



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 30 628 T2** 2008.07.10

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 228 367 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 30 628.7**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/JP01/03198**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 921 835.3**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2001/079170**

(86) PCT-Anmeldetag: **13.04.2001**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **25.10.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **07.08.2002**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **26.09.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **10.07.2008**

(51) Int Cl.⁸: **G01N 33/15** (2006.01)

C07D 211/58 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)

A61K 31/4468 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

G01N 33/68 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

2000112100 13.04.2000 JP

(73) Patentinhaber:

Asubio Pharma Co., Ltd., Tokyo, JP

(74) Vertreter:

**Patent- und Rechtsanwälte Kraus & Weisert,
80539 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**TAKEMOTO, Naohiro, Ibaraki-shi, Osaka 567-0887,
JP; ANNOURA, Hirokazu, Nagaokakyo-shi, Kyoto
617-0812, JP; MURAYAMA, Norihito, Mishima-gun,
Osaka 618-0001, JP**

(54) Bezeichnung: **AMINOPHENOXYACETAMID DERIVATE UND DIESE ENTHALTENDE PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNGEN**

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

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

Beschreibung

TECHNISCHES GEBIET

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Mittel zur Verbesserung und Behandlung von cerebralen funktionellen oder organischen Störungen, enthaltend Aminophenoxyacetamidderivate und pharmazeutisch annehmbare Salze davon als Wirkstoff mit neuroprotektivem Effekt durch Induzieren der Bildung von CalbindinD-28k, einem Ca^{2+} -bindenden Protein, und Verfahren zur Auswahl dieser neuroprotektiven Aminophenoxyacetamidderivate. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung therapeutische und lindernde Mittel für zahlreiche cerebrale Dysfunktionen, die herrühren von zahlreichen ischämischen Störungen wie cerebralem Infarkt, schweren intracerebralen Blutungen und cerebraler Arteriosklerose. Weiter betrifft die vorliegende Erfindung therapeutische und lindernde Mittel für zahlreiche cerebrale organische Störungen, die herrühren von seniler Demenz, Folgeerscheinungen von Gehirnverletzungen oder chirurgischen Operationen, Alzheimer, Parkinson und amyotropher Lateralsklerose und Huntington'scher Krankheit usw.

STAND DER TECHNIK

[0002] Man nimmt an, dass der progressive und verzögerte Tod von Nervenzellen, der bei cerebralen Verletzungen und cerebrovaskulären Erkrankungen wie starken intracerebralen Blutungen, transienter cerebraler Ischämie und cerebralem Infarkt auftritt, hauptsächlich durch die Zunahme der intracellulären Ca^{2+} -Konzentration hervorgerufen wird, deren Faktoren mit der Signalweiterleitung in Beziehung stehen, um beispielsweise die abnorme Aktivierung von Rezeptoren durch Überfreisetzung von Glutamat, was innere Erregbarkeit ist, die Aktivierung von Ionenkanälen und die Induktion von reaktiven Sauerstoffspezies/freien Radikalen zu bewirken [F. B. Meyer, Brain Res. Rev., 14, 227 (1989); E. Boddeke et al., Trends Pharmacol. Sci., 10, 397 (1989); J. M. McCall et al., Ann. Rep. Med. Chem., 27, 31 (1992)].

[0003] Unter diesen Gesichtspunkten sind Antagonisten für Glutamatrezeptoren, Calciumkanalblocker, Antioxidantien und so weiter als Medikamente zur Prävention oder Unterdrückung der Neurogeneration angewendet worden. Jedoch unterdrücken diese klinisch angewendeten Medikamente nur einige wenige Wege, die mit der Zunahme der cellulären Ca^{2+} -Konzentration in Zusammenhang stehen und sind daher zur Prävention oder Unterdrückung der Neurodegeneration nicht hinlänglich geeignet.

[0004] Andererseits wird die innere Bildung von CalbindinD-28k durch Aktivierung von Rezeptoren für viele physiologisch aktive Substanzen, wie FGF, NT-3, NT-4/5, BDNF, IGF-I/II, PDGF, Östrogen und so weiter, sowie durch die Aktivierung des FGF-Rezeptors, der einer der Rezeptoren für Nervenwachstumsfaktor ist, induziert [C. V.-Abejon et al., Neuron, 15, 105 (1995); A. Silva et al., Brain Res. Bull., 1, 35 (2000)]. Und CalbindinD-28k, eines der Ca^{2+} -bindenden Proteine, und hauptsächlich verteilt in für ischämische Störungen anfälligen Teilen im zentralen Nervensystem, von dem bekannt ist, dass es eine Pufferwirkung gegen die Zunahme intracellulärer Ca^{2+} -Konzentration zeigt [A. M. Lacopino et al., Neurodegeneration, 3, 1 (1994); M. P. Mattson et al., Neuron, 6, 41 (1991)].

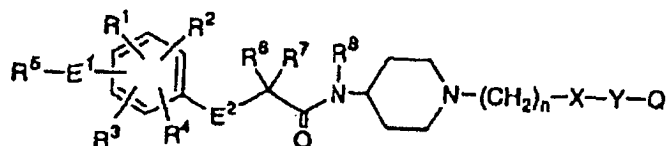
[0005] Entsprechend wird erwartet, dass ausreichend neuroprotektive Effekte gegen die Zunahme der intracellulären Ca^{2+} -Konzentration, die auf irgendeinem Weg hervorgerufen wird, erzielt werden kann, wenn CalbindinD-28k, eines der Ca^{2+} -bindenden Proteine, per se einer Zelle zugeführt werden kann. Insbesondere wird erwartet, dass Medikamente, die CalbindinD-28k enthalten, extrem wirksame therapeutische und lindernde Mittel zur Behandlung von cerebralen funktionellen und auf ischämischen Störungen basierenden Erkrankungen wie cerebraler Infarkt, schwere intracerebrale Blutungen und cerebrale Arteriosklerose sein könnten. Sie sollen auch wirksam gegen cerebrale Dysfunktion infolge von cerebralen ischämischen Störungen durch Folgeerscheinungen seniler Demenz, cerebraler Verletzung und chirurgischer Operation, Alzheimer, Parkinson, amyotropher Lateralsklerose und so weiter sein.

[0006] Es ist jedoch sehr schwierig und daher unwahrscheinlich, das CalbindinD-28k-Protein direkt an der gewünschten Stelle in dem zentralen Nervensystem des Körper zu verabreichen im Hinblick auf die bestehenden Einschränkungen der pharmakologischen und pharmazeutischen Methoden, da CalbindinD-28k selbst ein instabiles makromolekulargewichtiges Protein mit einem Molekulargewicht von 28 kD (Kilo Dalton) ist.

[0007] Andererseits können Verbindungen mit niedrigerem Molekulargewicht, die in der Lage sind, die Bildung von CalbindinD-28k zu inkludieren, in einfacher Weise zu pharmazeutischen Zusammensetzungen durch konventionelle Verfahren verarbeitet werden. Daher würden diese Verbindungen mit niedrigem Molekulargewicht die Bildung des neuroprotektiven CalbindinD-28k-Proteins induzieren, sobald sie in einfacher Weise dem

Körper verabreicht worden sind und die Pufferwirkung gegen die Zunahme der intracellulären Ca^{2+} -Konzentration zeigen. Das heißt, dass diese Verbindungen mit niedrigerem Molekulargewicht pharmazeutisch wirksame Verbindungen zur Linderung und Behandlung cerebraler funktioneller und organischer Störungen sein können.

[0008] Die internationale Patentanmeldung WO 00/23076, die zum Stand der Technik gemäß Artikel 54(3) EPC gehört, beschreibt Aminophenoxyessigsäurederivate der folgenden Formel als neuroprotektive Verbindungen:



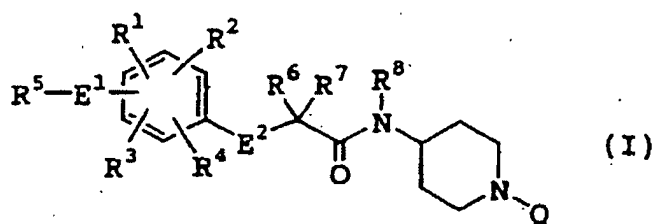
worin R^1 , R^2 , R^3 und R^4 unabhängig voneinander für eine Alkoxygruppe, Alkylgruppe oder Arylgruppe usw. stehen; E^1 und E^2 ein Sauerstoffatom, Schwefelatom usw. sind; n 0 bis 5 ist; X und Y eine Alkylengruppe, Cycloalkylengruppe oder Alkenylengruppe sind; Q eine Phenylgruppe, die substituiert sein kann, oder eine Benzoylgruppe ist, usw.; oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon. Von diesen Verbindungen wird gesagt, dass sie neuroprotektive Wirkungen durch Induktion von CalbindinD-28kd, einem der Ca^{2+} -bindenden Proteine, haben.

[0009] Unter diesen Umständen ist eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung die Auswahl und Bereitstellung von neuroprotektiven Verbindungen mit niedrigerem Molekulargewicht, die in der Lage sind, die Bildung von CalbindinD-28k, einer Art von Ca^{2+} -bindenden Proteinen, über Phosphorylierung von Rezeptoren verschiedener physiologisch aktiver Substanzen zu induzieren, sowie pharmazeutische Zusammensetzungen niedriger Toxizität in geeigneten Zubereitungen, wie einer intravenös injizierbaren Lösung, bereitzustellen.

[0010] Die weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung von therapeutischen und lindernden Mitteln für cerebrale funktionelle Störungen infolge von zahlreichen ischämischen Störungen, wie cerebraler Infarkt, starken intracerebralen Blutungen und cerebraler Arteriosklerose, sowie cerebrale organische Störungen, wie Folgeerscheinungen von seniler Demenz, Gehirnverletzungen oder chirurgischer Operation, Alzheimer, Parkinson und amyotropher Lateralsklerose.

OFFENBARUNG DER ERFINDUNG

[0011] Die vorliegende Erfindung stellt ein Aminophenoxyacetamidderivat der allgemeinen Formel (I) bereit:



worin:

R^1 , R^2 , R^3 und R^4 Methyl sind;

R^5 , R^6 , R^7 und R^8 unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder eine C_1 - C_6 -Alkylgruppe stehen;

wenn E^1 ein Sauerstoffatom ist, E^2 die Gruppe $-\text{NR}^9$ - bedeutet; oder

wenn E^1 die Gruppe $-\text{NR}^{10}$ - ist, E^2 für ein Sauerstoffatom steht, worin R^9 und R^{10} ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte C_1 - C_5 -Alkylgruppe, die Halogen-substituiert sein kann, eine C_4 - C_{14} -Arylgruppe, die mit Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogenatomen, einer Hydroxygruppe, einer geradkettigen oder verzweigten C_1 - C_5 -Alkoxygruppe und einer geradkettigen oder verzweigten C_1 - C_5 -Alkylgruppe, die durch Halogenatome substituiert sein kann, oder eine C_5 - C_{12} -Aralkylgruppe sind, die mit Substituenten substituiert sein kann, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Halogenatomen, einer Hydroxygruppe, einer geradkettigen oder verzweigten C_1 - C_5 -Alkoxygruppe und einer geradkettigen oder verzweigten C_1 - C_5 -Alkylgruppe, die durch Halogenatome substituiert sein kann, besteht;

Q eine Gruppe -X-Y-Q' ist, worin X eine Bindung, eine C₁-C₆-Alkylengruppe oder eine C₂-C₄-Alkenylengruppe ist; Y eine Bindung, C(=O)NH oder NHC(=O) ist; und Q' eine Phenylgruppe, eine Pyridylgruppe, eine Quinolylgruppe, eine Isoquinolylgruppe, eine Benzothiazolgruppe oder eine Benzimidazolgruppe ist, wobei jede dieser Gruppen mit Substituenten substituiert sein kann, die aus der Gruppe, bestehend aus Halogenatomen, einer Hydroxygruppe, einer geradkettigen oder verzweigten C₁-C₅-Alkoxygruppe und einer geradkettigen oder verzweigten C₁-C₅-Alkylgruppe, die durch Halogenatome substituiert sein kann, ausgewählt sind; oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

[0012] Bei der Beschreibung einer Niedrigalkylgruppe kann diese speziell eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit einer Anzahl an Kohlenstoffatomen von C₁ bis C₆ sein, beispielsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl usw. und mehr bevorzugt Methyl oder Ethyl. Bei der Beschreibung einer Niedrigalkenylgruppe kann diese speziell eine C₂- bis C₆-Alkenylgruppe sein und eine Niedrigalkinylgruppe kann speziell eine C₂- bis C₆-Alkinylgruppe sein.

[0013] Insbesondere sind die folgenden Verbindungsgruppen (1) oder (2) spezielle Ausführungsformen der Aminophenoxyacetamidderivate der Formel (I) der vorliegenden Erfindung mit exzellenter Wirkung.

(1) Die Aminophenoxyacetamidderivate nach Anspruch 1, worin

R⁵ ein Wasserstoffatom oder eine C₁-C₆-Alkylgruppe ist;

E¹ -NH- ist;

E² ein Sauerstoffatom ist;

oder pharmazeutisch annehmbare Salze davon.

(2) Die Aminophenoxyacetamidderivate nach Anspruch 1, worin

R⁵ ein Wasserstoffatom oder eine C₁-C₆-Alkylgruppe ist;

E¹ -NH- ist;

E² ein Sauerstoffatom ist;

wenn X eine Bindung ist, Y für -CONH- steht oder wenn X -CONH- ist, Y eine Bindung ist;

Q' eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe ist; oder pharmazeutisch annehmbare Salze davon.

[0014] Nach den Untersuchungen der benannten Erfinder konnte bestätigt werden, dass die Aminophenoxyacetamidderivate der Formel (I) effektiv die Bildung von CalbindinD-28k in niedriger Konzentration induzierten und einen hervorragenden neuroprotektiven Effekt aufwiesen. Des Weiteren konnte bestätigt werden, dass diese Verbindungen eine hohe Sicherheitsmarge aufweisen und auch zur Herstellung von zahlreichen Arten pharmazeutischer Zusammensetzungen geeignet sind.

[0015] Somit stellt die Erfindung gemäß einer weiteren Ausführungsform ein linderndes und therapeutisches Mittel für die cerebralen funktionellen und organischen Störungen bereit, das die Aminophenoxyacetamidderivate der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon als Wirkstoff enthält.

[0016] Im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung wird auf ein effektives und einfaches Verfahren zur Auswahl (Screening) von Verbindungen mit niedrigerem Molekulargewicht Bezug genommen, die in der Lage sind, die Bildung des CalbindinD-28k, einem der Ca²⁺-bindenden Proteine, zu induzieren.

