADELHEIDSDORF, DE Christian Eeckhout, Blütenweg 14, D-29690 Lindwedel, DE
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 7085 Majorstua, 0306 OSLO

(54)	Benevnelse	Nye 1-[1-(hetero)aryl-1-perhydroksyalkylmetyl]-piperazinforbindelser, fremgangsmåte for deres fremstilling, legemidler som inneholder disse forbindelsene, anvendelse av forbindelsene til fremstilling av farmasøytiske preparater, samt mellomprodukter i fremgangsmåten
(56)	Anførte publikasjoner	EP A 428 434
(57)	Sammendrag	

Det beskrives nye, tachykinin-reseptorantagonistisk aktive 1-[1-(hetero)aryl-1-perhydroksyalkylmetyl]-piperazinforbindelser med den generelle formel I hvor R⁶, R⁷, A og Z har de i beskrivelsen angitte betydninger, samt legemidler som inneholder disse forbindelsene. Videre beskrives fremgangsmåte for fremstilling av de nye forbindelsene og mellomprodukter ved denne fremgangsmåten.



Den foreliggende oppfinnelse vedrører nye tachykinin-reseptorantagonistisk aktive 1-[1-(hetero)aryl-1-perhydroksyalkylmetyl]-piperazinformbindelser samt legemidler som inneholder disse forbindelsene og anvendelse av forbindelsene ved fremstilling av farmasøytiske preparater. Videre vedrører oppfinnelsen en fremgangsmåte for fremstilling av de nye piperazinformbindelsene og mellomprodukter i denne fremgangsmåten.

Til tachykininene hører de naturlig forekommende neuropeptider substans P, neurokinin A og neurokinin B. Tachykininene virker som agonister for reseptorer som finnes i store pattedyr og mennesker, som neurokinin (= NK)-1-reseptoren, NK-2-reseptoren og NK-3-reseptoren. Kunstig fremstilte tachykininreseptorantagonistisk aktive forbindelser klassifiseres vanligvis etter deres relative evne til å binde seg til én eller flere av de tre ovenfor nevnte reseptorundertyper. Tachykininene spiller i fysiologisk henseende f.eks. en viktig rolle ved smerteoverføringen, emesen, ved nervebetennelser, urinblærebetennelser; inflammatoriske leddsykdommer eller ved astmasykdommer.

Fra EP 0 474 561 A1 er det allerede kjent blant annet piperazinderivater som er aktive som antagonister for NK-2-reseptoren.

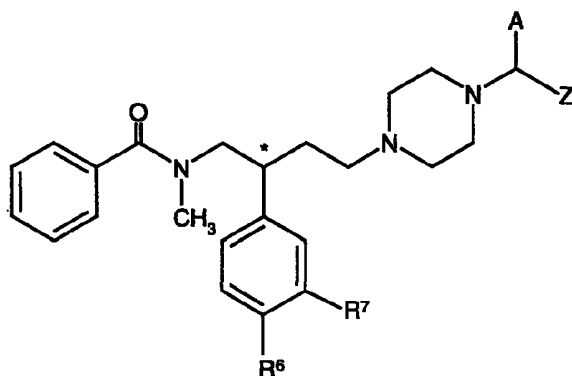
Fra WO 96/10568 er det kjent ytterligere piperazinderivater som kan virke som antagonister for tachykininreseptorer.

Til grunn for den foreliggende oppfinnelse lå den oppgave å tilveiebringe nye, aktive forbindelser med tachykininreseptorantagonistiske egenskaper og en forbedret aktivitetsprofil, som særlig er egnet til behandling av perifere forstyrrelser som funksjonelle og inflammatoriske forstyrrelser i mage- og tarmkanalen.

Det ble nå overraskende funnet at en gruppe av nye 1-[1-(hetero)aryl-1-perhydroksyalkylmetyl]-piperazinformbindelser utmerker seg ved tachykininreseptorantagonistiske, særlig NK-2-reseptorantagonistiske egenskaper og oppviser en utpreget virkningskomponent rettet mot det perifere område. Følgelig viser gruppen av forbindelser ifølge oppfinnelsen seg særlig egnet til behandling av perifere forstyrrelser hvorved tachykininer, særlig neurokinin A, er delaktig som overføringsstoffer, f.eks. til behandling og/eller profylakse av funksjonelle og inflammatoriske

forstyrrelser i mage- og tarmkanalen. Betegnelsen (hetero)aryl skal innenfor foreliggende oppfinnelses ramme forstås slik at så vel aryl- som også heteroarylester kan være omfattet.

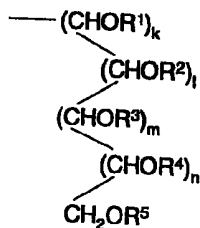
Oppfinnelseens gjenstand er nye 1-[1-(hetero)aryl-1-perhydroksyalkylmetyl]-piperazinformbindelser med den generelle formel I



I

hvor

- A betyr naftyl, fenyl, heteroaryl valgt fra gruppen bestående av: tienyl, furyl og indolyl, eller eventuelt med fenyl substituert C₃₋₆-alkenyl,
Z står for en undergruppe med den generelle formel



hvor

- R¹ betyr hydrogen eller C₂₋₄-alkanoyl, eller sammen med en annen substituent valgt fra gruppen bestående av R², R³, R⁴ og R⁵, kan danne en 5- eller 6-ring som er brodannet over karbonyl,
R² betyr hydrogen eller C₂₋₄-alkanoyl, eller kan sammen med en annen substituent valgt fra gruppen bestående av R¹, R³, R⁴ og R⁵, danne en 5- eller 6-ring som er brodannet over karbonyl,

- R^3 betyr hydrogen eller C_{2-4} -alkanoyl, eller kan sammen med en annen substituent valgt fra gruppen bestående av R^1 , R^2 , R^4 og R^5 , danne en 5- eller 6-ring som er brodannet over karbonyl,
- 5 R^4 betyr hydrogen eller C_{2-4} -alkanoyl, eller kan sammen med en annen substituent valgt fra gruppen bestående av R^1 , R^2 , R^3 og R^5 , danne en 5- eller 6-ring som er brodannet over karbonyl,
- 10 R^5 betyr hydrogen eller C_{2-4} -alkanoyl, eller kan sammen med en annen substituent valgt fra gruppen bestående av R^1 , R^2 , R^3 og R^4 , danne en 5- eller 6-ring som er brodannet over karbonyl,
- k betyr 0 eller 1,
- l betyr 0 eller 1,
- 15 m betyr 0 eller 1, og
- n betyr 0 eller 1,
- R^6 betyr halogen og
- R^7 betyr halogen,
- samt fysiologisk akseptable syreaddisjonssalter av forbindelser
- 20 med formel I.

Oppfinnelsens gjenstand er dessuten legemidler som inneholder en farmakologisk aktiv mengde av en forbindelse ifølge krav 1 og vanlige farmasøytiske hjelpe- og/eller bærerstoffer. Oppfinnelsens gjenstand er også anvendelse av forbindelser ifølge

25 krav 1 til fremstilling av farmasøytiske preparater for behandling og/eller profylakse av funksjonelle eller inflammatoriske forstyrrelser i den nedre tarmkanal hos pattedyr og mennesker som er forbundet med forhøyet smerteømfintlighet og/eller forstyrret avføringspassering i tykktarmsområdet. Videre er oppfinnelsens

30 gjenstand en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med formel I, samt mellomprodukter i denne fremgangsmåten.

Såfremt substituenten i forbindelser med formel I står for halogen, kommer det på tale med fluor, klor eller brom. Klor er foretrukket. Acetyl er foretrukket som C_{2-4} -alkanoyl.

35 Undergruppen A står fortrinnsvis for tiofen og furan. Såfremt A står for eventuelt med fenyl substituert C_{3-6} -alkenyl, kan alkenylkjeden være rettkjedet eller forgrenet og står særlig for 1-alkenyl.

Såfremt en substituent fra gruppen bestående av R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og R^5 sammen med en annen fra denne gruppen utvalgt substituent omfattet av undergruppe Z, står for en 5- eller 6-ring som er brodannet over karbonyl, skal ringene oppfattes som sykliske karbonater. k står fortrinnsvis for 1. n står fortrinnsvis for 0. Z utgjør således fortrinnsvis en eventuelt substituert 1,2-diolrest, en 1,2,3-triolrest eller en 1,2,3,4-tetrolrest. De karbonatomer som bærer substituentene R^1 , R^2 , R^3 og R^4 , er asymmetriske og kan hver opptre i to forskjellige konfigurasjoner.

Betinget av dette kan Z opptre i flere stereoisomere former. Den foreliggende oppfinnelse omfatter ved siden av forbindelsene med formel I, som inneholder blandinger av stereoisomere former av undergruppe Z, også forbindelser med formel I hvor isomerene undergrupper Z er inneholdt. Foretrukne undergrupper Z er xylo-1,2,3,4-tetrahydroksybutyl, lyxo-1,2,3,4-tetrahydroksybutyl, arabino-1,2,3,4-tetrahydroksybutyl, treo-1,2,3-trihydroksypropyl, erytro-1,2,3-trihydroksypropyl samt glysero-1,2-dihydroksyetyl. De utvalgte karbohydratene fra de karbohydratene som ligger til grunn for D-rekken av undergrupper Z, gir for det meste de gunstigste resultater. Diastereomerene undergrupper Z er foretrukket.

Særlig foretrukne forbindelser med formel I er valgt fra gruppen bestående av

N-((2S)-2-(3,4-diklorfenyl)-4-{4-[(2S,3R,4R)-2,3,4,5-tetrahydroksy-1-(3-tienyl)pentyl]-1-piperazinyl}butyl)-N-metylbenzamid;

N-((2S)-2-(3,4-diklorfenyl)-4-{4-[(2S)-2,3-dihydroksy-1-(2-furyl)propyl]-1-piperazinyl}butyl)-N-metylbenzamid;

(2S)-2-(acetyloksy)-3-{4-[(3S)-4-[benzoyl(metyl)amino]-3-(3,4-diklorfenyl)butyl]-1-piperazinyl}-3-(2-furyl)propylacetat;

N-[(2S)-2-(3,4-diklorfenyl)-4-(4-{2-furyl[(4S)-2-okso-1,3-dioksolan-4-yl]metyl}-1-piperazinyl)butyl]-N-metylbenzamid;

N-((2S)-2-(3,4-diklorfenyl)-4-{4-[(1S,2R)-2,3-dihydroksy-1-(3-tienyl)propyl]-1-piperazinyl}butyl)-N-metylbenzamid;

N-((2S)-2-(3,4-diklorfenyl)-4-{4-[(2S)-2,3-dihydroksy-1-(3-furyl)propyl]-1-piperazinyl}butyl)-N-metylbenzamid;

N-((2S)-2-(3,4-diklorfenyl)-4-{4-[(2R,3R,4R)-2,3,4,5-tetrahydroksey-1-(3-tienyl)pentyl]-1-piperazinyl}butyl)-N-metylbenzamid;

N-((2S)-2-(3,4-diklorfenyl)-4-{4-[(2S,3R,4R)-2,3,4,5-tetrahydroksey-1-(2-furyl)pentyl]-1-piperazinyl}butyl)-N-metylbenzamid;

N-((2S)-2-(3,4-diklorfenyl)-4-{4-[(2R)-2,3-dihydroksey-1-(3-tienyl)propyl]-1-piperazinyl}butyl)-N-metylbenzamid;

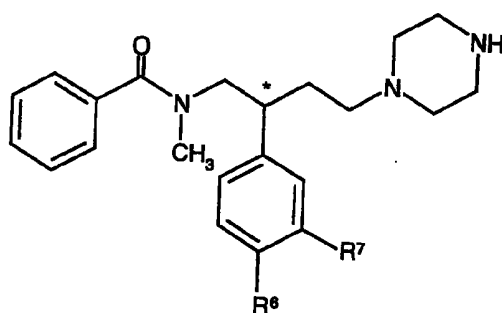
N-((2S)-2-(3,4-diklorfenyl)-4-{4-[(2R,3S,4S)-2,3,4,5-tetrahydroksey-1-(3-tienyl)pentyl]-1-piperazinyl}butyl)-N-metylbenzamid;

N-((2S)-2-(3,4-diklorfenyl)-4-{4-[(2S,3R,4R)-2,3,4,5-tetrahydrokseyacetyl-1-(3-tienyl)pentyl]-1-piperazinyl}butyl)-N-metylbenzamid;

N-((2S)-2-(3,4-diklorfenyl)-4-{4-[(2S,3R)-2,3,4-trihydroksey-1-(3-tienyl)butyl]-1-piperazinyl}butyl)-N-metylbenzamid og

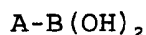
N-[(2S)-2-(3,4-diklorfenyl)-4-(4-{2-furyl-[(4S)-2-tiokso-1,3-dioksolan-4-yl]metyl}-1-piperazinyl)butyl]-N-metylbenzamid.

Forbindelsene med formel I og deres syreaddisjonssalter kan fremstilles ved at en forbindelse med den generelle formel II



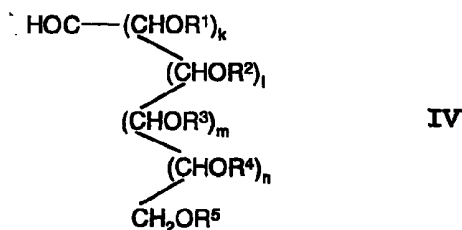
II

hvor R⁶ og R⁷ har betydningene ovenfor, omsettes med en forbindelse med den generelle formel III



III

hvor A har betydningen ovenfor, og omsettes med en forbindelse med den generelle formel IV



hvori R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , k , l , m og n har betydningene ovenfor, og
 en erholdt forbindelse med formel I hvor minst én substituent
 10 valgt fra R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og R^5 , betyr hydrogen, deretter om ønsket
 ved omsetning med en forbindelse med den generelle formel VIII



15 hvor R^8 har betydningen rettkjedet eller forgrenet alkyl med 1-
 3 karbonatomer, acyleres i undergruppen Z, eller en erholdt for-
 bindelse med formel I, hvor minst to substituenten valgt fra R^1 ,
 R^2 , R^3 , R^4 og R^5 , betyr hydrogen, deretter om ønsket ved omsetning
 med en reaktiv karbonylsynteseekvivalent karbonyleres i under-
 20 gruppen Z, og en erholdt forbindelse med formel I om ønsket
 overføres til dens syreaddisjonssalt, eller et syreaddisjonssalt
 overføres til en fri forbindelse med formel I.

Reaksjonen kan gjennomføres på i og for seg kjent måte
 under betingelsene ved en Boron-Mannich-reaksjon (jf. f.eks. N.A.
 25 Petasis et al., Journal of the American Chemical Society, 120
 (1998) 11798-11799, WO 98/00398 eller WO 00/24510). Således kan
 en forbindelse med formel II ved hjelp av en én-beholdersreaksjon
 omsettes med en borsyre med formel III og et karbohydrat med
 formel IV som eventuelt er beskyttet med egnede beskyttelses-
 30 grupper, i et under reaksjonsbetingelsene inert oppløsnings-
 middel. Egnede beskyttelsesgrupper for karbohydrater er i og for
 seg kjente, f.eks. fra J.A.W. McOmie, "Protective Groups in
 Organic Chemistry", Plenum Press, 1973, eller fra T.W. Green,
 P.G. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley and
 35 Sons, 1999. Som oppløsningsmiddel egner seg dipolar-protiske,
 organiske oppløsningsmidler som lavere alkanoler, f.eks. rett-
 kjedede eller forgrenede C_{1-4} -alkanoler, fortrinnsvis etanol,
 eller det er egnet med blandinger av disse ovenfor nevnte opp-
 løsningsmidler med vann, eller med dipolar-aprotiske oppløs-

ningsmidler som lavere halogenalkaner, fortrinnsvis diklormetan. Egnede reaksjonstemperaturer ligger mellom romtemperatur og kokepunktet til oppløsningsmidlet eller oppløsningsmiddelblandingen. Forbindelsene med formlene II, III og IV kan fortrinnsvis adderes i denne angitte rekkefølge. Likeledes er det også mulig å sammenføye en forbindelse med formel II først med en forbindelse med formel IV og deretter med en forbindelse med formel II. Det nyoppståtte kiralitetssentrum i forbindelser med formel I som bærer undergruppene A og Z, ved denne koblingsreaksjonen dannes på vanlig måte med en svært høy grad av diastereokontroll som "anti"-produkt.

Forbindelsene med formel I som i undergruppen Z bærer minst én fri hydroksygruppe, kan om ønsket deretter omsettes videre med forbindelser med formel VIII, hvorved de frie hydroksygruppene i undergruppe Z acyleres. Under disse omstendighetene finner det vanligvis sted en peracylering av de frie hydroksygruppene i undergruppe Z. Som acyleringsmiddel kan syrene med formel VIII eller deres reaksjonsdyktige derivater anvendes. Som reaksjonsdyktige derivater kommer det særlig på tale med syreanhydrider og syrehalogenider. Acyleringen kan gjennomføres i et under reaksjonsbetingelsene inert, organisk oppløsningsmiddel, fortrinnsvis ved temperaturer mellom -20 °C og romtemperatur. Som oppløsningsmiddel egner seg særlig aromatiske hydrokarboner som benzen eller toluen, sykliske eller åpenkjedede dilavere alkyletere som dietyleter, tetrahydrofuran (= THF) eller dioksan, delvis halogenerte lavere hydrokarboner som diklormetan eller blandinger av disse oppløsningsmidler. Såfremt det som acyleringsmiddel anvendes et syreanhydrid eller et syrehalogenid av syrene med formel VIII, kan acyleringen hensiktsmessig finne sted i nærvær av et syrebindende reagens. Som syrebindende reagens egner seg reaksjonsblandingen av oppløselige ikke-nukleofile, organiske baser som pyridin, trietylamin eller 4-dimetylamino-pyridin. Organiske baser som anvendes i overskudd, kan samtidig anvendes også som oppløsningsmiddel.