[0017] Das Verfahren zur Auswahl von Verbindungen mit niedrigem Molekulargewicht besteht aus verschiedenen der unten erwähnten Evaluierungstests:

(1) Dem Evaluierungstest zum Vergleich des neuroprotektiven Effekts der Testverbindungen gegenüber Glutamat-induzierter Neurodegeneration zwischen der Verabreichung vor der Glutamatzugabe und der gleichzeitigen Verabreichung.

(2) Dem Test zur Bestätigung, ob der vorerwähnte neuroprotektive Effekt durch Phosphorylierung von Rezeptoren für zahlreiche physiologisch aktive Substanzen neuroprotektiv ist oder nicht. Diese Tests werden durch den antagonistischen Effekt der Inhibitoren für jeden der Rezeptoren, wie FGF, NT-3, NT-4/5, BDNF, IGF-I/II, PDGF oder Öströgen, und MTA (5-Deoxy-5-methylthioadenosin), durchgeführt, welches spezifisch die Autophosphorylierung des FGF-Rezeptors inhibiert.

(3) Dem Evaluierungstest für das Induktionsvermögen jeder Testverbindung CalbindinD-28k zu bilden.

(4) Dem Bestätigungstest für die neuroprotektive Wirkung von CalbindinD-28k durch Inhibierung unter Verwendung seines Antisense-Oligonucleotids.

[0018] Durch die oben erwähnten Evaluierungstests können wirksame Verbindung mit den folgenden Merkmalen ausgewählt werden.

Evaluierungstest (1):

[0019] Dieser Test dient zur Evaluierung, ob die Testverbindungen einen neuroprotektiven Effekt gegenüber Glutamat-induzierter Neurodegeneration aufweisen, indem diese zu testenden Verbindungen vor oder gleichzeitig mit dem Glutamat verabreicht werden, um die neuronale Zellschädigung zu induzieren.

[0020] Wenn die Testverbindung einen größeren neuroprotektiven Effekt gegenüber der durch Glutamat-Verabreichung induzierten Neurodegeneration im Fall der Vorbehandlung als im Fall der gleichzeitigen Behandlung zeigt, dann kann die Verbindung das Vermögen zur Induzierung einer proteinartigen Substanz besitzen, die einen neuroprotektiven Effekt zeigt. Deshalb wird die Verbindung mit neuroprotektivem Effekt basierend auf der induzierten proteinähnlichen Substanz einschließlich CalbindinD-28k, einem der Ca^{2+} -bindenden Proteine, durch diesen Evaluierungstest ausgewählt.

Evaluierungstest (2):

[0021] In dem Fall, in dem der neuroprotektive Effekt durch Verabreichung von Inhibitoren für Rezeptoren wie FGF, NT-3, NT-4/5, BDNF, IGF-I/II, PDGF und Östrogen verschwindet, wird bestätigt, dass ein solcher neuroprotektiver Effekt durch die Aktivierung dieser Rezeptoren hervorgerufen wird. Des Weiteren inhibiert in der lebenden Zelle MTA (5-Deoxy-5-methylthioadenosin) spezifisch die Autophosphorylierung von FGF-Rezeptoren. Die Inhibierung der neuroprotektiven Aktivität durch die Behandlung mit MTA (einem spezifischen Inhibitor für die Selbst-Phosphorylierung von FGF-Rezeptoren) bestätigt, dass ein solcher neuroprotektiver Effekt die Phosphorylierung von FGF-Rezeptoren involviert. Deshalb würde dieser Evaluierungstest Verbindungen auswählen, deren neuroprotektiver Effekt durch die Aktivierung von Rezeptoren verschiedener physiologisch aktiver Substanzen und durch Phosphorylierung des FGF-Rezeptors ausgedrückt wird.

Evaluierungstest (3):

[0022] Die Verbindung, die die CalbindinD-28k-Bildung induziert, wurde durch diesen Evaluierungstest ausgewählt.

Evaluierungstest (4):

[0023] Er ist erforderlich, damit das Schutzprotein über die signale Weiterleitung von Zellen durch die Phosphorylierung von Rezeptoren von verschiedenen physiologisch aktiven Substanzen produziert wird, um den neuroprotektiven Effekt von Verbindungen zu erzielen, und das CalbindinD-28k ist eines jener Schutzproteine. Deshalb wird mit diesem Evaluierungstest die Verbindung, die neuroprotektive Aktivität infolge von CalbindinD-28k-Bildung aufweist, durch Verwendung von CalbindinD-28k-Antisense inhibiert. In diesem Test wird die Verbindung mit neuroprotektivem Effekt durch das gebildete CalbindinD-28k identifiziert.

[0024] Die vorher erwähnte wirksame und einfache Auswahlmethode für neuroprotektive Verbindungen mit niedrigerem Molekulargewicht auf Grundlage der induzierten CalbindinD-28k-Bildung kann von sämtlichen Evaluierungstests Gebrauch machen oder von der Kombination der Evaluierungstests (1) und (2), der Evaluierungstests (1), (2) und (3), der Evaluierungstests (1) und (3) oder der Evaluierungstests (1), (3) und (4).

[0025] Die [Fig. 1](#) zeigt ein Flussdiagramm der Auswahlmethoden zum Überblick über die Methode zur Auswahl der Verbindungen mit niedrigerem Molekulargewicht, welche eine neuroprotektive Wirkung auf Grundlage der induzierten CalbindinD-28k-Bildung aufweisen, durch Kombination der vorher erwähnten Evaluierungstests.

[0026] Gemäß den vorher erwähnten Auswahlmethoden werden die in der vorliegenden Anmeldung speziell beschriebenen erfindungsgemäßen Verbindungen als Verbindungen mit niedrigerem Molekulargewicht und induzierender Wirkung auf die Bildung von CalbindinD-28k, einem Ca^{2+} -bindenden Protein, ausgewählt. Diese Auswahlmethoden können jedoch angewendet werden, um unterschiedliche bzw. zahlreiche Verbindungen mit neuroprotektiver Wirkung basierend auf der Aktivierung der Rezeptoren physiologisch aktiver Substanz und dem CalbindinD-28k-Bildunginduzierendem Effekt mit Autophosphorylierung des FGF-Rezeptors auszuwählen und sind nicht auf die Auswahl der in dieser Anmeldung beschriebenen Verbindungen beschränkt.

KURZE BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNG

[0027] [Fig. 1](#) zeigt das Flussdiagramm der vorher erwähnten Auswahlverfahren für Verbindungen mit niedri-

gerem Molekulargewicht und neuroprotektivem Effekt auf Grundlage der induzierten CalbindinD-28k-Bildung.

BESTE AUSFÜHRUNGSFORM DER ERFINDUNG

[0028] Die Aminophenoxyacetamidderivate gemäß der vorliegenden Erfindung schließen Aminophenoxyacetamide, Aminoanilinoacetamide und Oxyanilinoacetamide ein. Deshalb schließen die in dieser Anmeldung beschriebenen „Aminophenoxyacetamidderivate“ sämtliche der oben erwähnten Derivate ein, soweit nichts anderes gesagt ist.

[0029] In den Aminophenoxyacetamidderivaten der Formel (I), welche durch die vorliegende Erfindung bereitgestellt werden, schließt der Begriff „Halogenatom“ bei Bezug auf die verschiedenen Substituentengruppen R¹ bis R¹⁰ Fluor-, Chlor- und Bromatome ein.

[0030] Der Begriff „Alkoxygruppe“ steht für eine geradkettige oder verzweigte C₁-C₅-Alkoxygruppe und schließt beispielsweise Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, sec-Butoxy, tert-Butoxy und dergleichen ein.

[0031] Der Begriff „Alkylgruppe, die substituiert sein kann“ steht für eine geradkettige oder verzweigte C₁-C₅-Alkylgruppe, die Halogen-substituiert sein kann, und schließt beispielsweise eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Trifluormethylgruppe und dergleichen ein.

[0032] „Aryl“, ein Teil des Begriffs „Arylgruppe, die substituiert sein kann“ steht für eine C₄-C₁₄-Arylgruppe mit mindestens einem Heteroatom (mit Heteroatomen) wie Stickstoff- und Sauerstoffatom(en). Beispiele für die bevorzugte Arylgruppe schließen Phenyl, Pyridyl und Naphthyl ein. Die geeigneten Substituenten der Arylgruppen schließen Halogenatome wie Fluor-, Chlor- und Bromatome, eine Hydroxygruppe, eine geradkettige oder verzweigte C₁-C₅-Alkoxygruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen wie eine Methoxygruppe und eine Ethoxygruppe und eine geradkettige oder verzweigte C₁-C₅-Alkylgruppe, die durch ein Halogenatom substituiert sein kann, wie Methyl, Ethyl und Trifluormethyl, ein.

[0033] „Aralkyl“, ein Teil des Begriffs „Aralkylgruppe, die substituiert sein kann“, steht für C₅-C₁₂-Aralkylgruppen mit mindestens einem Heteroringatom (mit Heteroringatomen) wie Stickstoff- und Sauerstoffatom(en). Die Beispiele schließen Benzyl, Phenethyl, Pyridylmethyl und Pyridylethyl ein.

[0034] Die geeigneten Substituenten der Aralkylgruppe schließen Halogenatome wie Fluor-, Chlor- und Bromatome, eine Hydroxygruppe, eine geradkettige oder verzweigte C₁-C₅-Alkoxygruppe wie eine Methoxygruppe und eine Ethoxygruppe und eine geradkettige oder verzweigte C₁-C₅-Alkylgruppe ein, die durch Halogenatome substituiert sein kann, wie Methyl, Ethyl und Trifluormethyl.

[0035] „Aryl“, ein Teil des Begriffes „Arylgruppe, die substituiert sein kann“, dargestellt als „Q“, steht für eine C₄-C₁₄-Arylgruppe, die mindestens ein Heteroatom(e) wie Stickstoff- und Sauerstoffatom(e) enthalten kann. Die Beispiele schließen Phenyl, Pyridyl und Naphthyl ein. Die geeigneten Substituenten der Arylgruppe schließen Halogenatome wie Fluor-, Chlor- und Bromatome, eine Hydroxygruppe, eine geradkettige oder verzweigte C₁-C₅-Alkoxygruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, wie eine Methoxygruppe und eine Ethoxygruppe, und eine geradkettige oder verzweigte C₁-C₅-Alkylgruppe, die durch Halogenatome substituiert sein kann, wie Methyl, Ethyl und Trifluormethyl, ein. Des Weiteren können diese Substituenten auch eine geradkettige oder verzweigte C₁-C₅-Alkylgruppe beinhalten, die durch ein Halogenatom wie ein Fluor-, Chlor- und Bromatom substituiert sein kann.

[0036] „Alkylen“, ein Teil des Begriffes „Alkylengruppe, die durch eine Hydroxylgruppe substituiert sein kann“, bezieht sich auf die Substituenten „X“ und „Y“ und steht vorzugsweise für eine geradkettige oder verzweigte C₁-C₆-Alkylengruppe, wie Methylen, Methylmethylen, Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Cyclopropylmethylen und dergleichen.

[0037] Der Begriff „Cycloalkylen“ steht vorzugsweise für C₃-C₆-Cycloalkylen und schließt 1,1-Cyclopropylen, 1,2-Cyclopropylen, 1,1-Cyclobutylen, 1,2-Cyclopentylen, 1,1,-Cyclohexylen und dergleichen ein. Darunter sind 1,1-Cyclopropylen und 1,2-Cyclopropylen stärker bevorzugt.

[0038] „Alkenylen“, ein Teil des Begriffes „Alkenylengruppe, die durch eine Niedrigalkylgruppe substituiert sein kann“, kann C₂-C₄-Alkenylen, wie Vinylen und Butadien, einschließen und Vinylen wird vorzugsweise verwendet. Die Niedrigalkylgruppe, die Substituent der Alkenylengruppe ist, kann Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl

und dergleichen sein.

[0039] Der Begriff „Bindung“ mit Bezug auf „X“ und „Y“ bedeutet eine direkte Bindung. Deshalb sind, wenn „X“ und/oder „Y“ Bindungen sind, zwei benachbarte Substituenten von „X“ und/oder „Y“ direkt miteinander verbunden und diese Substituenten liegen nicht als „X“ und/oder „Y“ vor.

[0040] Die geeigneten Substituenten, dargestellt als „Q“ für „Phenylgruppe, die substituiert sein kann“, „Phenoxygruppe, die substituiert sein kann“, „Benzoylgruppe, die substituiert sein kann“, „Pyridylgruppe, die substituiert sein kann“, „Quinolygruppe, die substituiert sein kann“, „Isoquinolygruppe, die substituiert sein kann“, „Benzothiazolgruppe, die substituiert sein kann“ und „Benzimidazolylgruppe, die substituiert sein kann“, können Halogenatome, wie Fluor-, Chlor- und Bromatome, eine Hydroxygruppe, eine geradkettige oder verzweigte C₁-C₅-Alkoxygruppe, wie eine Methoxy-, Ethoxygruppe usw., einschließen. Des Weiteren können diese Substituenten auch eine geradkettige oder verzweigte C₁-C₅-Alkylgruppe einschließen, die durch Halogenatome substituiert sein kann, wie Methyl, Ethyl, Trifluormethyl und dergleichen.

[0041] Wenn die Aminophenoxyacetamidderivate der Formel (I) gemäß der vorliegenden Erfindung in isomeren Formen vorliegen, soll sowohl jedes einzelne Isomer per se als auch das Isomerengemisch in die erfindungsgemäßen Verbindungen eingeschlossen sein. Insbesondere können Strukturisomere aufgrund der Substituenten an dem Benzolring vorliegen. Des Weiteren können optische Isomere infolge des asymmetrischen Kohlenstoffatoms des hydroxysubstituierten „X“ oder „Y“ der Alkylengruppe vorliegen. Diese Isomere sollen in den Umfang der erfindungsgemäßen Verbindungen miteingeschlossen sein.

[0042] Die Aminophenoxyacetamidderivate der Formel (I) schließen die Verbindungen (Ia), (Ib), (Ic) und (Id), die durch das später erwähnte Syntheseverfahren erhalten werden, ein. Zum Beispiel können diese Verbindungen wie folgt hergestellt werden. In dem Umfang, in dem die folgenden Verfahren die Herstellung von Verbindungen betreffen, die nicht von Anspruch 1 umfasst werden, wird die Information lediglich zu Bezugs- und/oder Vergleichszwecken gegeben.