Forbindelsene med formel I som i undergruppen Z bærer minst to frie hydroksygrupper, kan om ønsket, etter deres ovenfor beskrevne fremstilling, i stedet for en omsetning med forbindelser med formel VIII også omsettes med en reaktiv karbonylsynteseekvivalent, hvorved undergruppen Z kan karbonyleres. Omset-

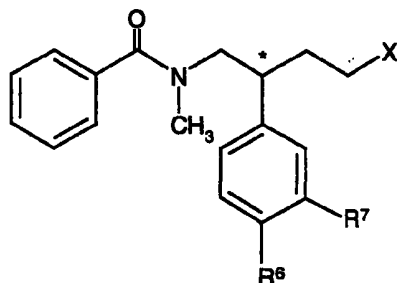
ningen kan skje på i og for seg kjent måte. Således kan en forbindelse med formel I omsettes i et under reaksjonsbetingelsene inert, organisk oppløsningsmiddel. Som reaktive karbonylsyntese-ekvivalenter egner seg f.eks. fosgen eller fosgenlignende reagerende stoffer som bis-(triklormetyl)karbonat (= trifosgen), klormaursyre-triklormetylester (= difosgen) eller særlig karbon-ylidiimidazol. Hensiktsmessig kan reaksjonsblandingen tilsettes et syrebindende reagens. Som syrebindende reagenser egner seg de ovenfor for omsetningen av forbindelser med formel I med forbind-
10 elser med formel VIII angitte syrebindende reagenser. Egnede reaksjonstemperaturer ligger mellom ca. -20°C og romtemperatur.

Forbindelsene med formel I som i undergruppen Z bærer minst to frie hydroksygrupper, kan om ønsket etter deres ovenfor beskrevne fremstilling, i stedet for en omsetning med forbind-
15 elser med formel VIII eller i stedet for en omsetning med reaktive karbonylsynteseekvivalenter, også omsettes med et dilavere alkylketon eller et C_{5-6} -sykloalkylketon i undergruppen Z til et 5- eller 6-ringderivat som er brodannet med metylen som eventuelt er substituert med lavere alkyl eller C_{4-5} -alkylen. Som
20 dilavere alkylketon egner seg fortrinnsvis aceton. Som C_{5-6} -sykloalkylketoner egner seg fortrinnsvis syklopentanon og sykloheksanon.

Såfremt det skal fremstilles forbindelser med formel I hvor de i undergruppen Z inneholdte substituenten R^1 , R^2 , R^3 , R^4
25 og/eller R^5 har andre betydninger enn hydrogen, går det fortrinnsvis ut fra hydrokarbonforbindelser med formel IV som minst i α -stilling til aldehydfunksjonen inneholder frie hydroksygrupper. Det er gunstig å gå ut fra forbindelser med formel IV hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og R^5 betyr hydrogen. De frie hydroksygruppene
30 kan om ønsket deretter acyleres eller karbonyleres, på den ovenfor nevnte måte.

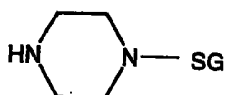
Forbindelsene med formel II er nye forbindelser som på fordelaktig måte egner seg som mellomprodukter for fremstilling av nye, aktive forbindelser, f.eks. til fremstilling av tachy-
35 kininreseptorantagonistisk aktive forbindelser med formel I.

Forbindelsene med formel II kan fremstilles ved at man omsetter en forbindelse med den generelle formel V



V

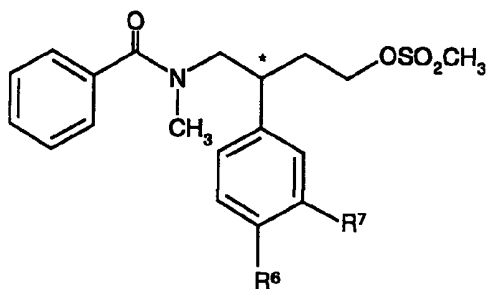
hvor R^6 og R^7 har betydningene ovenfor og X står for halogen, særlig for jod; med et beskyttet piperazinderivat med den generelle formel VI



VI

hvor SG står for en avspaltbar beskyttelsesgruppe, særlig for tert.-butyloksykarbonyl, og deretter avspalter beskyttelsegruppen SG på i og for seg kjent måte. Reaksjonen kan gjennomføres i et under reaksjonsbetingelsene inert, organisk oppløsningsmiddel som et aromatisk hydrokarbon, særlig toluen, eller i en syklisk eller åpenkjedet lavere alkyleter, særlig THF, eller fortrinnsvis i en blanding av de ovenfor nevnte oppløsningsmidler og i nærvær av en base. Som base egner seg ikke-nukleofile, organiske nitrogen-baser som tertiære lavere alkylaminer, f.eks. trietylamin. Egnede reaksjonstemperaturer ligger mellom 50 °C og 100 °C, fortrinnsvis ved ca. 70° til 90 °C.

Forbindelser med formel V kan fremstilles ved at man omsetter forbindelser med den generelle formel VII



VII

hvor R^6 og R^7 har betydningene ovenfor, på i og for seg kjent måte med et alkalimetallhalogenid med den generelle formel MX, hvor M står for et alkalimetall, særlig natrium, og X har betydningen ovenfor, og særlig står for jod. Forbindelsene med
 5 formel VII og deres stereoisomere former er i og for seg kjent, f.eks. fra EP 0 474 561 A1, og kan fremstilles etter de i denne publikasjonen angitte fremgangsmåter eller etter fremgangsmåter som er analoge med dem.

Forbindelsene med formlene III, IV og VI er i og for
 10 seg kjent eller kan fremstilles fra kjente forbindelser på for fagmannen kjent måte. Foretrukne anvendte forbindelser med formel IV omfatter D-xylose, D-lyxose, D-arabinose, D-treose, D-erytrose, samt D- og L-glyserolaldehyd.

Forbindelsene med formel I kan isoleres og renses på i
 15 og for seg kjent måte fra reaksjonsblandingen. Syreaddisjons-salter kan overføres på vanlig måte til de frie basene, og disse kan om ønsket overføres på kjent måte til fysiologisk akseptable syreaddisjonssalter. Som fysiologisk akseptable salter av forbindelser med formel I kommer det på tale med deres vanlige
 20 salter med uorganiske syrer, f.eks. svovelsyre, fosforsyrer eller hydrogenhalogensyrer, fortrinnsvis saltsyre, eller med organiske syrer, f.eks. lavere alifatiske mono-, di- eller trikarboksyl-syrer som maleinsyre, fumarsyre, melkesyre, vinsyre, sitronsyre, eller med sulfonsyrer, f.eks. lavere alkansulfonsyrer som metan-
 25 sulfonsyre eller trifluormetansulfonsyre, eller eventuelt i benzenringen med halogen eller lavere alkyl substituerte benzen-sulfonsyrer som p-toluensulfonsyre.

Forbindelsene med formel I inneholder i γ -stilling til ringnitrogenatomet i 4-stilling i piperazinringen et asymmetrisk
 30 karbonatom, nemlig karbonatomet $*C$ i fenylingen som er substitu-ert med R^6 og R^7 . På grunn av dette asymmetriske karbonatom samt på grunn av det asymmetriske karbonatom som bæres av undergruppen A og Z, og eventuelt også på grunn av de asymmetriske karbon-atomer som er inneholdt i undergruppe Z, kan forbindelsene med
 35 formel I foreligge i flere stereoisomere former. Den foreliggende oppfinnelse omfatter så vel blandingen av optiske isomerer, som også de isomerrene forbindelsene med formel I. Det er foretrukket med forbindelser med formel I hvor karbonatomet $*C$ som bærer fenylingen som er substituert med R^6 og R^7 , har S-konfigurasjon.

Dersom det ved syntesen av forbindelsene med formel I anvendes blandinger av optiske isomerer av utgangsforbindelsen, f.eks. forbindelsene med formel II eller forbindelsene med formel IV, fås også forbindelsene med formel I i form av blandinger av optiske isomerer. Ved å gå ut fra stereokjemisk enhetlige former av utgangsforbindelsen kan også stereokjemisk enhetlige forbindelser med formel I fås. De stereokjemisk enhetlige forbindelser med formel I kan fås fra de blandede optiske isomerer på i og for seg kjent måte, f.eks. ved kromatografisk oppløsning på kirale oppløsningsmaterialer, eller ved omsetning med egnede optisk aktive syrer, f.eks. vinsyre eller kamfer-10-sulfonsyre, og deretter oppløsning i de optisk aktive antipoder ved fraksjonert krystallisasjon av de utvunne diastereomere salter.

Forbindelsene med formel I og deres syreaddisjonssalter har tachykininreseptorantagonistiske egenskaper og er således egnet til behandling av sykdomstilstander hos større pattedyr, særlig mennesker, hvor tachykininer er delaktige som overføringsstoffer. Gruppen av forbindelser ifølge oppfinnelsen utmerker seg ved en særlig gunstig virkningsprofil som er kjennetegnet ved en høy selektiv affinitet til NK-2-reseptorer. Dessuten er gruppen av forbindelser ifølge oppfinnelsen kjennetegnet ved en god forenlighet og også over lengre applikasjonstidsrom, og ved en sammenlignbar god oral disponerbarhet. På grunn av deres virkningsprofil egner forbindelsene med formel I seg særlig til inhibering av hendelser hvor tachykininer som binder seg til NK-2-reseptorer, som neurokinin A, er delaktige i. På grunn av den på fordelaktig måte i de perifere områder rettede virkning egner forbindelsene med formel I seg særlig til behandling og/eller profylakse av funksjonelle eller inflammatoriske forstyrrelser i mage- og tarmkanalen hos større pattedyr, særlig mennesker, av begge kjønn, som er forbundet med forhøyet smerteømfintlighet og/eller forstyrret avføringspassering i tykktarmsområdet. Til de funksjonelle forstyrrelser i mage- og tarmkanalen som lar seg behandle med forbindelsene ifølge oppfinnelsen, hører særlig de forstyrrelser som er kjent under navnet "Irritable Bowel Syndrome" (= IBS) eller irritabel tarm-syndrom i den nedre tarmkanal. For diagnosen av IBS er det beskrevet typiske symptomer f.eks. av W.G. Thompson et al., Gastroenterology International 2 (1989) 92-95 eller av W.G. Thompson et al., GUT 45/II (1999)

II43-II47, og er innenfor faget generelt kjent under begrepet "Rome Criteria". Til de vesentlige symptomer på IBS teller således underlivssmerter som synes å bero på en overømfintlighet i det viscerale, afferente nervesystem, og anomalier ved avføringen, som konstipasjon, diaré eller vekselvis konstipasjon og diaré. Ytterligere inflammatorisk betingede forstyrrelser i mage- og tarmkanalen som kan påvirkes gunstig gjennom gruppen av forbindelser ifølge oppfinnelsen, er f.eks. de betennelsesforstyrrelser i tynntarms- og tykktarmsområdet som kan sammenfattes under begrepet "Inflammatory Bowel Disease" (= IBD), f.eks. ulcerøs kolitt eller Morbus Crohn. På grunn av deres virkningsmekanisme synes forbindelsene ifølge oppfinnelsen dessuten å være egnet til behandling av andre forstyrrelser hvor tachykininer og særlig neurokinin A er delaktig som overføringsstoffer. Til disse forstyrrelsene teller f.eks. neurogene betennelser, inflammatoriske leddsykdommer som reumatoid artritt, astmatiske plager, allergiske forstyrrelser, forstyrrelser i immunreguleringen, urinblærebetennelser eller også funksjonell dyspepsi.

20 Beskrivelse av de farmakologiske testmetoder

De angitte eksempelnummere til de i den nedenunder angitte farmakologiske test som teststoffer anvendte forbindelser med formel I, er basert på fremstillingseksemplene som er beskrevet nedenunder.

25

1. Bestemmelse av teststoffenes bindingsevne til NK-2-reseptorer *in vitro*

Affiniteten til teststoffene til humane NK-2-reseptorer måles *in vitro*. Teststoffenes evne til å fortrenge den som referanseligand anvendte selektive NK-2-reseptorantagonist SR 48968 (= saredutant) fra dens tilsvarende binding, bestemmes.

Reseptorbindingsstudiene gjennomføres med radioaktivt merket [³H]-SR 48968 (Amersham) som ligand. For bindingsforsøket inkuberes forskjellige prøver av et membranpreparat av CHO-celler (= eggceller fra kinesisk hamster, kinesisk hamster-oocytter) som uttrykker den humane NK-2-reseptor (for fremstilling, se N.P. Gerard et al., Journal of Biological Chemistry 265/33 (1990) 20455-20462) i 90 minutter (= min) med en oppløsning av den merkede ligand, idet inkubasjonsblandingen ikke inneholder noe

teststoff eller inneholder tilsetninger av forskjellige konsentrasjoner av teststoff. Deretter skilles de i prøvene membranbundne ligander fra frie ligander ved filtrering. Den i filteret tilbakeblivende fraksjon vaskes flere ganger med bufferoppløsning før dens radioaktivitet måles med en væskescintillasjonsteller. For hvert teststoff ble det som IC_{50} bestemt en konsentrasjon som bevirker en halvmaksimal fortrengning av den bundne referanseligand. For hver IC_{50} -verdi ble inhiberingskonstanten (K_i -verdien) for teststoffet beregnet og angitt som dets negativt logaritmiske verdi (pK_i).

For forbindelsene ifølge eksemplene 1-39 ble affiniteten til humane NK-2-reseptorer bestemt ved minst tre gangers måling av teststoffene i konsentrasjonsområder fra 10^{-6} til 10^{-10} mol/l. Såfremt flere målinger ble gjennomført, ble hver gang middelveiden angitt. Alle ovenfor nevnte teststoffer oppviste i denne testmodellen pK_i -verdier på minst 7,0. Forbindelsene ifølge eksemplene 1-27 og 39 oppviste pK_i -verdier på minst 8,0. Forbindelsene ifølge eksemplene 1-6 og 39 oppviste pK_i -verdier på minst 9,0.

2. Bestemmelse av teststoffenes funksjonelle antagonisme til isolert vev fra marsvin *in vitro*

Den NK-2-reseptorantagoniserende virkning av teststoffene ble bestemt på isolerte galleblærepreparater fra Pirbright-White-marsvin oppbevart i en oksygenmettet næringsoppløsning. For dette ble preparatene på den ene siden festet til organholdere i næringsoppløsningen, og på den annen side festet med en tråd til en kraftmåler.

I denne testen ble de i galleblærepreparatene foreliggende NK-2-reseptorer stimulert med den naturlige NK-2-reseptoragonist neurokinin A (= NKA, $0,1$ mol/l), og den derved forårsakte kontraksjon av preparatet ble målt som kontraksjonskraft i mN (= preliminær verdi). Deretter overrisles NKA med NKA-fri oppløsning av preparatene, og teststoffene tilføres ved konsentrasjonen 10^{-7} mol/l. Etter 2 timers inkubasjon av preparatet med teststoffene måles de da ved fornyet NKA-tilsetning igjen frembrakte kontraksjoner av preparatet, og resultatet angis som prosentverdi beregnet på de først målte, gjennom alene NKA-tilsetning forårsakte kontraksjoner. Konsentrasjonen av test-

stoffer forhøyes iterativt i logaritmiske hel- hhv. halvtrinn i de etterfølgende forsøk avhengig av resultatet, inntil minst en konsentrasjon over henholdsvis under 50% kontraksjonshemming måles (inntil maksimalt 10^{-5} mol/l). For hver konsentrasjon beregnes middelverdien for kontraksjonshemmingen i 2 til 4 pre-
 5 parater. Som karakteristisk størrelse beregnes hver gang konsentrasjonen ved halvmaksimal hemming (IC_{50}) pr. teststoff. Den logaritmiske verdien til IC_{50} pr. teststoff angis hver gang som pIC_{50} i [mol/l]. Ved denne testmodellen oppviste de i den etter-
 10 følgende tabell I oppførte teststoffer de nedenunder angitte pIC_{50} -verdier.

Tabell 1: Funksjonell NK-2-antagonisme for teststoffene på isolert marsvinvev

15

Eksempel nr.	pIC_{50}
1	9,8
7	9,6
9	9,3
13	9,4
14	8,7
17	9,7

3. Bestemmelse av NK-2-reseptorantagonistisk aktivitet for teststoffene *in vivo*

Den NK-2- og NK-1-antagonistiske aktivitet til test-
 20 stoffene ble undersøkt hos narkotiserte marsvin etter intravenøs (= i.v.) og oral (= p.o.) tilsetning *in vivo*. Med den foreliggende testmodell er det mulig å påvise så vel NK-2-antagonistiske effekter i tre forskjellige organsystemer (respirasjonsvei, tykktarm og blodomløp) og også NK-1-antagonistiske effekter
 25 (hurtig blodtrykksfall) samtidig hos et dyr.

Pirbright-White-marsvin med kroppsvekt på 500-700 g narkotiseres med ketamin/xylazin (67/13 mg/kg subkutan, initiell dose, videre tilsetning etter behov). Dyrene forsynes med et intravenøst kateter for stofftilsetning og et intraarterielt

kateter for måling av blodtrykket. Gjennom en luftrørskanyle får dyrene kunstig åndedrett, og åndedrettstrykket registreres over en trykkmåler. For manometrisk registrering av tykktarmsmotilitet over en trykkmåler innføres det en ballong i dyrenes distale tykktarm. Blodtrykk, hjertefrekvens, åndedrettstrykk og tykktarmstrykk måles kontinuerlig hos hvert dyr og opptegnes på en skriver samt over et digitalt dataregistreringssystem. Som teststimulus for stimulering av NK-1- og NK-2-reseptorene administreres neurokinin A (= NKA, 200 pmol/dyr) som bolus i.v. En slik tilsetning av NKA fører til en sterk forhøyelse av åndedrettstrykket (bronkokonstriksjon) og tykktarmstrykket, samt til en bifasisk reduksjon av blodtrykket. Den første fasen av hypotensjon (= fase med maksimal hypotensjon i løpet av det første minutt etter NKA-tilsetning) formidles over NK-1-reseptorer ettersom de kan blokkeres fullstendig ved hjelp av spesifikke NK-1-reseptorantagonister. Den andre fasen med forsinket hypotensjon (= fase med maksimal hypotensjon etter 2-5 minutter) formidles derimot over NK-2-reseptorer ettersom de kan blokkeres ved hjelp av spesifikke NK-2-reseptorantagonister. Som karakteristiske størrelser for de enkelte måleparametrene bronkokonstriksjon, tykktarmstrykk samt NK-1- hhv. NK-2-formidlet blodtrykksendring, angis dosen av teststoffet som ED_{50} -verdi som hver gang fører til et med 50% av utgangsverdien redusert svar på teststimulusen NKA.