[0043] Die Verbindung (IV), die durch Umsetzung der Verbindung (II) mit dem Esterderivat (III) erhalten wird, wird hydrolysiert, um eine Umwandlung in das Carbonsäurederivat (V) durchzuführen. Des Weiteren wird die Verbindung (VIII) durch Reaktion des Aminderivats (VI) mit der Verbindung (VII) erhalten und die Schutzgruppe der Verbindung (VIII) wird abgespalten, um das Aminderivat (IX) zu erhalten. Anschließend wird die erhaltene Verbindung (V) in die Amidverbindung (X) durch Kondensationsreaktion mit der Verbindung (IX) umgewandelt. Des Weiteren wird die Schutzgruppe in der so erhaltenen Verbindung (X) entfernt, um die Verbindung (Ia), die Verbindung der Formel (I) in Anspruch 1 der vorliegenden Erfindung (Verfahren 1), zu erhalten.

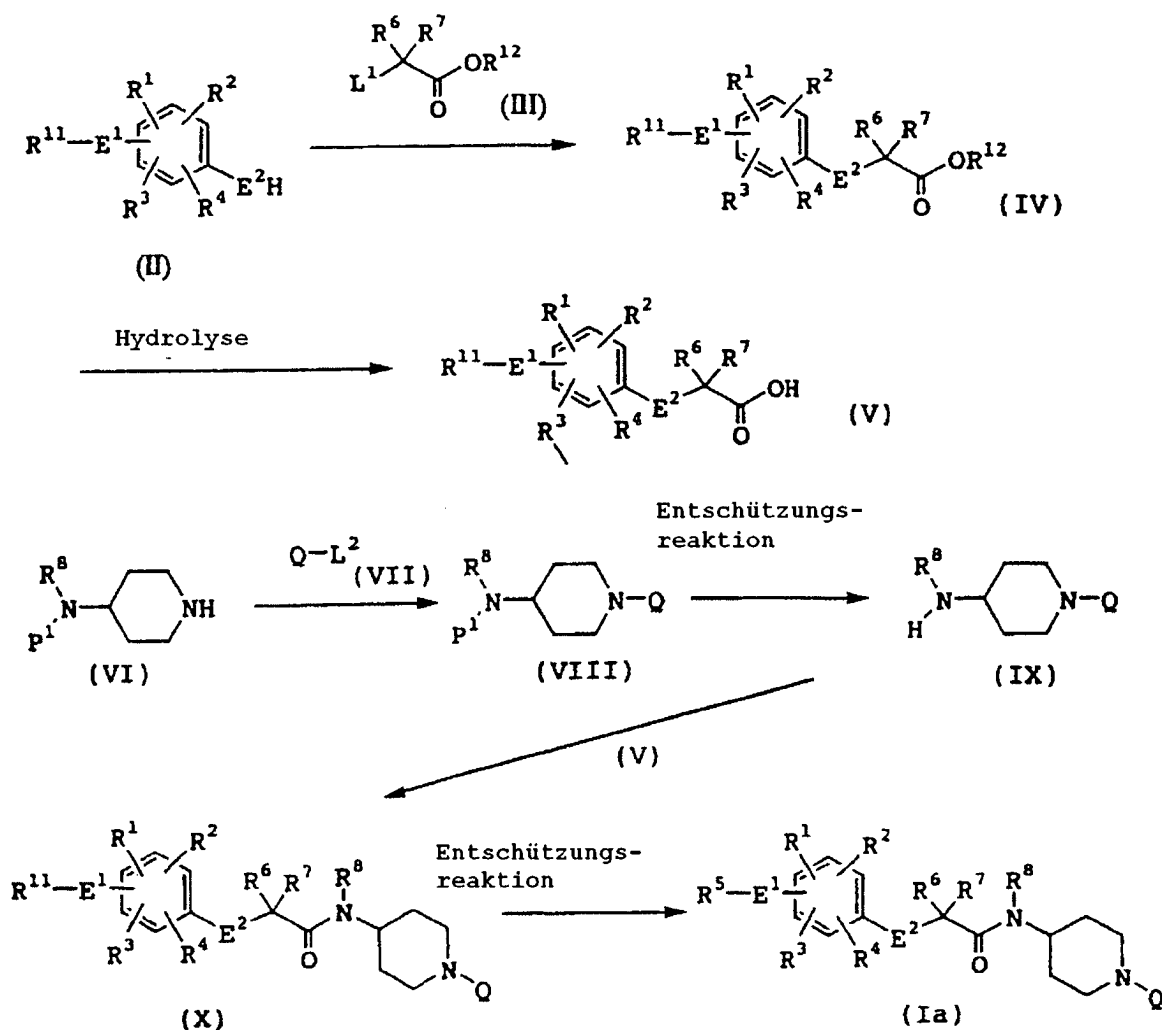
[0044] Die Verbindung (Ib), das Aminophenoxyacetamidderivat der Formel (I) in Anspruch 2 der vorliegenden Erfindung, kann wie folgt erhalten werden. Die Amidverbindung (XII) wird durch Kondensationsreaktion des Carbonsäurederivats (V'), das in dem Verfahren 1 erhalten wird, mit der Verbindung (XI) erhalten und die Schutzgruppe des Produkts wird entfernt (Verfahren 2).

[0045] Die Verbindung (Ib), die in dem Verfahren 2 erhalten wird, kann in die Verbindung (Ic) durch Umsetzung mit der Verbindung (XIII) erhalten werden (Verfahren 3).

[0046] Ferner kann die Verbindung (Id) durch Umsetzen der Verbindung (Ib) mit der Verbindung (XIV) erhalten werden (Verfahren 4).

[0047] Jedes Verfahren wird weiter durch das folgende Reaktionsschema illustriert.

Verfahren 1:



worin R^1 bis R^8 , E^1 und E^2 dieselben Definitionen wie oben aufweisen, Q die gleiche Bedeutung wie in Anspruch 1 definiert hat und R^{11} eine Alkylgruppe, die substituiert sein kann, eine Arylgruppe, die substituiert sein kann, eine Aralkylgruppe, die substituiert sein kann, eine tert-Butoxycarbonylgruppe, eine Ethoxycarbonylgruppe, eine Acetylgruppe, eine Benzyloxycarbonylgruppe, eine p-Methoxybenzyloxycarbonylgruppe bedeutet, R^{12} eine geradkettige oder verzweigte C_1 - C_5 -Alkylgruppe ist, L^1 eine Abgangsgruppe ist, die leicht durch eine Amino-, Hydroxy- und Mercaptogruppe ersetzt werden kann, L^2 eine Abgangsgruppe ist, die leicht durch Amino- und Borsäure ersetzt werden kann, P^1 eine tert-Butoxycarbonylgruppe, Ethoxycarbonylgruppe, Acetylgruppe, Benzyloxycarbonylgruppe, p-Methoxybenzyloxycarbonylgruppe, Benzylgruppe oder Trifluoracetylgruppe ist.

[0048] Nach diesem Verfahren 1 kann die Verbindung (Ia) aus der bekannten Ausgangsverbindung (II) erhalten werden.

[0049] Dabei wird in einem ersten Schritt die Verbindung (II) mit 1,0 bis 1,5 Moläquivalenten der Esterverbindung (III) in dem inerten Lösungsmittel und, falls erforderlich, in Gegenwart der Base unter Rühren bei -20°C bis 150°C , vorzugsweise bei 0°C bis 100°C , umgesetzt.

[0050] Das in der Reaktion verwendete inerte Lösungsmittel kann Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Acetonitril, Aceton, Methanol, Ethanol, Isopropylalkohol, tert-Butylalkohol, Ethylenglycol, Diethylether und dergleichen sein.

[0051] Die in der oben genannten Reaktion verwendete Base kann eine organische Base wie Triethylamin, Diisopropylethylamin, Pyridin und dergleichen sein oder eine anorganische Base wie Natrium, Natriumhydrid,

Kalium, Kaliumhydrid, Natriummethoxid, Kalium-tert-butoxid, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Cäsiumcarbonat, Cäsiumfluorid, Natriumbicarbonat, Kaliumbicarbonat und dergleichen. Diese organischen Basen und anorganischen Basen können in Kombination verwendet werden und Natriumiodid, Kaliumiodid oder Tetrabutylammoniumiodid können dem Reaktionsgemisch zugesetzt werden.

[0052] Der Substituent „L¹“ in dem Esterderivat (III) kann die Abgangsgruppe, die leicht durch eine Amino-, Hydroxy- oder Mercaptogruppe ersetzt wird, sein und Beispiele schließen Halogenatome wie Chlor-, Brom-, Iodatome, eine Alkylsulfonyloxygruppe wie eine Methansulfonyloxygruppe, eine Arylsulfonyloxygruppe wie eine p-Toluolsulfonyloxygruppe, 3-Nitrobenzolsulfonyloxygruppe und dergleichen ein.

[0053] Die Verbindung (II) und die Verbindung (III), die in dieser Reaktion verwendet werden, sind handelsübliche und bekannte Verbindungen oder können in einfacher Weise aus bekannten Verbindungen unter Verwendung üblicher Verfahren hergestellt werden.

[0054] Beispiele für die Verbindung (II) schließen 4-(tert-Butoxycarbonylamino)phenol, 4-(tert-Butoxycarbonylamino)-2,3,5,6-tetramethylphenol, 2-(tert-Butoxycarbonylamino)-3,4,5,6-tetramethylphenol, 3-(tert-Butoxycarbonylamino)-2,4,5,6-tetramethylphenol, 4-(tert-Butoxycarbonylamino)-2,3,5-trimethylphenol, 4-(tert-Butoxycarbonylamino)-2-chlor-3,5,6-trimethylphenol, 4-(tert-Butoxycarbonylamino)-2,3,6-trimethylphenol, 4-(tert-Butoxycarbonylamino)-2,3-dimethylphenol, 4-(tert-Butoxycarbonylamino)-2,5-dimethylphenol, 2-(tert-Butoxycarbonylamino)-4,6-dimethylphenol, 5-(tert-Butoxycarbonylamino)-2-methoxyphenol, 5-(tert-Butoxycarbonylamino)-4-chlor-2-methoxyphenol, 4-(tert-Butoxycarbonylamino)-2,6-dichlorphenol, 4-(tert-Butoxycarbonylamino)-2,3,4,6-tetramethylanilin, 4-Methoxy-2-methylanilin, 4-(tert-Butoxycarbonylamino)-2,5-dimethylanilin, 2-(tert-Butoxycarbonylamino)-4,5-dimethylanilin, 3-(tert-Butoxycarbonylamino)-2,4,6-trimethylanilin, 2-(tert-Butoxycarbonylamino)-4,5-dimethylanilin, 4-(tert-Butoxycarbonylamino)-2,5-dichloranilin, 4-(tert-Butoxycarbonylamino)-2,6-dichloranilin, 2-(tert-Butoxycarbonylamino)-4,5-dichloranilin, 4-(tert-Butoxycarbonylamino)-2-methoxy-5-methylanilin, 4-(tert-Butoxycarbonylamino)-2,5-dimethoxyanilin, 4-(Benzyloxycarbonylamino)phenol, 4-(Benzyloxycarbonylamino)-2,3,5,6-tetramethylphenol, 2-(Benzyloxycarbonylamino)-3,4,5,6-tetramethylphenol, 3-(Benzyloxycarbonylamino)-2,4,5,6-tetramethylphenol, 4-(Benzyloxycarbonylamino)-2,3,5-trimethylphenol, 4-(Benzyloxycarbonylamino)-2-chlor-3,5,6-trimethylphenol, 4-(Benzyloxycarbonylamino)-2,3,6-trimethylphenol, 4-(Benzyloxycarbonylamino)-2,3-dimethylphenol, 4-(Benzyloxycarbonylamino)-2,5-dimethylphenol, 2-(Benzyloxycarbonylamino)-4,6-dimethylphenol, 5-(Benzyloxycarbonylamino)-2-methoxyphenol, 5-(Benzyloxycarbonylamino)-4-chlor-2-methoxyphenol, 4-(Benzyloxycarbonylamino)-2,6-dichlorphenol, 4-(Benzyloxycarbonylamino)-2,3,4,6-tetramethylanilin, 4-Methoxy-2-methylanilin, 4-(Benzyloxycarbonylamino)-2,5-dimethylanilin, 2-(Benzyloxycarbonylamino)-4,5-dimethylanilin, 3-(Benzyloxycarbonylamino)-2,4,6-trimethylanilin, 2-(Benzyloxycarbonylamino)-4,5-dimethylanilin, 4-(Benzyloxycarbonylamino)-2,5-dichloranilin, 4-(Benzyloxycarbonylamino)-2,6-dichloranilin, 2-(Benzyloxycarbonylamino)-4,5-dichloranilin, 4-(Benzyloxycarbonylamino)-2-methoxy-5-methylanilin, 4-(Benzyloxycarbonylamino)-2,5-dimethoxyanilin und so weiter ein.

[0055] Die Esterverbindung der Formel (III) schließt beispielsweise Ethylbromacetat, Ethyl-2-brompropionat, Ethyl-2-brom-2-methylpropionat und so weiter ein.

[0056] Anschließend wird die erhaltene Verbindung (IV) hydriert, um sie durch übliche Verfahren in das Carbonsäurederivat (V) zu überführen.

[0057] Die Verbindung (IX), die für die Kondensationsreaktion mit dem oben erhaltenen Carbonsäurederivat (V) verwendet wird, kann auf die folgende Weise erhalten werden.

[0058] Hierzu wird in einem ersten Schritt das Aminderivat (VI) durch Kondensationsreaktion mit der Verbindung (VII) in dem inerten Lösungsmittel und erforderlichenfalls in Gegenwart der Base unter Rühren bei Raumtemperatur bis 81 °C umgesetzt, um die Verbindung (VIII) zu erhalten. Das inerte Lösungsmittel, das in der Reaktion verwendet wird, kann Benzol, Toluol, Xylol, Diethylanilin, Tetrahydrofuran, Diethylether, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Dichlormethan, Chloroform, Methanol, Ethanol, Propan-2-ol, Butylalkohol und dergleichen sein.

[0059] Die in der oben genannten Reaktion verwendete Base kann eine organische Base wie Triethylamin, Diisopropylamin und dergleichen oder eine anorganische Base wie Natriumhydrid, Kaliumhydrid, Natrium-tert-butoxid, Kalium-tert-butoxid, Natriummethoxid, Natriumcarbonat, Natriumbicarbonat, Cäsiumcarbonat und dergleichen sein.