De antagonistiske virkningene av teststoffene undersøkes først i kumulativ form, idet tidspunktet for NKA-teststimulusen ligger 1 minutt etter applikasjonsslutt for hver dose av teststoffet. Denne ED_{50} -verdien som er utvunnet fra kumulativ dose-virkningskurver, er oppført i den etterfølgende tabell 2 (linje 1). For i tillegg å fastlegge tidsforløpet for den antagonistiske effekten av teststoffene ble virkningen av NKA-teststimulusen bestemt etter forskjellige tidspunkter (1, 30, 60, 90, 120, 150 og 180 min) etter applikasjon av teststoffene. Den antagonistiske effekten av teststoffene ble så bestemt som areal under kurven ("area under the curve", "AUC") over undersøkelsestidsrommet etter applikasjonen av teststoffene (i.v.: 120 minutter etter applikasjon; p.o.: 180 minutter etter applikasjon), og ED_{50} -verdiene som ble utvunnet fra dette, er oppført i den etterfølgende tabell 2 (linjene 2 og 3).

Tabell 2: NK-2-reseptorantagonistisk aktivitet av teststoffene med formel I på marsvin *in vivo*

ED ₅₀	Parameter	Eks. 1	Eks. 5	Eks. 13	Eks. 14	Eks. 15
i.v. [μ mol/kg]	Tykkttarmstrykk	0,017	0,041	0,019	0,042	0,041
etter 1 min	Åndedrettsmotstand	0,033	0,106	0,048	0,078	0,079
(kumulativt)	Blodtrykk	0,025	0,130	0,080	0,063	0,114
i.v. [μ mol/kg]	Tykkttarmstrykk	0,0009	0,014	0,018	--	0,009
AUC	Åndedrettsmotstand	0,008	0,008	0,023	--	0,042
over 120 min	Blodtrykk	0,006	0,004	0,025	--	0,047
p.o. [μ mol/kg]	Tykkttarmstrykk	0,5	3,4	1,9	3,2	4,5
AUC	Åndedrettsmotstand	1,8	2,7	2,0	6,7	3,2
over 180 min	Blodtrykk	2,7	7,6	24	9,4	8,6

5

Måleverdiene som er oppført i tabell 2 ovenfor, viser blant annet at stoffene ifølge eksemplene 1, 5, 13, 14 og 15 forårsaker en utpreget NK-2-reseptorantagonistisk aktivitet på tykkttarmsmotiliteten, det sene blodtrykksfall og åndedretts-
 10 motstanden etter kumulativ applikasjon i.v. (påvisning av antagonisme 1 minutt etter avsluttet teststofftilsetning).

Måleverdiene som er oppført i tabell 2 ovenfor, viser også at de ovenfor nevnte stoffer, særlig stoffet ifølge eksempel 1, forårsaker en effektiv hemming av NK-2-mekanismen på tykkttarm
 15 (tykkttarmspreferanse) sammenlignet med hemming av de bronko-konstriktoriske henholdsvis hypotensive NK-2-effekter. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen, særlig stoffet ifølge eksempel 1, utmerker seg dessuten ved en langsomt inntredende og langvarig virkning.

20 En NK-1-reseptorantagonistisk virkning kunne ikke iakttas ved de anvendte doser *in vivo* for noen av de undersøkte teststoffer.

Forbindelsene med formel I kan administreres i vanlige farmasøytiske preparater. Dosene som skal anvendes, kan være
 25 individuelt forskjellige og varierer naturlig alt etter typen av tilstanden som skal behandles og det anvendte stoff. Generelt er det for applikasjon til mennesker og større pattedyr egnet med legemiddelformer med et innhold av aktiv forbindelse på 0,2 til 200 mg, særlig 1 til 50 mg aktiv forbindelse pr. enkeltdose.

Forbindelsene kan ifølge oppfinnelsen være inneholdt sammen med vanlige farmasøytiske hjelpe- og/eller bærerstoffer i faste eller flytende farmasøytiske preparater. Som eksempler på faste preparater skal det nevnes oralt appliserbare preparater som tabletter, dragéer, kapsler, pulver eller granulater, eller også suppositorier. Disse preparatene kan inneholde farmasøytisk vanlige uorganiske og/eller organiske bærerstoffer, som f.eks. talkum, melkesukker eller stivelse, ved siden av farmasøytisk vanlige hjelpemidler, f.eks. glidemidler eller tablettedesintegrasjonsmidler. Flytende preparater som suspensjoner eller emulsjoner av den aktive forbindelse kan inneholde de vanlige fortynningsmidler som vann, olje og/eller suspensjonsmidler som polyetylenglykoler og lignende. Det kan i tillegg være tilsatt ytterligere hjelpestoffer som f.eks. konserveringsmidler, smaks-

korrigeringsmidler og lignende.

Den aktive forbindelse kan blandes og formuleres med de farmasøytiske hjelpe- og/eller bærerstoffer på i og for seg kjent måte. For fremstilling av faste legemiddelformer kan den aktive forbindelse f.eks. blandes med hjelpe- og/eller bærerstoffene på vanlig måte og granuleres fuktig eller tørt. Granulatet eller pulveret kan fylles direkte i kapsler eller presses på vanlig måte til tablettkjerner. Disse kan om ønsket dragéres på kjent måte.

De etterfølgende eksempler skal belyse oppfinnelsen nærmere.

Eksempel 1

N-((2S)-2-(3,4-diklorfenyl)-4-{4-[(2S,3R,4R)-2,3,4,5-tetrahydroksy-1-(3-tienyl)pentyl]-1-piperazinyl}butyl)-N-metylbenzamid

A) 45,0 g N-[(2S)-2-(3,4-diklorfenyl)-4-metansulfonyl-oksyl]-N-metylbenzamid ble oppløst i 550 ml aceton under beskyttelsesgassatmosfære. Til dette ble det tilsatt 84,6 g NaI, og den erholdte suspensjon ble omrørt i 20 timer ved romtemperatur. Oppløsningsmidlet ble inn-

dampet i stor grad under vakuum, og resten som ble tilbake, ble tatt opp i 650 ml metyl-tert.-butyleter (= MTBE) og 500 ml vann. Etter tilsetning av 120 g $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ ble vannfasen fraskilt, og den organiske fasen som ble tilbake, ble vasket fire ganger med 100 ml

mettet, vandig koksaltoppløsning hver gang. Den organiske fase ble tørket over natriumsulfat og oppløsningsmidlet inndampet under vakuum. Tørking under vakuum av resten som ble tilbake, ga 45,9 g N-[(2S)-2-(3,4-diklorfenyl)-4-jodbutyl]-N-metylbenzamid som glassaktig forbindelse som ble anvendt direkte til videre omsetninger uten ytterligere rensing.

B) 15,38 g N-tert.-butyloksykarbonylpiperazin ble oppløst i 200 ml toluen ved romtemperatur under beskyttelsesgassatmosfære og tilsatt 32 ml trietylamin. Den erholdte oppløsning ble varmet opp til 84 °C. Til denne dryppet man langsomt 45,9 g av det ovenfor erholdte jodid oppløst i en blanding av 100 ml THF og 200 ml toluen. Den således erholdte reaksjonsblanding ble varmet opp i 5 timer til 80-85 °C og deretter omrørt i 8 timer ved romtemperatur. Oppløsningsmiddelblanding ble vidtgående inndampet under vakuum, og resten som ble tilbake, ble tatt opp i 600 ml eddiksyreetyler (= EE). Etter fraskillelse av det utfelte bunnfall ble den organiske fase vasket suksessivt to ganger med 100 ml vann og 100 ml 15%-ig vandig vinsyreoppløsning hver gang. Deretter ble det til den organiske fase tilsatt 8,0 g NaOH og på nytt vasket to ganger, hver gang med 200 ml vann. Tørking av den organiske fase over natriumsulfat og inndamping av oppløsningsmidlet under vakuum ga 44,9 g tert.-butyl-4-[(3S)-4-[benzoyl(metyl)amino]-3-(3,4-diklorfenyl)butyl]-1-piperazinkarboksylat som oljeaktig forbindelse som ble anvendt direkte til videre omsetninger uten ytterligere rensing.

C) 44,5 g av piperazinkarboksylatforbindelsen erholdt ovenfor, ble oppløst i 600 ml metanol ved romtemperatur, tilsatt 150 ml 6 N HCl og omrørt i 60 timer. Deretter tilsatte man 500 ml vann og inndampet i stor grad metanolfasen under vakuum. Vannfasen som ble tilbake, ble ekstrahert fire ganger med 100 ml EE hver gang, og fire ganger med 100 ml MTBE hver gang. Deretter ble det til vannfasen tilsatt en oppløsning av 36,0 g NaOH i 200 ml vann, og den nå alkaliske vann-

fasen ble ekstrahert to ganger med 350 ml EE hver gang. De forente organiske faser ble vasket med 100 ml vann, tørket over natriumsulfat og inndampet under vakuum. Tørking av resten ga 25,8 g N-[(2S)-2-(3,4-diklorfenyl)-4-(piperazinyl)butyl]-N-metylbenzamid som gulaktig, fast olje som ble anvendt uten ytterligere rensing direkte til videre omsetninger.