[0060] Die Reaktion der Aminverbindung (VI) mit der Verbindung (VII) kann auch in dem inerten Lösungsmittel wie Benzol, Toluol, Xylol und Tetrahydrofuran und in Gegenwart eines Palladiumkatalysators wie Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium, Diacetoxypalladium, Palladiumchlorid und dergleichen, einer Phosphin-Koordinationsverbindung, wie Tri-n-butylphosphin, Tri-tert-butylphosphin, Tri-o-tolylphosphin, BINAP und dergleichen, und einer Base, wie Natrium-tert-butoxid und Cäsiumcarbonat, unter Rühren bei 50°C bis 150°C durchgeführt werden.

[0061] Ferner kann die Reaktion der Verbindung (VII), in der der Substituent „L²“ ein Borsäurerest ist, mit der Aminverbindung (VI) in dem inerten Lösungsmittel und in Gegenwart der Base und 1,0 bis 2,0 Moläquivalenten Kupferacetat (CuAc₂) unter Rühren bei Raumtemperatur bis 100°C durchgeführt werden [D. M. T. Chan et al., Tetrahedron Letters, 39, 2933 (1998)].

[0062] Das in dieser Reaktion verwendete inerte Lösungsmittel kann Dichlormethan, Chloroform und dergleichen sein und die Base kann Triethylamin, Pyridin und dergleichen sein.

[0063] Die für die Reaktion mit der Verbindung (VII) verwendete Verbindung (VI) ist eine bekannte Verbindung [vgl. R. H. Mach et al., J. Med. Chem., 36, 3707 (1993)] oder kann in einfacher Weise durch die in der EP 0184257 A1 beschriebenen Methoden hergestellt werden [R. A. Stokbroekx, et al.].

[0064] Anschließend wird die Schutzgruppe am Stickstoffatom der so erhaltenen Verbindung (VIII) entfernt, um das Aminderivat (IX) zu erhalten.

[0065] Diese Reaktion kann in Abhängigkeit von der Schutzgruppe an dem Stickstoffatom der Verbindung (VIII) variieren. Beispielsweise wird die Verbindung (VIII) mit Säuren wie Essigsäure, Trifluoressigsäure, Methansulfonsäure, Trifluormethansulfonsäure, Salzsäure, Schwefelsäure oder Salpetersäure in einem inerten Lösungsmittel wie Benzol, Toluol, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dichlormethan, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Wasser, Methanol, Ethanol und dergleichen behandelt.

[0066] Ferner kann das Entfernen der Schutzgruppen auch durch Hydrogenolyse der Verbindung (VIII) unter 1 bis 5 atm Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium-Kohlenstoff, Palladiumhydroxid, Platin oder Platinoxid in einem inerten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropylalkohol, Ethylacetat oder Essigsäure durchgeführt werden.

[0067] Anschließend wird das Carbonsäurederivat der Formel (V) in das Amidderivat (X) durch Umsetzung mit der Verbindung (IX) umgewandelt.

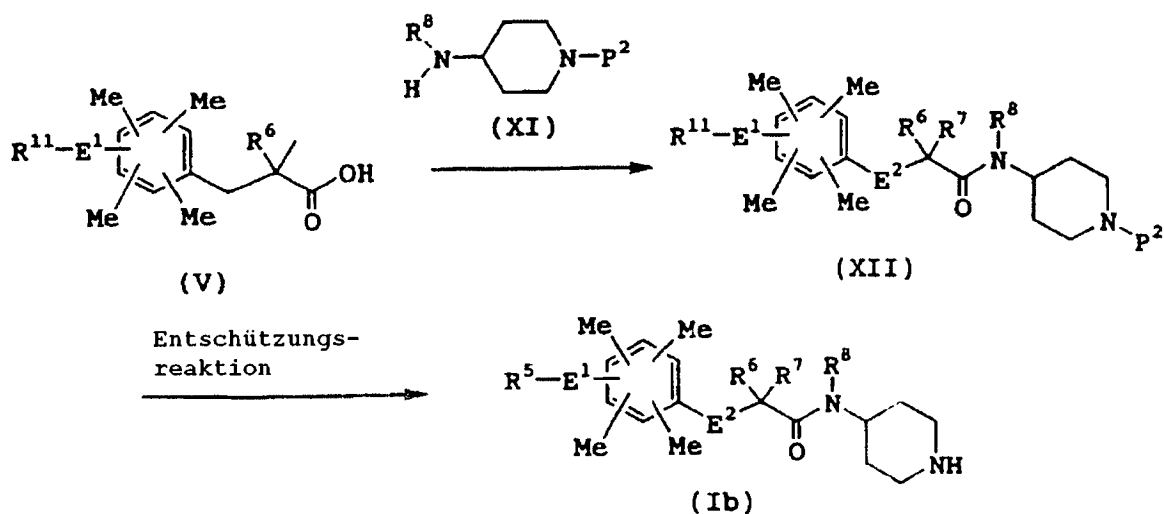
[0068] Die Reaktionsbedingungen dieser Amidierungsreaktion können gemäß dem „Compendium for Organic Synthesis“ (Wiley-Interscience: A Division of John Wiley & Sons Ltd.) beschriebenen Verfahren variieren.

[0069] Beispielsweise wird die Verbindung (V) gegebenenfalls in der Gegenwart einer organischen oder einer anorganischen Base mit Diethylcyanophosphonat (DEPC), Diphenylphosphorylazid (DPPA), Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), 1-Ethyl-3-(dimethylaminopropyl) carbodiimidhydrochlorid oder 2-Iod-1-methylpyridiniumiodid behandelt und anschließend mit der Verbindung (IX) umgesetzt, um die Amidverbindung (X) zu erhalten. Ferner wird die Verbindung (V) in die aktivierte Esterverbindung, wie ein Säurehalogenid, ein symmetrisches Säureanhydrid oder ein gemischtes Säureanhydrid, umgewandelt und anschließend mit der Verbindung (IX) zur Herstellung der Amidverbindung (X) umgesetzt.

[0070] Die so erhaltene Verbindung (X) wird in die Aminophenoxyacetamidderivate der Formel (Ia), erfindungsgemäße Verbindungen, durch Entfernen der Schutzgruppe an dem Stickstoffatom der Amidverbindung (X) umgewandelt.

[0071] Obwohl sämtliche der in dem oben genannten Verfahren (1) erhaltenen Verbindungen für die nächste Reaktion ohne weitere Reinigung verwendet werden können, können sie auch, falls erforderlich, nach weiterer Reinigung auf übliche Weise, wie durch Umkristallisation oder Säulenchromatographie und so weiter, verwendet werden.

Verfahren 2:



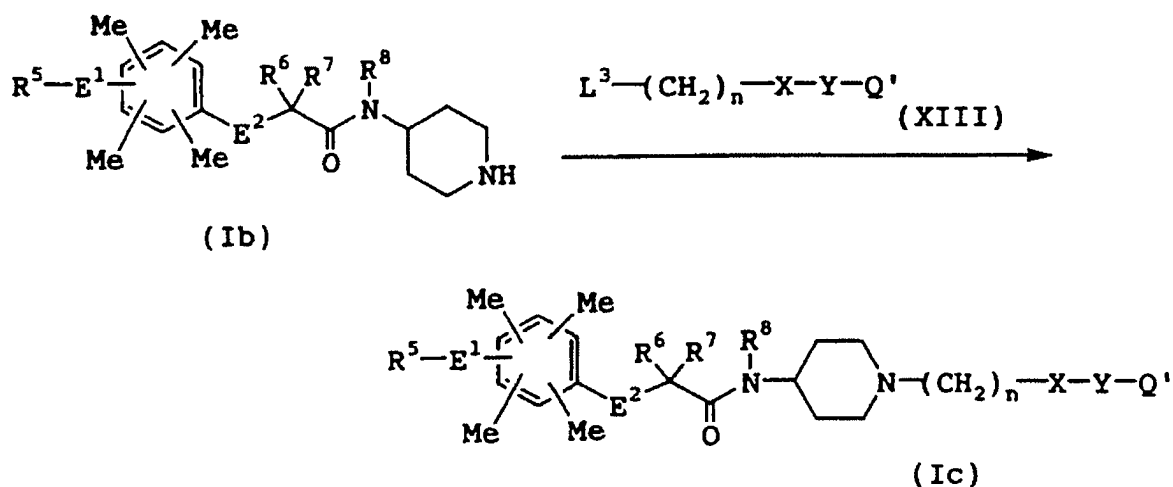
worin R^5 bis R^8 und R^{11} dieselben Definitionen wie oben haben, E^1 und E^2 dieselben Bedeutungen wie in Anspruch 2 haben und P^2 eine tert-Butoxycarbonylgruppe, Ethoxycarbonylgruppe, Acetylgruppe, Benzyloxycarbonylgruppe, p-Methoxybenzyloxycarbonylgruppe, Benzylgruppe oder Trifluoracetylgruppe ist.

[0072] Gemäß diesem Verfahren 2 kann das Aminophenoxyacetamiderivat der Formel (Ib) aus der Verbindung (V') hergestellt werden [worin R^1 bis R^4 Methylgruppen sind, E^1 für ein Sauerstoffatom steht und E^2 -NR⁹ bedeutet oder E^1 für -NR¹⁰ steht und E^2 ein Sauerstoffatom ist], die in dem oben erwähnten Verfahren 1 erhalten wird.

[0073] Hierzu wird die Verbindung (V') [worin R^1 bis R^4 Methylgruppen sind, E^1 für ein Sauerstoffatom steht und E^2 -NR⁹ ist oder E^1 für -NR¹⁰ steht und E^2 ein Sauerstoffatom bedeutet] mit der Verbindung (XI) zur Herstellung der Amidverbindung (XII) umgesetzt und anschließend wird die Schutzgruppe der resultierenden Verbindung (XII) entfernt, um das Aminophenoxyacetamiderivat (Ib) zu erhalten.

[0074] Diese Reaktion kann in gleicher Weise wie für Verfahren 1 beschrieben durchgeführt werden.

Verfahren 3:



worin R^5 bis R^8 dieselben Definitionen wie oben besitzen und n , X , Y , Q' , E^1 und E^2 dieselben wie in Anspruch 2 definierten Bedeutungen haben.

[0075] Gemäß diesem Verfahren 3 kann das Aminophenoxyacetamidderivat der Formel (Ic) aus der Verbindung (Ib) durch Umsetzung mit der Verbindung (XIII) erhalten werden.

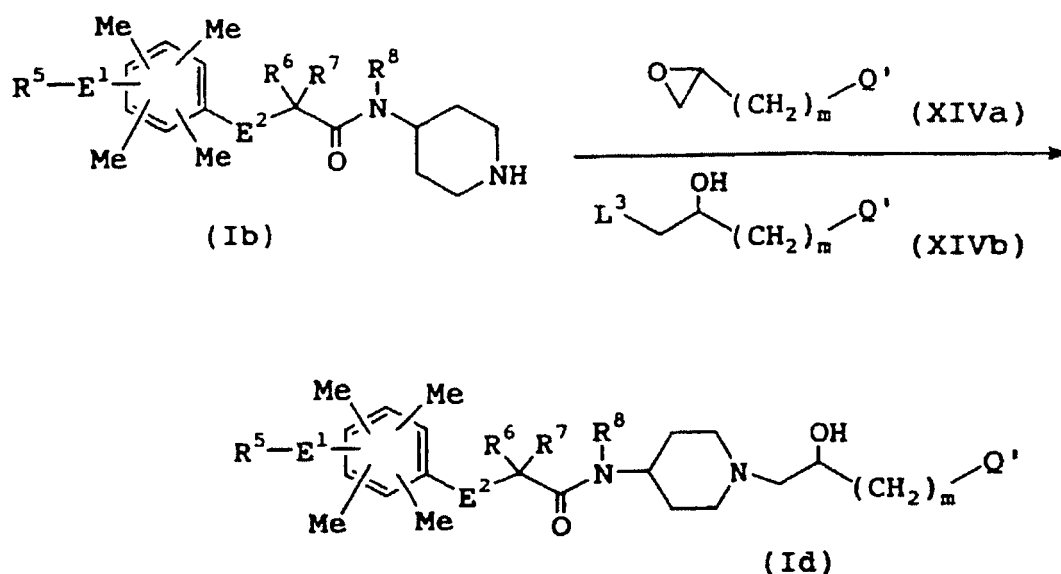
[0076] Hierzu wird die Verbindung (Ib) mit 1,0 bis 1,5 Moläquivalenten der Verbindung (XIII) in einem inerten Lösungsmittel wie Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Acetonitril, Aceton, Ether, Dichlormethan, Chloroform und Tetrachlorkohlenstoff in Gegenwart der Base bei -50°C bis 120°C , vorzugsweise -20°C bis 80°C , umgesetzt.

[0077] Die in der Reaktion zu verwendende Base kann eine organische Base wie Triethylamin, Diisopropylethylamin, Pyridin und dergleichen oder eine anorganische Base wie Natrium, Natriumhydrid, Kalium, Kaliumhydrid, Natriummethoxid, Natrium-tert-butoxid, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Cäsiumcarbonat, Cäsiumfluorid, Natriumbicarbonat, Kaliumbicarbonat und dergleichen sein. Ein Natriumiodid, Kaliumiodid oder Tetrabutylammoniumiodid können der Reaktionsmischung zugesetzt werden.

[0078] Der Substituent „L³ⁿ“ in der Verbindung (XIII) ist die Abgangsgruppe, die leicht durch eine Aminogruppe ersetzt werden kann, und Beispiele schließen Halogenatome wie Chlor-, Brom-, Iodatome, eine Alkylsulfonylgruppe wie eine Methansulfonyloxygruppe, eine Arylsulfonyloxygruppe wie eine p-Toluolsulfonyloxygruppe und dergleichen ein.

[0079] In diesem Verfahren 3 kann das Aminophenoxyacetamidderivat der Formel (Ic) ebenfalls hergestellt werden.

Verfahren 4:



worin R⁵ bis R⁸ und L³ dieselben wie vorher erwähnten Definitionen aufweisen, Q', E¹ und E² die gleichen Bedeutungen wie in Anspruch 2 angegeben haben und n eine ganze Zahl von 0 bis 3 ist.

[0080] Gemäß diesem Verfahren 4 kann das Aminophenoxyacetamidderivat der Formel (Id) durch Reaktion der Verbindung (Ib), die in dem oben erwähnten Verfahren 2 erhalten wird, mit der Verbindung (XIVa) oder der Verbindung (XIVb) erhalten werden.