D) 25,0 g av den ovenfor erholdte, beskyttede piperazinforbindelse ble oppløst under beskyttelsesgassatmosfære ved 30 °C i 250 ml etanol. Etter oppvarming av dette til 50-60 °C ble det først tilsatt 10,0 g tiofen-3-borsyre og deretter 8,93 g D-xylose. Det ble oppvarmet i 15 timer under tilbakeløpskjøling og deretter omrørt i 8 timer ved romtemperatur. Det ble tilsatt 500 ml vann, og oppløsningsmidlet ble i stor grad inndampet under vakuum. Til resten som ble tilbake, ble det tilsatt 20 ml 6 N HCl og vasket suksessivt først én gang med 200 ml EE, så seks ganger med 100 ml EE hver gang. Vannfasen ble innstilt på pH 9-10 ved tilsetning av en tilsvarende mengde 4 N NaOH og så ekstrahert med 600 ml diklormetan. Den organiske fase ble fraskilt, tørket over natriumsulfat og til sist inndampet under vakuum. Det ble erholdt 32,0 g av tittelforbindelsen som amorft, fast stoff, optisk dreieverdi $[\alpha]_D^{20} = -14,8$ ($c = 1$ i metanol); $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, 90 °C): 3,81 (d, 1H); 4,15 (dd, 1H); 3,79 (dd, 1H); 3,66 (ddd, 1H); 3,48 (m, 2H); 7,12 (dd, 1H); 7,19 (d, 1H); 7,38 (dd, 1H).

Eksempel 2

30 N-((2S)-2-(3,4-diklorfenyl)-4-{4-[(2S)-2,3-dihydroxy-1-(2-furyl)propyl]-1-piperazinyl}butyl)-N-metylbenzamid

2,08 g N-[(2S)-2-(3,4-diklorfenyl)-4-(piperazinyl)-butyl]-N-metylbenzamid (fremstilling som ovenfor under 1C) ble oppløst i 100 ml etanol og varmet opp til ca. 50 °C. Til denne 35 oppløsning ble det tilsatt 740 mg 2-furanborsyre og 550 mg av en 80%-ig oppløsning av D-glyserolaldehyd i vann. Oppløsningen som oppsto, ble varmet opp i 10 timer til koking med tilbakeløp. Deretter ble overskytende oppløsningsmiddel inndampet under vakuum. Rensing av resten ved kolonnekromatografi på silikagel

(elueringsmiddel: diklormetan/EtOH/NH₄OH 87/11/2) ga 2,1 g av tittelforbindelsen som beige skum, optisk rotasjonsverdi $[\alpha]_D^{20} = -6,1^\circ$ (c = 1 i metanol); ¹H-NMR (CDCl₃, RT): 3,65 (d, 1H); 4,23 (ddd, 1H); 3,72 (dd, 1H); 3,78 (dd, 1H); 6,27 (d, 1H); 6,37 (1H); 7,42 (1H).

Eksempel 3

(2S)-2-(acetyloksy)-3-{4-[(3S)-4-[benzoyl(metyl)amino]-3-(3,4-diklorfenyl)butyl]-1-piperazinyl}-3-(2-furyl)propylacetat

Til en oppløsning av 400 mg N-((2S)-2-(3,4-diklorfenyl)-4-{4-[(2S)-2,3-dihydroksy-1-(2-furanyl)propyl]-1-piperazinyl}butyl)-N-metylbenzamid (fremstilling som i eksempel 2) i 10 ml pyridin ble 1,5 g eddiksyreanhydrid tilsatt ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 72 timer og deretter helt over i en oppløsning av 2,2 g Na₂CO₃ i 40 ml vann. Den organiske fase ble ekstrahert med 60 ml toluen, og toluenfasen ble vasket tre ganger med 30 ml vann hver gang, og to ganger med mettet, vandig koksaltoppløsning. De forente, organiske faser ble tørket over natriumsulfat og oppløsningsmidlet inndampet under vakuu. Det ble erholdt 463 mg av tittelforbindelsen som gulaktig skum, $[\alpha]_D^{20} = +9,6^\circ$ (c = 1 i metanol); ¹H-NMR (CDCl₃, RT): 3,81 (d, 1H); 5,62 (ddd, 1H); 4,58 (dd, 1H); 4,21 (dd, 1H); 1,87 (s, 3H); 2,05 (s, 3H); 6,16 (d, 1H); 6,31 (1H); 7,35 (1H).

Eksempel 4

N-[(2S)-2-(3,4-diklorfenyl)-4-{4-{2-furyl-[(4S)-2-okso-1,3-dioksolan-4-yl]metyl}-1-piperazinyl}butyl]-N-metylbenzamid

Til en oppløsning av 576 mg N-((2S)-2-(3,4-diklorfenyl)-4-{4-[(2S)-2,3-dihydroksy-1-(2-furyl)propyl]-1-piperazinyl}butyl)-N-metylbenzamid (fremstilling, se eksempel 2) i 30 ml tørt diklormetan ble det tilsatt 124 mg 4-dimetylamino-pyridin (= DMAP) og 410 mg N-karbonyldiimidazol ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 15 timer ved romtemperatur og deretter tilsatt 3,7 g silikagel. Den erholdte suspensjon ble omrørt i 1 time, den flytende fase ble fraskilt ved vakuumfiltrering og filtratet inndampet under vakuu. Den gjenværende rest ble tatt opp i 50 ml EE, og den organiske fase ble vasket fem ganger med 10 ml av en 50:50 (volum/volum) blanding av 5%-ig vandig KH₂PO₄-oppløsning og 1%-ig vandig K₂HPO₄-oppløsning hver

gang. Den organiske fase ble tørket over natriumsulfat, og oppløsningsmidlet ble deretter inndampet under vakuum. Det ble
erholdt 460 mg av tittelforbindelsen som hvitt skum, $^1\text{H-NMR}$
(CDCl_3 , RT): 3,73 (d, 1H); 5,07 (ddd, 1H); 4,56 (dd, 1H); 4,48
5 (dd, 1H); 6,3 (d, 1H); 6,378 (1H); 7,41 (1H).

Den erholdte tittelforbindelse ble oppløst i 4 ml metanol, og det ble tilsatt 0,31 ml av en 1,6 M HCl i isopropanol. Dihydrokloridet av tittelforbindelsen ble erholdt, $[\alpha]_D^{20} = -28^\circ$ (c = 1 i metanol).

10 De i tabell 3 nedenunder angitte forbindelser med formel I ble fremstilt etter fremgangsmåter som er beskrevet i eksemplene ovenfor eller fremgangsmåter som er analoge med disse.

Forbindelsene ifølge eksemplene 5-38 i tabell 3 neden-
under ble fremstilt etter en automatisert fremstillingsfremgangs-
15 måte. Til dette ble hver gang 200 l av en 0,25 N vandig lageroppløsning av den respektive karbohydratforbindelse med formel IV utmålt i en mikroreaksjonsbeholder og inndampet under vakuum for omfattende fjerning av vannet. Resten ble tatt opp i 200 l etanol. Til utgangsmaterialet ble hver gang 200 l av en
20 0,25 mol/l etanolisk lageroppløsning av racemisk henholdsvis enantiomerren (jf. den tilsvarende angivelse i tabell 3) N-[2-(3,4-diklorfenyl)-4-(1-piperaziny)butyl]-N-metylbenzamid med formel II samt 200 l av en 0,25 N etanolisk lageroppløsning av den respektive borsyre (= dihydroksyboran-forbindelse) med formel
25 III tilsatt. Reaksjonsblandingen ble først varmet opp ved 80°C i 2 timer og så avkjølt til romtemperatur og tilsatt 1 ml etanol. Deretter tilsatte man 100 mg basisk Amberjet-ionebytterharpiks og ristet reaksjonsbeholderen i 2 timer. Ionebytteren ble frafiltrert, vasket to ganger med 500 l etanol hver gang og avdampet
30 oppløsningsmidlet under vakuum inntil tørrhet. Fra resten ble det uten ytterligere rensing hver gang tatt ut en prøve for væskrokromatografi med høy yteevne (= HPLC) og for den automatiske massepektroskopi for bestemmelse av renhet henholdsvis for strukturbe-
kreftelse.

Tabell 3: Ytterligere forbindelser med formel I

Eks	A	Z					Konfigurasjon					Konfig	Salt	MS (m/z)
		R ¹	R ²	p ³	p ⁴	p ⁵	K	L	M	N	O			
							OR ¹	OR ²	OR ³	OR ⁴	OR ⁵	°C		
5	3-tienyl	H	--	--	--	H	1	0	0	0	S	--	S	Base 576
6	3-furyl	H	--	--	--	H	1	0	0	0	S	--	S	Base 560
7	3-tienyl	H	H	H	--	H	1	1	1	0	S	R	RS	2TF 636
8	3-tienyl	H	--	--	--	H	1	0	0	0	S	--	RS	Base 576
9	3-tienyl	H	H	H	--	H	1	1	1	0	R	R	RS	2TF 636
10	2-furyl	H	H	H	--	H	1	1	1	0	S	R	S	Base 620
11	3-tienyl	H	--	--	--	H	1	0	0	0	R	--	RS	Base 576
12	3-tienyl	H	H	H	--	H	1	1	1	0	R	S	S	Base 636
13	2-furyl	H	H	H	--	H	1	1	1	0	S	R	RS	2Cl 620
14	3-tienyl	Acetyl	Acetyl	Acetyl	--	Acetyl	1	1	1	0	S	R	S	Base 804
15	3-tienyl	H	H	--	--	H	1	1	0	0	S	R	S	Base 606
16	3-tienyl	H	H	--	--	H	1	1	0	0	S	S	RS	Base 606
17	3-tienyl	H	H	H	--	H	1	1	1	0	R	S	RS	2TF 636
18	3-tienyl	H	--	--	--	H	1	0	0	0	RS	--	RS	2TF 576
19	2-tienyl	H	H	H	--	H	1	1	1	0	R	S	RS	2TF 636
20	3-tienyl	H	H	H	H	H	1	1	1	1	R	S	RS	2TF 666
21	3-tienyl	H	H	H	H	H	1	1	1	1	R	R	RS	2TF 666

TF = trifluoracetat; MS = massespektrum

Tabell 3: Ytterligere forbindelser med formel I (fortsettelse)

Rks	A	Z										Konfig. C1	Konfig. C2	Konfig. C3	Konfig. C4	Konfig. C5	Konfig. C6	MS (m/z)
		R1	R2	R3	R4	R5	K	L	M	N	O							
22	2-tienyl	H	--	--	--	H	1	0	0	0	RS	--	--	--	RS	2Cl	576	
23	3-tienyl	H	H	H	H	H	1	1	1	1	S	R	R	R	RS	Base	666	
24	2-tienyl	H	H	H	--	H	1	1	1	0	S	R	R	--	RS	2 TF	*	
25	fenyl	H	H	H	--	H	1	1	1	0	S	R	R	--	RS	Base	630	
26	3-tienyl	--	--	--	--	H	0	0	0	0	--	--	--	--	RS	Base	546	
27	3-tienyl	H	H	H	--	H	1	1	1	0	R	R	S	--	RS	Base	636	
28	3-tienyl	H	H	--	--	H	1	1	0	0	S	R	--	--	RS	Base	606	
29	1-heksenyl	H	H	H	--	H	1	1	1	0	R	S	R	--	RS	Base	636	
30	2-furyl	H	H	H	--	H	1	1	1	0	S	R	S	--	RS	2Cl	620	
31	1-(4-fenyl)butenyl	H	H	H	--	H	1	1	1	0	R	S	R	--	RS	Base	684	
32	4-metoksyfenyl	H	--	--	--	H	1	0	0	0	S	--	--	--	S	Base	600	
33	1-(4-fenyl)butenyl	H	H	H	--	H	1	1	1	0	S	R	R	--	RS	Base	684	
34	3-tienyl	H	H	H	H	H	1	1	1	1	S	R	S	R	RS	Base	666	
35	3-tienyl	H	H	H	H	H	1	1	1	1	S	S	R	R	RS	Base	666	
36	1-(4-fenyl)butenyl	H	H	H	--	H	1	1	1	0	R	R	R	--	RS	Base	684	
37	5-indolyl	H	H	H	--	H	1	1	1	0	S	R	R	--	RS	2Cl	**	
38	2-naftyl	H	--	--	--	H	1	0	0	0	RS	--	--	--	RS	Base	620	

TF = trifluoracetat; MS = massespektrum

- * Forbindelsen ifølge eksempel 24 oppviste følgende data i ¹H-NMR-spektret (CD₃OD): = 3,95 (d); 4,20 (d).
- ** Forbindelsen ifølge eksempel 24 oppviste følgende data i ¹H-NMR-spektret (CD₃OD) = 4,59 (b); 6,95 (b); 7,19 (b); 7,51 (d); 7,92 (b).

Eksempel 39

N-[(2S)-2-(3,4-diklorfenyl)-4-(4-{2-furyl-[(4S)-2-tiokso-1,3-dioksolan-4-yl]metyl}-1-piperazinyl)butyl]-N-metylbenzamid

- 10 Til en oppløsning av 303 mg N-((2S)-2-(3,4-diklorfenyl)-4-{4-[(2S)-2,3-dihydroksy-1-(2-furyl)propyl]-1-piperazinyl}butyl)-N-metylbenzamid (fremstilling, se eksempel 2) i 10 ml tørt diklormetan ble det tilsatt 240 mg N,N'-tiokarbonyldiimidazol ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 15 20 timer ved romtemperatur og deretter inndampet under vannstrålepumpevakuum. Den gjenværende rest ble tatt opp i 50 ml EE og den organiske fase vasket fem ganger med vann. Den organiske fase ble tørket over natriumsulfat, og oppløsningsmidlet ble deretter inndampet under vakuum (først vannstrålepumpe, så oljepumpe). Kolonnekromatografi av det beholdte, gulaktige skum (stasjonær fase: silikagel, mobil fase: n-heksan/acetone = 1:1) ga 118 mg av den amorfe tittelforbindelse, ¹H-NMR (CDCl₃, RT): 3,79 (d, 1H); 5,10 (ddd, 1H); 6,27 (1H); 6,36 (1H).

25 Eksempel I

Kapsler som inneholder N-((2S)-2-(3,4-diklorfenyl)-4-{4-[(2S,3R,4R)-2,3,4,5-tetrahydroksy-1-(3-tienyl)pentyl]-1-piperazinyl}butyl)-N-metylbenzamid:

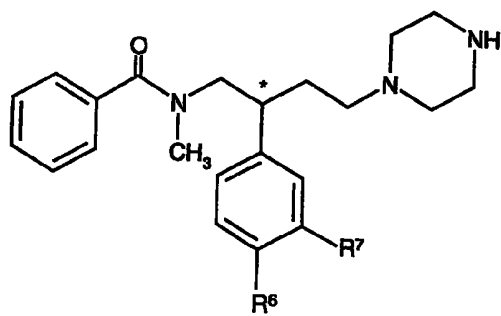
- 30 Det ble fremstilt kapsler med den følgende sammensetning pr. kapsel:

N-((2S)-2-(3,4-diklorfenyl)-4-{4-[(2S,3R,4R)-2,3,4,5-tetrahydroksy-1-(3-tienyl)pentyl]-1-piperazinyl}butyl)-N-metylbenzamid	20 mg
35 Maisstivelse	60 mg
Melkesukker	300 mg
Etylacetat	q.s.

Den aktive forbindelse, maisstivelsen og melkesukkeret ble bearbeidet til en homogen pastablanding ved hjelp av EE. Pastaen ble oppmalt, og det erholdte granulat ble plassert på en egnet metallplate og tørket ved 45 °C for fjerning av oppløsningsmidlet. Det tørkede granulat ble ført gjennom en oppmalingsmaskin og blandet i et blandeapparat med de følgende hjelpestoffer:

Talkum	5 mg
10 Magnesiumstearat	5 mg
Maisstivelse	9 mg

og så fylt i kapsler som rommer 400 mg (= kapselstørrelse 0).



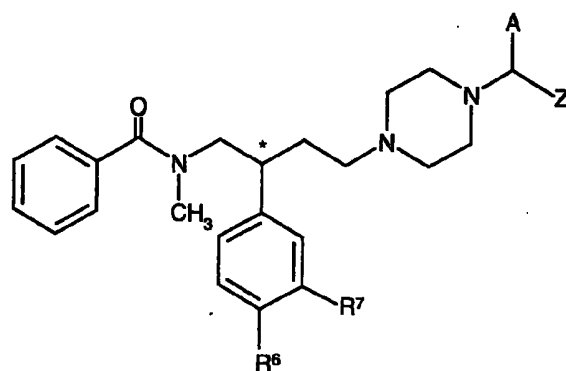
II

hvor

R⁶ betyr halogen ogR⁷ betyr halogen.

P a t e n t k r a v

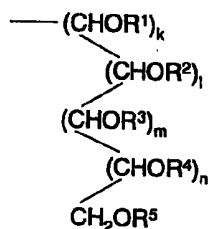
1. Forbindelser,
karakterisert ved at de har den generelle
formel I



I

hvor

- A betyr naftyl, fenyl, heteroaryl valgt fra gruppen
bestående av: tienyl, furyl og indolyl, eller eventuelt
med fenyl substituert C₃₋₆-alkenyl,
Z står for en undergruppe med den generelle formel



hvor

- R¹ betyr hydrogen eller C₂₋₄-alkanoyl, eller sammen
med en annen substituent valgt fra gruppen bestå-
ende av R², R³, R⁴ og R⁵, kan danne en 5- eller 6-
ring som er brodannet over karbonyl,
R² betyr hydrogen eller C₂₋₄-alkanoyl, eller kan
sammen med en annen substituent valgt fra gruppen

bestående av R^1 , R^3 , R^4 og R^5 , danne en 5- eller 6-ring som er brodannet over karbonyl,

R^3 betyr hydrogen eller C_{2-4} -alkanoyl, eller kan sammen med en annen substituent valgt fra gruppen bestående av R^1 , R^2 , R^4 og R^5 , danne en 5- eller 6-ring som er brodannet over karbonyl,

R^4 betyr hydrogen eller C_{2-4} -alkanoyl, eller kan sammen med en annen substituent valgt fra gruppen bestående av R^1 , R^2 , R^3 og R^5 , danne en 5- eller 6-ring som er brodannet over karbonyl,

R^5 betyr hydrogen eller C_{2-4} -alkanoyl, eller kan sammen med en annen substituent valgt fra gruppen bestående av R^1 , R^2 , R^3 og R^4 , danne en 5- eller 6-ring som er brodannet over karbonyl,

k betyr 0 eller 1,

l betyr 0 eller 1,

m betyr 0 eller 1, og

n betyr 0 eller 1,

R^6 betyr halogen og

R^7 betyr halogen,

samt fysiologisk akseptable syreaddisjonssalter av forbindelser med formel I.