[0081] Zum Beispiel wird die Verbindung (Ib) mit 0,9 bis 1,5 Moläquivalenten der Verbindung (XIVa) oder (XIVb) in einem inerten Lösungsmittel zwischen Raumtemperatur bis etwa 200°C , vorzugsweise bei etwa 50°C bis etwa 150°C , zur Herstellung des Aminophenoxyacetamids der Formel (Id) umgesetzt.

[0082] Das in der Reaktion verwendete inerte Lösungsmittel kann Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran, Diethylether, Ethylenglycoldimethylether, Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Acetonitril, Methanol, Ethanol, Isopropylalkohol, tert-Butylalkohol, Ethylenglycol und dergleichen umfassen.

[0083] Beispiele für die Verbindung (XIVa) schließen Epibromhydrin, Epichlorhydrin, (R)-Epichlorhydrin, (S)-Epichlorhydrin und dergleichen ein und Beispiele für die Verbindung (XIVb) schließen Glycidyltosylat, (R)-Glycidyltosylat, (S)-Glycidyltosylat, (R)-Glycidyl-3-nitrobenzolsulfonat, (S)-Glycidyl-3-nitrobenzolsulfonat, (R)-Glycidyl-4-nitrobenzoat, (S)-Glycidyl-4-nitrobenzoat, Glycidyltrimethylammoniumchlorid und dergleichen ein.

[0084] In diesem Verfahren 4 kann ebenfalls das Aminophenoxyacetamidderivat der Formel (Id) hergestellt werden.

[0085] Die so erhaltenen Aminophenoxyacetamidderivate der Formel (I) können isoliert und in konventioneller Weise, wie durch Umkristallisation, Säulenchromatographie und dergleichen, gereinigt werden. Ferner kann jedes der in den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) enthaltenen Isomere durch Trennung des isomeren Gemisches dieser Verbindungen durch konventionelle Verfahren, wie durch Umkristallisation, Säulenchromatographie, HPLC und dergleichen, oder durch Verwendung optisch aktiver Reagenzien erhalten werden.

[0086] Die erfindungsgemäßen Aminophenoxyacetamidderivate der Formel (I) können in Form der freien Base oder als geeignete pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze davon verwendet werden. Die pharmazeutisch annehmbaren Salze können durch Behandeln der Verbindung (I) mit einer anorganischen Säure oder einer organischen Säure in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, wie Ether, Tetrahydrofuran, Dichlormethan, Chloroform, Benzol, Toluol, Methanol, Isopropanol, Ethanol und dergleichen, erhalten werden.

[0087] Beispiele für die anorganische Säure schließen Salzsäure, Schwefelsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Periodsäure und dergleichen ein. Ferner schließen Beispiele für die organische Säure Ameisensäure, Essigsäure, Buttersäure, Oxalsäure, Malonsäure, Propionsäure, Valeriansäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Weinsäure, Citronensäure, Äpfelsäure, Benzoesäure, Paratoluolsulfonsäure, Methansulfonsäure und dergleichen ein.

[0088] Die erfindungsgemäßen Aminophenoxyacetamidderivate der Formel (I) oder ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze weisen eine geringe Toxizität auf und können an sich verabreicht werden. Sie können jedoch auch in die Form einer pharmazeutisch annehmbaren Zusammensetzung mit üblichen pharmazeutisch annehmbaren Trägern zur Verbesserung oder Behandlung verschiedener Arten von Krankheiten infolge von cerebralen funktionellen oder organischen Störungen umgewandelt werden.

[0089] Die Dosierungsformen können orale Formulierungen wie Kapseln, Tabletten oder parenterale Formulierungen wie Injektionslösungen, die die Verbindung der Formel (I) per se oder zusammen mit üblichen Exzipientien enthalten, umfassen. Zum Beispiel können die Kapseln durch Vermischen der Verbindung der Formel (I) in Pulverform mit einem geeigneten Exzipiens, wie Lactose, Stärke oder Derivaten davon, oder Cellulosederivaten und anschließendes Einfüllen in Gelatinekapseln hergestellt werden.

[0090] Ebenso können die Tabletten hergestellt werden durch Vermischen der Wirkstoffe mit den oben erwähnten Exzipientien, Bindemitteln wie Natriumcarboxymethylcellulose, Alginsäure oder Gummiarabikum und Wasser und anschließend, falls erforderlich, Granulieren des resultierenden Gemisches. Anschließend kann es weiter mit einem Gleitmittel wie Talk oder Stearinsäure vermischt und anschließend mit einer üblichen Tablettiermaschine zu Tabletten verpresst werden.

[0091] Injizierbare Formulierungen für die parenterale Verabreichung können ebenfalls durch Auflösen der Verbindung der Formel (I) oder ihrer Salze in einer sterilen destillierten Lösung oder einer sterilen physiologischen Kochsalzlösung mit einem Lösungshilfsstoff und Befüllen einer Ampulle damit hergestellt werden. Ein Stabilisator oder Puffer kann in der injizierbaren Lösung verwendet werden und die injizierbare Formulierung kann intravenös oder durch Tropfen verabreicht werden.

[0092] Bei der Verabreichung der Verbindung der Formel (I), die eine neuroprotektive Wirkung durch Induktion von CalbindinD-28k, einem der Ca^{2+} -bindenden Proteine, aufweist, ist die therapeutisch wirksame Dosierung zur Linderung cerebraler funktioneller und organischer Störungen nicht besonders beschränkt und kann in Abhängigkeit von einer Reihe von Faktoren variieren. Diese Faktoren können der Zustand des Patienten, die Schwere der Erkrankung, das Alter, das Vorliegen einer Komplikation, der Verabreichungsweg, die Formulierung sowie die Anzahl der Verabreichungen sein.

[0093] Eine übliche empfohlene tägliche Dosis für die orale Verabreichung liegt innerhalb des Bereichs von 0,1–1.000 mg/Tag/Person, vorzugsweise 1–500 mg/Tag/Person, während eine übliche empfohlene tägliche Dosis für die parenterale Verabreichung innerhalb des Bereichs von 1/100 bis 1/2 der Dosismenge der oralen Verabreichung liegt. Diese Dosismengen können auch in Abhängigkeit von dem Alter sowie dem Zustand des Patienten variieren.

Beispiele:

[0094] Die vorliegende Erfindung wird detaillierter durch die folgenden Beispiele erläutert. Es soll jedoch festgehalten werden, dass die vorliegende Erfindung nicht durch diese Beispiele in irgendeiner Weise eingeschränkt wird. Beispiele, die mit einem Sternchen (*) markiert sind, sind lediglich zu Bezugs- und/oder Vergleichszwecken angegeben.

[0095] Die Nummern der Verbindungen in den folgenden Beispielen sind mit denjenigen der später erwähnten Tabelle identisch.

Beispiel 1*: 2-(4-Amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-(4-piperidiny)acetamid (1)

[0096] Eine Lösung von 457 mg 2-[4-(tert-Butoxycarbonylamino)-2,3,5,6-tetramethylphenoxy]essigsäure, 363 mg 1-(tert-Butoxycarbonylamino)-4-methylaminopiperidin, 2,16 g 25%igem Propanphosphonsäureanhydrid [japanisches Patent Kokai Showa 55-100346] in Ethylacetatlösung und 985 µl Triethylamin in 5 ml Dichlormethan wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Reaktion wurde das Reaktionsgemisch mit wässriger gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und das Gemisch mit Dichlormethan extrahiert. Der Extrakt wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und unter reduziertem Druck zum Erhalt des Rückstands aufkonzentriert. Der erhaltene Rückstand wurde in 8 ml Dichlormethan aufgelöst und diese Lösung wurde mit 2 ml Trifluoressigsäure unter Eiskühlung versetzt, anschließend wurde das Gemisch 1 Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der resultierende Rückstand durch Säulenchromatographie (Dichlormethan:Methanol = 30:1) an Amin-beschichtetem Kieselgel (Fuji Silysia Chemical Ltd.) gereinigt, wobei 192 mg (42%) der oben erwähnten Verbindung (1) erhalten wurden.

Beispiel 2*: 2-(4-Amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-(4-piperidiny)propanamid (2)

[0097] Die Titelverbindung (2) wurde aus 2-[4-(tert-Butoxycarbonylamino)-2,3,5,6-tetramethylphenoxy]propionsäure und 1-(tert-Butoxycarbonylamino)-4-methylaminopiperidin in derselben Weise wie in Beispiel 1 erhalten.

Beispiel 3*: 2-(4-Amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-2-methyl-N-methyl-N-(4-piperidiny)propanamid (3)

[0098] Die Titelverbindung (3) wurde aus 2-[4-(tert-Butoxycarbonylamino)-2,3,5,6-tetramethylphenoxy]-2-methylpropionsäure und 1-(tert-Butoxycarbonylamino)-4-methylaminopiperidin in derselben Weise wie in Beispiel 1 erhalten.

Beispiel 4*: 2-(2-Amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-(4-piperidiny)acetamid (4)

[0099] Die Titelverbindung (4) wurde aus 2-[2-(tert-Butoxycarbonylamino)-3,4,5,6-tetramethylphenoxy]essigsäure und 1-(tert-Butoxycarbonylamino)-4-methylaminopiperidin in derselben Weise wie in Beispiel 1 erhalten.

Beispiel 5*: 2-(3-Amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-(4-piperidiny)acetamid (5)

[0100] Die Titelverbindung (5) wurde aus 2-[3-(tert-Butoxycarbonylamino)-2,4,5,6-tetramethylphenoxy]essigsäure und 1-(tert-Butoxycarbonylamino)-4-methylaminopiperidin in derselben Weise wie in Beispiel 1 erhalten.

Beispiel 6: 2-(4-Amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-(1-phenethyl-4-piperidiny)acetamid (6)

[0101] Zu einer Mischlösung von 99 mg der in Beispiel 1 erhaltenen Verbindung (1) und 42,3 µl Phenethylbromid in 2 ml Acetonitril wurden 65 µl Triethylamin gegeben und das Gemisch wurde 5 Stunden lang bei 60°C gerührt. Nach der Reaktion wurde gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung dem Reaktionsgemisch zugesetzt und das Gemisch mit Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und unter reduziertem Druck konzentriert, um den Rückstand zu erhalten. Der erhaltene Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (Dichlormethan:Ether = 1:1) an Aminbeschichtetem Kieselgel

(Fuji Silysia Chemical Ltd.) gereinigt, wodurch 86 mg (65%) der oben erwähnten Verbindung (6) erhalten wurden.

Beispiel 7: 2-(4-Amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(2-anilin-2-oxoethyl)-4-piperidiny]-N-methylacetamid (7)

[0102] Die Titelverbindung (7) wurde aus der in Beispiel 1 erhaltenen Verbindung (1) und N-Phenyl-2-bromoacetamid in derselben Weise wie in Beispiel 6 erhalten.

Beispiel 8*: 2-(4-Amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-(1-benzoyl-4-piperidiny)-N-methylacetamid (8)

[0103] Die Titelverbindung (8) wurde aus der in Beispiel 1 erhaltenen Verbindung (1) und Benzoylchlorid in derselben Weise wie in Beispiel 6 erhalten.

Beispiel 9*: 2-(4-Amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-(1-butyl-4-piperidiny)-N-methylacetamid (9)

[0104] Die Titelverbindung (9) wurde aus der in Beispiel 1 erhaltenen Verbindung (1) und Butylbromid in derselben Weise wie in Beispiel 6 erhalten.

Beispiel 10*: 2-(4-Amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-4-piperidiny]-N-methylacetamid (10)

[0105] Die Titelverbindung (10) wurde aus der in Beispiel 1 erhaltenen Verbindung (1) und Phenacylbromid in derselben Weise wie in Beispiel 6 erhalten.

Beispiel 11*: 2-(4-Amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(2-hydroxy-2-phenylethyl)-4-piperidiny]-N-methylacetamid (11)

[0106] Zu einer Mischlösung der in Beispiel 10 erhaltenen Verbindung (10) wurde 1,0 Äquivalent Natriumborhydrid bei 0°C zugegeben und das Gemisch 1,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Reaktion wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt und der resultierende Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (Dichlormethan:Methanol = 20:1) an Aminbeschichtetem Kieselgel (Fuji Silysia Chemical Ltd.) gereinigt, wodurch die oben erwähnte Verbindung (11) in der Ausbeute von 58% erhalten wurde.

Beispiel 12*: 2-(4-Amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-(1-cyclopropylmethyl-4-piperidiny)-N-methylacetamid (12)

[0107] Die Titelverbindung (12) wurde aus der in Beispiel 1 erhaltenen Verbindung (1) und Cyclopropylmethylbromid in derselben Weise wie in Beispiel 6 erhalten.

Beispiel 13: 2-(4-Amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(trans-2-phenyl-1-cyclopropylmethyl)-4-piperidiny]acetamid (13)

[0108] Die Titelverbindung (13) wurde aus der in Beispiel 1 erhaltene Verbindung (1) und trans-2-Phenyl-1-cyclopropylmethylbromid in derselben Weise wie in Beispiel 6 erhalten.

Beispiel 14*: 2-(4-Amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(2-phenoxyethyl)-4-piperidiny]acetamid (14)

[0109] Die Titelverbindung (14) wurde aus der in Beispiel 1 erhaltene Verbindung (1) und 2-Phenoxyethylbromid in derselben Weise wie in Beispiel 6 erhalten.

Beispiel 15*: 2-(4-Amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-[2-(N-methylanilino)-2-oxoethyl]-4-piperidiny]-acetamid (15)

[0110] Die Titelverbindung (15) wurde aus der in Beispiel 1 erhaltenen Verbindung (1) und N-Methyl-N-phenyl-2-bromoacetamid in derselben Weise wie in Beispiel 6 erhalten.

Beispiel 16*: 2-(4-Amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-{1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-4-piperidinyl}acetamid (16)

[0111] Die Titelverbindung (16) wurde aus der in Beispiel 1 erhaltenen Verbindung (1) und N-(2-Bromethyl)morpholinhydrochlorid in derselben Weise wie in Beispiel 6 erhalten.

Beispiel 17*: 2-(4-Amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-{1-[2-(2-hydroxy-2-phenylethoxy)ethyl]-4-piperidinyl}-N-methylacetamid (17)

[0112] Die Titelverbindung (17) wurde aus der in Beispiel 1 erhaltenen Verbindung (1) und 2-(Chlorethoxy)-1-phenylethanol in derselben Weise wie in Beispiel 6 erhalten.

Beispiel 18*: 2-(4-Amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N[1-(4-cyanobenzyl)-4-piperidinyl]-N-methylacetamid (18)

[0113] Die Titelverbindung (18) wurde aus der in Beispiel 1 erhaltenen Verbindung (1) und 4-Cyanobenzylbromid in derselben Weise wie in Beispiel 6 erhalten.