2. Forbindelser ifølge krav 2,

karakterisert ved at A betyr tiofen eller furan.

3. Forbindelser ifølge krav 1,

karakterisert ved at k betyr 1 og n betyr 0.

4. Forbindelser ifølge krav 1,

karakterisert ved at R^6 og R^7 hver står for klor.

5. Forbindelser ifølge krav 1,

karakterisert ved at kiralitetssentret *C har S-konfigurasjon.

6. Forbindelser med formel I ifølge et av kravene ovenfor, karakterisert ved at de er valgt fra gruppen bestående av:

- 5 N-((2S)-2-(3,4-diklorfenyl)-4-{4-[(2S,3R,4R)-2,3,4,5-tetrahydroksy-1-(3-tienyl)pentyl]-1-piperazinyl}butyl)-N-metylbenzamid,
- N-((2S)-2-(3,4-diklorfenyl)-4-{4-[(2S)-2,3-dihydroksy-1-(2-furyl)propyl]-1-piperazinyl}butyl)-N-metylbenzamid,
- 10 (2S)-2-(acetyloksy)-3-{4-[(3S)-4-[benzoyl(metyl)amino]-3-(3,4-diklorfenyl)butyl]-1-piperazinyl}-3-(2-furyl)propylacetat,
- N-[(2S)-2-(3,4-diklorfenyl)-4-(4-{2-furyl[(4S)-2-okso-1,3-dioksolan-4-yl]metyl}-1-piperazinyl)butyl]-N-metylbenzamid,
- N-((2S)-2-(3,4-diklorfenyl)-4-{4-[(1S,2R)-2,3-dihydroksy-1-(3-tienyl)propyl]-1-piperazinyl}butyl)-N-metyl-
- 15 benzamid,
- N-((2S)-2-(3,4-diklorfenyl)-4-{4-[(2S)-2,3-dihydroksy-1-(3-furyl)propyl]-1-piperazinyl}butyl)-N-metylbenzamid,
- N-((2S)-2-(3,4-diklorfenyl)-4-{4-[(2R,3R,4R)-2,3,4,5-tetrahydroksy-1-(3-tienyl)pentyl]-1-piperazinyl}butyl)-N-metyl-
- 20 benzamid,
- N-((2S)-2-(3,4-diklorfenyl)-4-{4-[(2S,3R,4R)-2,3,4,5-tetrahydroksy-1-(2-furyl)pentyl]-1-piperazinyl}butyl)-N-metylbenzamid,
- N-((2S)-2-(3,4-diklorfenyl)-4-{4-[(2R)-2,3-dihydroksy-1-(3-tienyl)propyl]-1-piperazinyl}butyl)-N-metylbenzamid,
- 25 N-((2S)-2-(3,4-diklorfenyl)-4-{4-[(2R,3S,4S)-2,3,4,5-tetrahydroksy-1-(3-tienyl)pentyl]-1-piperazinyl}butyl)-N-metylbenzamid,
- N-((2S)-2-(3,4-diklorfenyl)-4-{4-[(2S,3R,4R)-2,3,4,5-tetrahydroksyacetyl-1-(3-tienyl)pentyl]-1-piperazinyl}butyl)-N-metylbenzamid,
- 30 N-((2S)-2-(3,4-diklorfenyl)-4-{4-[(2S,3R)-2,3,4-trihydroksy-1-(3-tienyl)butyl]-1-piperazinyl}butyl)-N-metylbenzamid og
- 35 N-[(2S)-2-(3,4-diklorfenyl)-4-(4-{2-furyl[(4S)-2-tiokso-1,3-dioksolan-4-yl]metyl}-1-piperazinyl)butyl]-N-metylbenzamid.

7. Legemiddel,

karakterisert ved at det inneholder en farmakologisk aktiv mengde av en forbindelse ifølge krav 1 og vanlige farmasøytiske hjelpe- og/eller bærerstoffer.

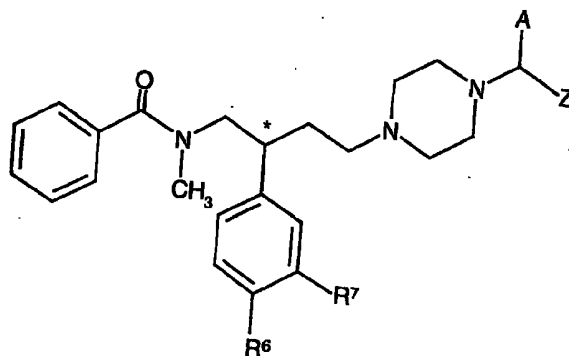
5

8. Anvendelse av forbindelser ifølge krav 1 til fremstilling av farmasøytiske preparater for behandling og/eller profylakse av funksjonelle eller inflammatoriske forstyrrelser i den nedre tarmkanal hos pattedyr og mennesker som er forbundet med

10 forhøyet smerteømfintlighet og/eller forstyrret avføringspassering i tykktarmsområdet.

9. Anvendelse ifølge krav 8, hvor forstyrrelsen er IBS.

15 10. Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med den generelle formel I



I

25

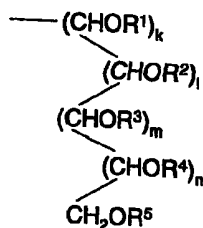
hvor

A betyr naftyl, fenyl, heteroaryl valgt fra gruppen bestående av: tienyl, furyl og indolyl, eller eventuelt med fenyl substituert C₃₋₆-alkenyl,

30

Z står for en undergruppe med den generelle formel

35



35

hvor

R^1 betyr hydrogen eller C_{2-4} -alkanoyl, eller sammen med en annen substituent valgt fra gruppen bestående av R^2 , R^3 , R^4 og R^5 , kan danne en 5- eller 6-ring som er brodannet over karbonyl,

R^2 betyr hydrogen eller C_{2-4} -alkanoyl, eller kan sammen med en annen substituent valgt fra gruppen bestående av R^1 , R^3 , R^4 og R^5 , danne en 5- eller 6-ring som er brodannet over karbonyl,

R^3 betyr hydrogen eller C_{2-4} -alkanoyl, eller kan sammen med en annen substituent valgt fra gruppen bestående av R^1 , R^2 , R^4 og R^5 , danne en 5- eller 6-ring som er brodannet over karbonyl,

R^4 betyr hydrogen eller C_{2-4} -alkanoyl, eller kan sammen med en annen substituent valgt fra gruppen bestående av R^1 , R^2 , R^3 og R^5 , danne en 5- eller 6-ring som er brodannet over karbonyl,

R^5 betyr hydrogen eller C_{2-4} -alkanoyl, eller kan sammen med en annen substituent valgt fra gruppen bestående av R^1 , R^2 , R^3 og R^4 , danne en 5- eller 6-ring som er brodannet over karbonyl,

k betyr 0 eller 1,

l betyr 0 eller 1,

m betyr 0 eller 1, og

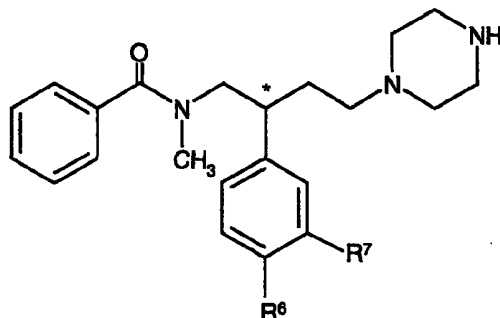
n betyr 0 eller 1,

R^6 betyr halogen og

R^7 betyr halogen,

samt deres fysiologisk akseptable syreaddisjonssalter,

karakterisert ved at en forbindelse med den generelle formel II

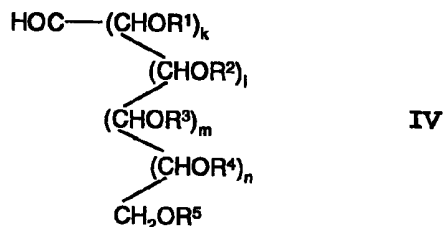


II

hvor R^6 og R^7 har betydningen ovenfor, omsettes med en forbindelse med den generelle formel III



hvor A har betydningen ovenfor, og omsettes med en forbindelse med den generelle formel IV



hvor $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, k, l, m$ og n har betydningene ovenfor, og en erholdt forbindelse med formel I hvor minst én substituent valgt fra R^1, R^2, R^3, R^4 og R^5 , betyr hydrogen, deretter om ønsket ved omsetning med en forbindelse med den generelle formel VIII



hvor R^8 har betydningen rettkjedet eller forgrenet alkyl med 1-3 karbonatomer, acyleres i undergruppen Z, eller en erholdt forbindelse med formel I, hvor minst to substituenten valgt fra R^1, R^2, R^3, R^4 og R^5 , betyr hydrogen, deretter om ønsket ved omsetning med en reaktiv karbonylsynteseekvivalent karbonyleres i undergruppen Z, og en erholdt forbindelse med formel I om ønsket overføres i dens syreaddisjonssalt, eller et syreaddisjonssalt overføres i en fri forbindelse med formel I.

11. Forbindelser,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t d e h a r d e n g e n e r e l l e
formel II