Beispiel 19*: 4-({4-[[4-Amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy]acetyl](methyl)amino]-1-piperidinyl)methyl)benzamid (19)

[0114] Zu einer Mischlösung von 82 mg der in Beispiel 18 erhaltenen Verbindung (18) in Methanol wurden 58 µl 30%iger wässriger Wasserstoffperoxidlösung und 150 µl 3N wässriger Natriumhydroxidlösung unter Eiskühlung gegeben und das Reaktionsgemisch wurde 6 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Reaktion wurde gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung zu dem Reaktionsgemisch gegeben und anschließend wurde mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der resultierende Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (Dichlormethan:Methanol = 10:1) an Amin-beschichtetem Kieselgel (Fuji Silysia Chemical Ltd.) gereinigt, wodurch die oben erwähnte Verbindung (19) in der Ausbeute von 66 mg (77%) erhalten wurde.

Beispiel 20*: 2-(4-Amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-{1-[2-(phenylthio)ethyl]-4-piperidinyl}acetamid (20)

[0115] Die Titelverbindung (20) wurde aus der in Beispiel 1 erhaltenen Verbindung (1) und 2-(Chlorethyl)phenylsulfid in derselben Weise wie in Beispiel 6 erhalten.

Beispiel 21*: 2-(4-Amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(2-propinyl)-4-piperidinyl]acetamid (21)

[0116] Die Titelverbindung (21) wurde aus der in Beispiel 1 erhaltenen Verbindung (1) und Propargylbromid in derselben Weise wie in Beispiel 6 erhalten.

Beispiel 22: 2-(4-Amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(1-methyl-2-phenylethyl)-4-piperidinyl]acetamid (22)

[0117] Die Titelverbindung (22) wurde aus der in Beispiel 1 erhaltenen Verbindung (1) und 2-Brom-1-phenylpropan in derselben Weise wie in Beispiel 6 erhalten.

Beispiel 23*: 2-(4-Amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-(1-cyclopropylmethyl-4-piperidinyl)-N-methylpropanamid (23)

[0118] Die Titelverbindung (23) wurde aus der in Beispiel 2 erhaltenen Verbindung (2) und Cyclopropylmethylbromid in derselben Weise wie in Beispiel 6 erhalten.

Beispiel 24*: 2-(4-Amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-(1-butyl-4-piperidinyl)-N-methylpropanamid (24)

[0119] Die Titelverbindung (24) wurde aus der in Beispiel 2 erhaltenen Verbindung (2) und 1-Brombutan in derselben Weise wie in Beispiel 6 erhalten.

Beispiel 25*: 2-(4-Amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-{1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-4-piperidinyl}propanamid (25)

[0120] Die Titelverbindung (25) wurde aus der in Beispiel 2 erhaltenen Verbindung (2) und N-(2-Bromethyl)morpholinhydrochlorid in derselben Weise wie in Beispiel 6 erhalten.

Beispiel 26: 2-(4-Amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(trans-2-phenyl-1-cyclopropylmethyl)-4-piperidinyl]propanamid (26)

[0121] Die Titelverbindung (26) wurde aus der in Beispiel 2 erhaltenen Verbindung (2) und trans-2-Phenyl-1-cyclopropylmethylbromid in derselben Weise wie in Beispiel 6 erhalten.

Beispiel 27*: 2-(4-Amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-{1-[2-(N-methylanilino)-2-oxoethyl]-4-piperidinyl}propanamid (27)

[0122] Die Titelverbindung (27) wurde aus der in Beispiel 2 erhaltenen Verbindung (2) und N-Methyl-N-phenyl-2-bromacetamid in derselben Weise wie in Beispiel 6 erhalten.

Beispiel 28: 2-(4-Amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N,2-dimethyl-N-[1-(2-phenylethyl)-4-piperidinyl]propanamid (28)

[0123] Die Titelverbindung (28) wurde aus der in Beispiel 3 erhaltenen Verbindung (3) und Phenethylbromid in derselben Weise wie in Beispiel 6 erhalten.

Beispiel 29: 2-(2-Amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(2-phenylethyl)-4-piperidinyl]acetamid (29)

[0124] Die Titelverbindung (29) wurde aus der in Beispiel 4 erhaltenen Verbindung (4) und Phenethylbromid in derselben Weise wie in Beispiel 6 erhalten.

Beispiel 30*: 2-(2-Amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-4-piperidinyl]-N-methylacetamid (30)

[0125] Die Titelverbindung (30) wurde aus der in Beispiel 4 erhaltenen Verbindung (4) und Phenacylbromid in derselben Weise wie in Beispiel 6 erhalten.

Beispiel 31*: 2-(2-Amino-3,4,5,6-tetramethylanilino)-N-methyl-N-[1-(4-phenoxyphenyl)-4-piperidinyl]acetamid (31)

[0126] Die Titelverbindung (31) wurde aus 2-[2-(tert-Butoxycarbonylamino)-3,4,5,6-tetramethylanilino]essigsäure und 1-(4-Phenoxyphenyl)-4-methylaminopiperidin in derselben Weise wie in Beispiel 1 erhalten.

Beispiel 32*: 2-(2-Amino-3,4,5,6-tetramethylanilino)-N-{1-[4-(4-fluorbenzyl)phenyl]-4-piperidinyl}-N-methylacetamid (32)

[0127] Die Titelverbindung (32) wurde aus 2-[2-(tert-Butoxycarbonylamino)-3,4,5,6-tetramethylanilino]essigsäure und 1-[4-(4-Fluorbenzyl)phenyl]-4-methylaminopiperidin in derselben Weise wie in Beispiel 1 erhalten.

Beispiel 33*: 2-(3-Amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-(1-benzoyl-4-piperidinyl)-N-methylacetamid (33)

[0128] Die Titelverbindung (33) wurde aus der in Beispiel 5 erhaltenen Verbindung (5) und Benzoylchlorid in derselben Weise wie in Beispiel 6 erhalten.

Beispiel 34*: 2-(3-Amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(4-cyanobenzyl)-4-piperidinyl]-N-methylacetamid (34)

[0129] Die Titelverbindung (34) wurde aus der in Beispiel 5 erhaltenen Verbindung (5) und 4-Cyanobenzylbromid in derselben Weise wie in Beispiel 6 erhalten.

Beispiel 35: 2-(3-Amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(2-phenylethyl)-4-piperidiny]acetamid (35)

[0130] Die Titelverbindung (35) wurde aus der in Beispiel 5 erhaltenen Verbindung (5) und Phenethylbromid in derselben Weise wie in Beispiel 6 erhalten.

Beispiel 36*: 2-(4-Amino-2,3,5-trimethylphenoxy)-N-[1-(4-fluorphenyl)-4-piperidiny]-N-methylacetamid (36)

[0131] Die Titelverbindung (36) wurde aus 2-[4-(tert-Butoxycarbonylamino)-2,3,5-trimethylphenoxy]essigsäure und 1-(4-Fluorphenyl)-4-methylaminopiperidin in derselben Weise wie in Beispiel 1 erhalten.

Beispiel 37*: 2-(4-Amino-2,3,5,6-tetramethylanilino)-N-[1-(1,3-benzothiazol-2-yl)-4-piperidiny]-N-methylacetamid (37)

[0132] Die Titelverbindung (37) wurde aus 2-[4-(tert-Butoxycarbonylamino)-2,3,5,6-tetramethylanilino]essigsäure und 1-(1,3-Benzothiazol-2-yl)-4-methylaminopiperidin in derselben Weise wie in Beispiel 1 erhalten.

Beispiel 38*: 2-(4-Amino-2,3,5,6-tetramethylanilino)-N-[1-(4-fluorphenyl)-4-piperidiny]-N-methylacetamid (38)

[0133] Die Titelverbindung (38) wurde aus 2-[4-(tert-Butoxycarbonylamino)-2,3,5,6-tetramethylanilino]essigsäure und 1-(4-Fluorphenyl)-4-methylaminopiperidin in derselben Weise wie in Beispiel 1 erhalten.

Beispiel 39*: 2-(3-Amino-2,4,6-trimethylanilino)-N-[1-(4-fluorphenyl)-4-piperidiny]-N-methylacetamid (39)

[0134] Die Titelverbindung (39) wurde aus 2-[3-(tert-Butoxycarbonylamino)-2,4,6-trimethylanilino]essigsäure und 1-(4-Fluorphenyl)-4-methylaminopiperidin in derselben Weise wie in Beispiel 1 erhalten.

Beispiel 40*: 2-(4-Amino-2,3,5,6-tetramethylanilino)-N-methyl-N-[1-(4-phenoxyphenyl)-4-piperidiny]propanamid (40)

[0135] Die Titelverbindung (40) wurde aus 2-[4-(tert-Butoxycarbonylamino)-2,3,5,6-tetramethylanilino]propionsäure und 1-(4-Phenoxyphenyl)-4-methylaminopiperidin in derselben Weise wie in Beispiel 1 erhalten.

Beispiel 41*: 2-(4-Amino-2,3,5,6-tetramethylanilino)-N-(1-[1,1'-biphenyl]-4-yl-4-piperidiny)-N-methylpropanamid (41)

[0136] Die Titelverbindung (41) wurde aus 2-[4-(tert-Butoxycarbonylamino)-2,3,5,6-tetramethylanilino]propionsäure und 1-[1,1'-Biphenyl]-4-yl-N-methyl-4-piperidinamin in derselben Weise wie in Beispiel 1 erhalten.

[0137] Die physiochemischen Daten der in den oben erwähnten Beispielen erhaltenen Verbindungen sind in den folgenden Tabellen 1 bis 7 zusammengefasst.

Tabelle 1:

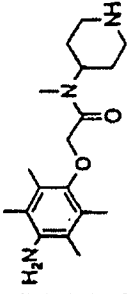
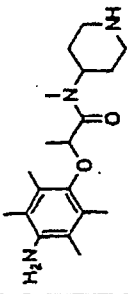
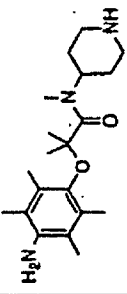
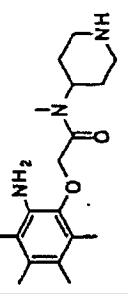
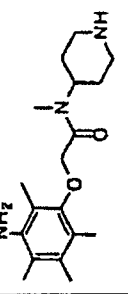
Nr.	chemische Struktur	Eigenschaften	IR (KBr) cm ⁻¹	¹ H-NMR (CDCl ₃)
1 *		weißes Pulver	(CHCl ₃) 2950, 2399, 1734, 1652, 1558, 1472, 1418, 1319, 1083	1.53-1.85 (4H,m), 2.08 (3H,s), 2.09 (3H,s), 2.23 (3H,s), 2.24 (3H,s), 2.63 (1H,m), 2.76 (1H, m), 2.88&2.92 (3H, jedes s), 3.15(2H,m), 3.48(2H, brs), 3.73&4.63 (1H, jedes m), 4.31&4.36 (2H, jedes s)
2 *		weißes Pulver	3378, 2938, 1638, 1472, 1416, 1370, 1286, 1257, 1077	1.42&1.43 (3H,d,J=6.5Hz), 1.54-1.72 (4H,m), 2.08 (6H,s), 2.19 (6H,s), 2.35&2.53 (1H, jedes m), 2.74 (1H,m), 2.80&2.84 (3H, jedes s), 3.08 (2H,m), 3.44 (2H,brs), 3.80 (0.5H,m), 4.58 (1.5H,m)
3 *		blass-gelbes Pulver	(CHCl ₃) 2401, 1624, 1474, 1412, 1384, 1256, 1145, 1076	1.41 (6H,s), 1.61-1.80 (4H,m), 2.04&2.07&2.08&2.11&2.13 (12H, jedes s), 2.65 (1H,m), 2.75 (1H,m), 2.89&3.34 (3H, jedes s), 3.14 (2H,m), 3.45 (2H,brs), 4.60&4.90 (1H,m)
4 *		weißes Pulver	(CHCl ₃) 2401, 1654, 1474, 1238, 1077, 1044, 928	1.49-1.73 (4H,m), 2.10 (3H,s), 2.13 (3H,s), 2.17 (3H,s), 2.22 (3H,s), 2.53-2.81 (2H,m), 2.76&2.91 (3H, jedes s), 3.14 (2H,m), 3.40&4.61 (1H,m), 3.96-4.33 (2H,brs), 4.47&4.51 (2H, jedes s)
5 *		gelbes Öl	(CHCl ₃) 2932, 2402, 1654, 1451, 1320, 1122, 1084, 1050	1.61-1.81 (4H,m), 2.09&2.13&2.18&2.22 (12H, jedes s), 2.63 (2H,m), 2.77 (2H,m), 2.88&2.92 (3H, jedes s), 3.16&3.18 (2H, jedes m), 3.52 (2H,brs), 3.72&4.63 (1H, jedes m), 4.34&4.38 (2H, jedes s)

Tabelle 2:

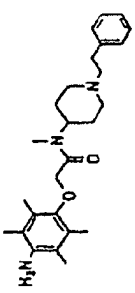
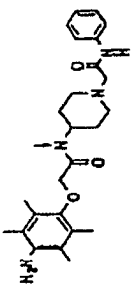
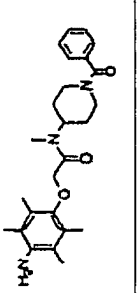
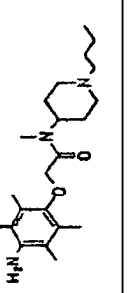
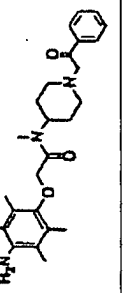
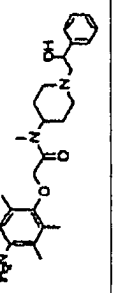
Nr.	chemische Struktur	Eigenschaften	IR (KBr) cm ⁻¹	¹ H-NMR (CDCl ₃)
6		weißes Pulver (2·HCl-Salz) (Et ₂ O/MeOH) 261-263 °C	(2·HCl-Salz) 3432, 2926, 2345, 1646, 1534, 1478, 1455, 1304, 1248, 1098	1.56-2.29 (6H,m), 2.09 (6H,s), 2.23 (3H,s), 2.24 (3H,s), 2.61 (2H,m), 2.75-2.85 (2H,m), 2.88&2.92 (3H, jedes s), 3.09 (2H,m), 3.47 (2H,brs), 3.69&4.58 (1H, jedes m), 4.32&4.35 (2H, jedes s), 7.20 (3H,m), 7.24-7.33 (2H,m)
7		weißes Pulver (2·HCl-Salz) (Et ₂ O/MeOH) 196-200 °C	(2·HCl-Salz) 3425, 2950, 1692, 1636, 1556, 1498, 1447, 1314, 1248, 1097	1.68-2.04 (4H,m), 2.09 (6H,s), 2.23 (6H,s), 2.29-2.55 (2H,m), 2.94&2.96 (3H, jedes s), 3.00 (2H,m), 3.14&3.16 (2H, jedes s), 3.49 (2H,brs), 3.81&4.57 (1H, jedes m), 4.33&4.36 (2H, jedes s), 7.12 (1H,m), 7.35 (2H,m), 7.57 (2H,d), 8.96&9.06 (1H, jedes brs)
8 *		weißes Pulver (HCl-Salz) (Et ₂ O/MeOH) 202-203 °C	(2·HCl-Salz) 3457, 2922, 2586, 1633, 1530, 1448, 1318, 1250, 1108, 1043, 713	1.78 (4H,m), 2.08 (6H,s), 2.22 (6H,s), 2.89 (3H,s), 2.89-3.06 (2H,brs), 3.47 (2H,brs), 3.87 (1H,brs), 4.06&4.79 (1H, jedes m), 4.32&4.37 (2H, jedes s), 4.82 (1H,brs), 7.41 (5H,m)
9 *		weißes Pulver (2·HCl-Salz) (Et ₂ O/MeOH) 229-230 °C	(2·HCl-Salz) 3428, 2956, 1648, 1522, 1463, 1419, 1309, 1248, 1106, 1091, 1046	0.92 (3H,m), 1.33&1.45 (4H, jedes m), 1.74-2.32 (8H,m), 2.08 (6H,s), 2.22 (6H,s), 2.88&2.90 (3H,jedes s), 2.99&3.01 (2H, jedes m), 3.46 (2H,brs), 3.68&4.11&4.54 (1H, jedes m), 4.31&4.34 (2H, jedes s)
10 *		weißes Pulver (2·HCl-Salz) (Et ₂ O/MeOH) 201-203 °C	(2·HCl-Salz) 3417, 2938, 1694, 1646, 1598, 1450, 1417, 1247, 1101	1.69 (2H,m), 1.89 (1H,m), 2.08 (6H,s), 2.22 (6H,s), 2.30 (1H,m), 2.89 (3H,s), 2.91&3.09 (4H, jedes m), 3.74&4.59&4.81 (1H, jedes m), 3.82&3.85 (2H, jedes s), 4.32&4.35 (2H, jedes s), 7.46&7.57 (3H, jedes m), 7.97 (2H,m)
11 *		weißes Pulver (2·HCl-Salz) (Et ₂ O/MeOH) 229-230 °C	(2·HCl-Salz) 3375, 2945, 1646, 1460, 1248, 1100, 700	1.73-2.56 (8H,m), 2.09 (6H,s), 2.23 (6H,s), 2.90&3.25 (2H, jedes m), 2.90&2.92 3H, jedes s), 3.47 (2H,brs), 3.76&4.58 (1H, jedes m), 4.33&4.35 (2H, jedes s), 4.71&4.73 (1H, jedes m), 7.36 (5H,m)

Tabelle 4:

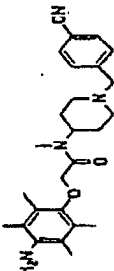
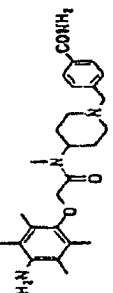
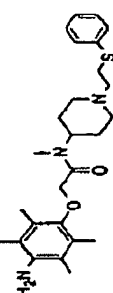
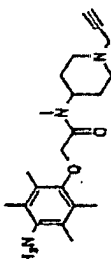
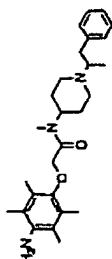
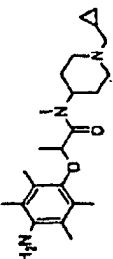
Nr.	chemische Struktur	Eigenschaften	IR (KBr) cm^{-1}	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)
18 *		weißes Pulver (2·HCl-Salz) ($\text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH}$) 251-253°C	(2·HCl-Salz) 3416, 2918, 2487, 1658, 1631, 1461, 1305, 1248, 1116, 1097	1.66-2.22 (6H,m), 2.08 (6H,s), 2.22 (6H,s), 2.89&2.92 (3H, jedes s), 2.91 (2H,m), 3.47 (2H,brs), 3.55 (2H,s), 3.70&4.55 (1H, jedes m), 4.31&4.34 (2H, jedes s), 7.44 (2H,m), 7.60 (2H,m)
19 *		weißes Pulver (2·HCl-Salz) ($\text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH}$) 226-229°C	(2·HCl-Salz) 3404, 2940, 1667, 1462, 1421, 1248, 1097	1.65-2.22 (6H,m), 2.08 (6H,s), 2.21 (6H,s), 2.88&2.91 (3H, jedes s), 2.93 (2H,m), 3.46 (2H,brs), 3.53 (2H,s), 3.66&4.54 (1H, jedes m), 4.31&4.33 (2H, jedes s), 4.39 (2H,m), 4.77 (2H,m), 5.74&6.12 (2H, brs)
20 *		weißes Pulver (2·HCl-Salz) ($\text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH}$) 231-233°C	(2·HCl-Salz) 3427, 2936, 1640, 1459, 1419, 1308, 1247, 1096, 1026, 746, 693	1.67-2.22 (6H,m), 2.08 (6H,s), 2.22 (6H,s), 2.63 (2H,m), 2.87&2.90 (3H, jedes s), 3.03-3.07 (4H,m), 3.67&4.53 (1H, jedes m), 4.11&4.13 (2H, jedes s), 7.18 (1H,m), 7.27 (2H,m), 7.34 (2H,m)
21 *		weißes Pulver (2·HCl-Salz) ($\text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH}$) 172-174°C	(2·HCl-Salz) 3406, 2926, 2565, 1638, 1459, 1420, 1249, 1099	1.65-2.43 (7H,m), 2.09&2.22&2.24&2.26 (12H, jedes s), 2.88&2.91 (3H, jedes s), 2.97 (2H,m), 3.31 (2H,s), 3.47 (2H,brs), 3.68&4.56 (1H,m), 4.31&4.35 (2H, jedes s)
22		weißes Pulver (2·HCl-Salz) ($\text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH}$) 212-214°C	(2·HCl-Salz) 3411, 2936, 1638, 1454, 1420, 1249, 1098, 1028	0.94 (3H,t), 1.46-2.26 (4H,m), 2.09&2.23&2.24 (12H, jedes s), 2.30- 2.55 (2H,m), 2.80-3.03 (4H,m), 2.89&2.92 (3H, jedes s), 3.47 (3H,m), 3.63&4.54 (1H,m), 4.32&4.35 (2H, jedes s), 7.13-7.33 (5H,m)
23 *		weißes Pulver (2·HCl-Salz) ($\text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH}$) 220-221°C	(2·HCl-Salz) 3408, 2939, 2592, 1657, 1463, 1415, 1251, 1107, 1079, 1024	0.01&0.43 (4H, jedes m), 0.76 (1H,m), 1.34&1.35 (3H,d,J=6.2Hz), 1.50- 1.83 (6H,m), 1.99 (6H,s), 2.06-2.23 (2H,m), 2.11 (6H,s), 2.72&2.76 (3H, jedes s), 3.02 (2H,m), 3.36 (2H,brs), 3.60&4.43 (1H, jedes m), 4.47 (1H,m)

Tabelle 5:

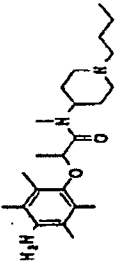
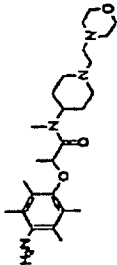
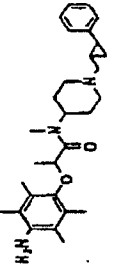
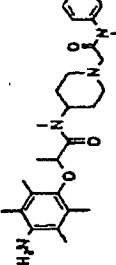
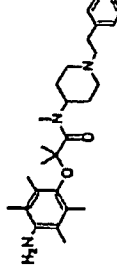
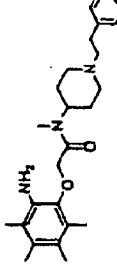
Nr.	chemische Struktur	Eigenschaften	IR (KBr) cm^{-1}	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)
24 *		weißes Pulver (2·HCl-Salz) ($\text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH}$) 228-231°C	(2·HCl-Salz) 3428, 2931, 1630, 1464, 1374, 1249, 1080, 1024	(2·HCl-Salz): CD_3OD 1.02 (3H,m), 1.42 (3H,m), 1.46 (2H,m), 1.71-1.97 (4H,m), 2.19 (2H,m), 2.24 (6H,s), 2.29 (6H,s), 2.87 (3H,s), 3.06 (4H,m), 3.66 (2H,m), 4.12&4.60 (1H, jedes m), 4.79 (1H,m)
25 *		weißes Pulver (3·HCl-Salz) ($\text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH}$) 266-268°C	(3·HCl-Salz) 3417, 2942, 2537, 1630, 1454, 1417, 1249, 1101	1.43 (3H,m), 1.54-2.19 (6H,m), 2.07 (6H,s), 2.19 (6H,s), 2.46&2.52 (8H, jedes m), 2.98 (2H,m), 3.45 (2H,brs), 3.71 (4H,m), 3.71&4.52 (1H, jedes m), 4.55 (1H,m)
26		weißes Pulver (2·HCl-Salz) ($\text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH}$) 195-197°C	(2·HCl-Salz) 3430, 2938, 1636, 1499, 1463, 1414, 1249, 1096, 700	0.81 (1H,m), 0.96 (1H,m), 1.22 (1H,m), 1.43 (3H,m), 1.55-2.39 (8H,m), 2.07 (6H,s), 2.16&2.18 (6H, jedes s), 2.52 (1H,m), 2.78&2.83 (3H, jedes s), 3.06 (2H,m), 3.44 (2H,brs), 3.71&4.53 (1H, jedes m), 4.54 (1H,m), 7.03 (2H,m), 7.23 (1H,m), 7.26 (2H,m)
27 *		weißes Pulver (2·HCl-Salz) ($\text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH}$) 205-208°C	(2·HCl-Salz) 3436, 2938, 1653, 1496, 1462, 1414, 1368, 1248, 1071, 700	1.40 (3H,d,J=6.5Hz), 1.41-2.17 (6H,m), 2.08&2.17&2.21 (12H, jedes s), 2.84&2.88 (3H, jedes s), 2.92 (4H,m), 3.28 (3H,s), 3.46 (2H,brs), 3.59&4.45 (1H, jedes m), 4.54 (1H,m), 7.18 (2H,d,J=7.6Hz), 7.31-7.44 (3H,m)
28		weißes Pulver (2·HCl-Salz) ($\text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH}$) 214-216°C	(2·HCl-Salz) 3405, 2940, 2554, 1625, 1463, 1402, 1250, 1145, 1092, 752, 702	1.41 (6H,s), 1.67-2.30 (4H,m), 2.07&2.08&2.11&2.13 (12H, jedes s), 2.19 (2H,m), 2.58 (2H,m), 2.80 (2H,m), 2.90&3.35 (3H, jedes s), 3.09 (2H,m), 3.46 (2H, brs), 4.54&4.86 (1H, jedes m), 7.17-7.31 (5H,m)
29		weißes Pulver (2·HCl-Salz) ($\text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH}$) 245-247°C	(2·HCl-Salz) 3410, 2928, 2634, 1638, 1603, 1496, 1462, 1415, 1323, 1250, 1102, 703	(2·HCl-Salz: CD_3OD) 1.89-2.27 (4H,m), 2.23&2.25&2.31&2.34 (12H, jedes s), 2.87&2.92 (3H, jedes s), 3.06-3.40 (6H,m), 3.69-3.79 (2H,m), 3.85&4.66 (1H,m), 4.88&5.00 (2H, jedes s), 7.31 (5H,m)

Tabelle 6:

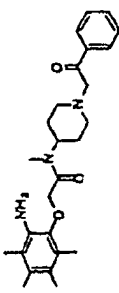
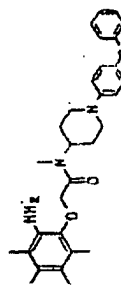
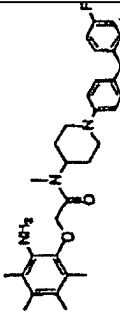
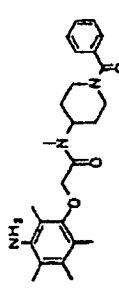
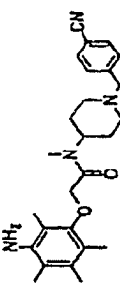
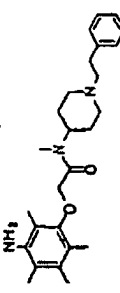
Nr.	chemische Struktur	Eigenschaften	IR (KBr) cm ⁻¹	¹ H-NMR (CDCl ₃)
30 *		weißes Pulver (2·HCl-Salz) (Et ₂ O/MeOH) 169-171 °C	(2·HCl-Salz) 3435, 2934, 2618, 1694, 1639, 1598, 1451, 1232, 1102, 757	1.44-1.70 (2H,m), 1.81-2.34 (4H,m), 2.10 (3H,s), 2.13 (3H,s), 2.17 (3H,s), 2.22&2.23 (3H, jedes s), 2.77&2.92 (3H, jedes s), 3.10 (2H,m), 3.37&4.58 (1H,m), 3.82&3.85 (2H, jedes s), 4.16 (2H,brs), 4.47&4.51 (2H, jedes s), 7.46 (2H,t), 7.58 (1H,t), 7.98 (2H,d)
31 *		weißes Pulver (2·HCl-Salz) (Et ₂ O/MeOH) 164-166 °C	(2·HCl-Salz) 3396, 2888, 2614, 1641, 1588, 1508, 1490, 1247, 1173, 1098	1.72-2.09 (4H,m), 2.11 (3H,s), 2.14 (3H,s), 2.18 (3H,s), 2.23 (3H,s), 2.70&2.85 (2H,m), 2.79&2.95 (3H, jedes s), 3.49&4.69 (1H,m), 3.66 (2H,m), 4.19 (2H,brs), 4.50&4.54 (2H, jedes s), 6.88-7.08 (6H,m), 7.24-7.33 (3H,m)
32 *		blaus-gelbes Pulver (2·HCl-Salz) (Et ₂ O/MeOH) 165-167 °C	(2·HCl-Salz) 3410, 2916, 2614, 1639, 1508, 1414, 1323, 1221, 1158, 820	1.69-2.07 (4H,m), 2.10 (3H,s), 2.14 (3H,s), 2.23 (3H,s), 2.68&2.83 (2H,m), 2.77&2.92 (3H, jedes s), 3.49&4.68 (1H,m), 3.70 (2H,m), 3.87 (2H,s), 4.20 (2H,brs), 4.49&4.53 (2H, jedes s), 6.82-6.92 (2H,m), 6.95 (2H,t), 7.05 (2H,d), 7.08-7.16 (2H,m)
33 *		weißes Pulver (HCl-Salz) (Et ₂ O/MeOH) 171-174 °C	(HCl-Salz) 3423, 2934, 2577, 1626, 1518, 1447, 1318, 1279, 1250, 1107, 1025, 711	(2·HCl-Salz): CD ₃ OD 1.81 (4H,m), 2.26&2.29&2.32 (12H, jedes s), 2.90&2.92 (3H, jedes s), 2.91&3.25&3.82 (4H, jedes m), 4.50&4.59 (2H, jedes s), 4.75 (1H,m), 7.46 (5H,m)
34 *		weißes Pulver (2·HCl-Salz) (Et ₂ O/MeOH) 203-205 °C	(2·HCl-Salz) 3406, 2936, 1637, 1460, 1418, 1322, 1305, 1249, 1096, 1031, 944, 827	1.59-2.22 (6H,m), 2.09&2.13&2.18 (12H, jedes s), 2.90 (2H,s), 2.88&2.92 (3H, jedes m), 3.54 (4H,brs), 3.67&4.55 (1H, jedes m), 4.34&4.37 (2H, jedes s), 7.43 (2H,m), 7.60 (2H,m)
35		weißes Pulver (2·HCl-Salz) (Et ₂ O/MeOH) 157-158 °C	(2·HCl-Salz) 3421, 2940, 1638, 1492, 1457, 1420, 1312, 1248, 1099, 1032, 703	1.69-2.23 (4H,m), 2.09&2.14&2.18 (12H, jedes s), 2.60 (2H,m), 2.79 (2H,m), 2.87&2.92 (3H, jedes s), 3.08 (2H,m), 3.49 (2H, brs), 3.66&4.58 (1H, jedes m), 4.35&4.38 (2H, jedes s), 7.18-7.31 (5H,m)

Tabelle 7:

Nr.	chemische Struktur	Eigenschaften	IR (KBr) cm ⁻¹	¹ H-NMR (CDCl ₃)
36 *		weißes Pulver (2·HCl-Salz) (Et ₂ O/MeOH) 198-200 °C	(2·HCl-Salz) 3454, 2950, 2359, 1655, 1514, 1492, 1414, 1291, 1238, 1134, 1101	1.70-2.09 (4H,m), 2.11 (3H,s), 2.16 (3H,s), 2.17&2.21 (3H, jedes s), 2.68-2.87 (2H,m), 2.89&2.96 (3H, jedes s), 3.37 (2H,brs), 3.60 (2H,m), 3.98&4.54-4.68 (1H,m), 4.59&4.64 (2H,jedes s), 6.56&6.61 (1H, jedes s) 6.83-7.00 (4H,m)
37 *		weißes Pulver (2·HCl-Salz) (Et ₂ O/MeOH) 190-194 °C	(2·HCl-Salz) 3424, 2929, 1624, 1540, 1468, 1412, 1262, 1126, 1095, 1018, 762	(2·HCl-Salz); DMSO 1.65-1.87 (4H,m), 2.17 (6H,s), 2.22 (3H,s), 2.24 (3H,s), 2.77&2.80 (3H, jedes s), 3.30 (2H,m), 3.96 (2H,s), 4.13 (2H,m), 4.59 (1H,m), 7.10 (1H,dd), 7.30 (1H,dd), 7.47 (1H,d), 7.78 (1H,d)
38 *		blass-gelber Schaum (2·HCl-Salz) (Et ₂ O/MeOH) 231-235 °C	(2·HCl-Salz) 3420, 1651, 1511, 1451, 1407, 1237, 1166, 1101, 1012, 844	1.67-2.04 (4H,m), 2.13 (6H,s), 2.29 (6H,s), 2.65&2.82 (2H, jedes m), 2.77&2.92 (3H, jedes s), 3.46 (2H,m), 3.61&3.66 (2H, jedes s), 4.70 (1H,m), 6.88-6.98 (4H,m)
39 *		weißes Pulver (2·HCl-Salz) (Et ₂ O/MeOH) 193-195 °C	(2·HCl-Salz) 3418, 2846, 2590, 1638, 1575, 1513, 1488, 1409, 1358, 1238, 1104	1.63-2.07 (4H,m), 2.10&2.12&2.19&2.25&2.26 (9H, jedes s), 2.58-2.86 (2H,m), 2.78&2.92 (3H, jedes s), 3.38-3.55&4.65 (1H,m), 3.48 (2H,brs), 3.60 (2H,m), 3.72&3.76 (2H, jedes s), 4.53(1H, brs), 6.68&6.75 (1H, jedes s), 6.84-7.00 (4H,m)
40 *		weißes Pulver (2·HCl-Salz) (Et ₂ O/MeOH) 197-200 °C	(2·HCl-Salz) 3365, 2928, 2470, 1638, 1588, 1507, 1488, 1248, 1200, 1112, 1074	1.23&1.32 (3H, jedes d), 1.41-1.98 (4H,m), 2.10 (3H,s), 2.11 (3H,s), 2.24 (3H,s), 2.27 (3H,s), 2.55-2.88 (2H,m), 2.71&2.79 (3H, jedes s), 3.29-3.58 (4H,m), 3.45&4.62 (1H,m), 3.97 (1H,m), 6.84-7.33 (9H,m)
41 *		weißes Pulver (2·HCl-Salz) (Et ₂ O/MeOH) 175-177 °C	(2·HCl-Salz) 3384, 2922, 2478, 1638, 1573, 1486, 1452, 1393, 1364, 1335, 1075	(2·HCl-Salz): CD ₃ OD 1.23&1.33 (3H, jedes d), 1.45-1.99 (4H,m), 2.10 (3H,s), 2.11 (3H,s), 2.24 (3H,s), 2.27 (3H,s), 2.33-2.95 (2H,m), 2.70&2.79 (3H,jedes s), 3.30-3.85 (4H,m), 3.47&4.66 (1H,m), 3.97 (1H,m), 6.92-7.03 (2H,m), 7.24-7.34 (3H,m), 7.40 (1H,m), 7.47-7.59 (3H, m)

[0138] Der Effekt der erfindungsgemäßen Aminophenoxyacetamidderivate der Formel (I) wurde durch die folgenden biologischen Testmethoden evaluiert.

[0139] Test 1: Evaluierung des neuroprotektiven Effekts gegenüber Glutamat-induzierter Neurodegeneration durch Vergleich der Verabreichung der Testverbindung vor der Glutamatzugabe mit der simultanen Verabreichung der Testverbindung zusammen mit dem Glutamat.

[0140] Test 2: Evaluierung des Antagonismus gegen Zelltod durch Behandlung von verschiedenen Arten von Rezeptorinhibitoren und MTA [5-Deoxy-5-methylthioadenosin].

[0141] Test 3: Evaluierung des die CalbindinD-28k-Bildung erhöhenden Effekts.

[0142] Test 4: Evaluierung des neuroprotektiven Inhibitionseffekts durch Antisense-Oligonucleotid.

[0143] Test 5: Evaluierung des cerebrales Ödem unterdrückenden Effekts.

[0144] Unter Anwendung der oben erwähnten biologischen Tests wurde die Auswahl der Verbindungen mit neuroprotektivem Effekt durch Aktivieren des FDF-Rezeptors infolge der Einführung des CalbindinD-28k, eines der Ca^{2+} -bindenden Proteine, durch Kombination sämtlicher Tests 1 bis 4, durch Kombination von Test 1 und 2, durch Kombination von Test 1, 2 und 3 oder durch Kombination von Test 1, 3 und 4 durchgeführt.

[0145] Im Folgenden werden die Testverfahren detailliert beschrieben.

Biologischer Test 1: Evaluierung des neuroprotektiven Effekts gegenüber dem durch Glutamat induzierten neuronalen Zelltod

[0146] Primäre Kulturen wurden aus cerebralen Cortices von fötalen Wistar-Ratten (E18) gemäß dem modifizierten Verfahren nach Mattson und Kater hergestellt [M. P. Mattson, Brain Res. Rev., 13, 179 (1988)]. Nach Papain-Dissoziation wurden Neuronen auf Poly-L-Lysin-beschichteten Platten mit 96 Vertiefungen (Sumitomo Bakelite Co., Ltd.) mit einer Dichte von 5×10^4 Zellen/Vertiefung ausgesät und in 100 µl DMEM-Medium (Dulbecco's Modified Eagle Medium (Gibco), versetzt mit 10 mM NaHCO_3 , 15 mM KCl, 1 mM Natriumpyruvat und 10% (Vol/Vol) Pferdeserum), kultiviert. Die Kulturen werden bei 37°C in einem befeuchteten Inkubator bei 90% Luft/10% CO_2 gehalten. Der Kultur wurde am Tag 4 Glutamat bis zu einer Endkonzentration von 1 mM zugesetzt. Anschließend wurden 1 Tag später unter Verwendung von 3-(4,5-Dimethyl-2-thiazolyl)-2,5-diphenyl-2H-tetrazoliumbromid (MTT) die überlebenden Zellen bestimmt. MTT wurde in Phosphat-gepufferter Kochsalzlösung (PBS, pH 7,4) mit einer Konzentration von 5 mg/ml aufgelöst und abfiltriert und zwar zur Sterilisation und Entfernung einer kleinen Menge eines in einigen MTT-Ansätzen enthaltenen unlöslichen Rückstands, und den Kulturen mit einer Endkonzentration von 0,5 mg/ml zugesetzt. Sechs Stunden nach der Inkubation wurde das Kulturmedium verworfen, um die Reaktion zu stoppen. Dimethylsulfoxid wurde sämtlichen Vertiefungen zugesetzt, und es wurde sorgfältig zur Auflösung der dunkelblauen Kristalle gemischt. Nach einigen Minuten bei Raumtemperatur wurden die Platten unter Verwendung eines Mikro-ELISA-Readers mit einer Testwellenlänge von 570 nm und einer Referenzwellenlänge von 650 nm abgelesen.

[0147] Die Testverbindungen (1 µM) wurden 24 Std. vor der Glutamatbehandlung und gleichzeitig mit dem Glutamat zugegeben.

[0148] Die Wirkung der Testverbindungen wurde als Überlebensrate der lebenden Zellen (%) gemäß der folgenden Gleichung bestimmt:

Überlebensrate der lebenden Zellen (%) = $\frac{[(\text{Testverbindungsgruppe} - \text{mit Glutaminsäure behandelte Gruppe})]}{(\text{Kontrollgruppe} - \text{mit Glutaminsäure behandelte Gruppe})} \times 100$

[0149] Das heißt, die Überlebensrate der lebenden Zellen nach der Inkubation der Kontrollgruppe wurde auf 100% normiert und die Überlebensrate der mit den Testverbindungen behandelten lebenden Zellen wurde berechnet.

Biologischer Test 2: Evaluierung des Antagonismus gegenüber neuronalem Zelltod durch Behandlung verschiedener Arten von Rezeptorinhibitoren physiologisch aktiver Substanzen und MTA

[0150] Dieser biologische Test wird durchgeführt, um zu bestimmen, ob der neuroprotektive Effekt der Test-

verbindungen auf die Aktivierung von Rezeptoren physiologisch aktiver Substanzen zurückzuführen ist oder nicht, indem ein antagonistischer Test zur Neutralisation von Antikörper und Inhibitor für FGF, NT-3, NT-4/5, BDNF, IGF-I/II, NGF, PDGF und Östrogen verwendet wird.

[0151] MTA (5-Deoxy-5-methylthioadenosin) inhibiert spezifisch die Autophosphorylierung des FGF-Rezeptors in lebenden Zellen [P. A. Mather, J. Bio. Chem., 268, 4244 (1993)]. Deshalb wird der neuroprotektive Effekt der Testverbindungen durch Behandlung mit MTA inhibiert und dieser Effekt hängt von der Signalübertragungswirkung durch die Phosphorylierung des FGF-Rezeptors ab.

[0152] Die Inhibitoren der verschiedenen Rezeptorarten wurden in der optimalen Konzentration aufgelöst und MTA wurde in der Konzentration von 7,5 mM kurz vor seiner Verwendung aufgelöst. 30 Minuten vor der Behandlung mit den Testverbindungen wurde die optimale Konzentration jedes Inhibitors oder von 0,75 mM MTA zugegeben und die neuroprotektive Wirkung der Testverbindungen wurde mittels der MTT-Methode bestimmt.

[0153] Die Ergebnisse jedes biologischen Tests 1 und 2 sind in der folgenden Tabelle 8 gezeigt.

Tabelle 8

Verbindung Nr.	Überlebensrate (%) (Verbindung: 1 µl)	Überlebensrate (%) (Verbindung: 1 µl + MTA-Behandlung)
6	54	25
7	76	32
8*	78	24
9*	104	5
10*	86	31
11*	74	56
12*	54	33
13	65	13
16*	101	33
17*	85	55
18*	91	57
19*	96	28
22	79	32
24*	61	22
25*	87	16
28	103	46
32*	73	34
33*	120	46
34*	74	21
36*	97	25
37*	95	20
38*	124	19
39*	94	28

Biologischer Test 3: Evaluierung des CalbindinD-28k-induzierenden Effekts

[0154] Primäre Kulturen wurden aus cerebralen Cortices von fötalen Wistar-Ratten (E18) gemäß dem modifizierten Verfahren nach Mattson und Kater [M. P. Mattson, Brain Res. Rev., 13, 179 (1988)] hergestellt. Nach Papain-Dissoziation wurden Neuronen auf mit Poly-L-Lysin-beschichteten Platten mit 6 Vertiefungen (Falcon) mit einer Dichte von 5.500 Zellen/mm² ausgebracht und in 2 ml DMEM-Medium kultiviert.

[0155] Testverbindungen wurden 5 Tage nach der Initiierung der Inkubation zugesetzt und 7 Tage nach der

Inkubation wurde das Protein mit homogenisierter Pufferlösung [enthaltend 20 mM Tris-HCl (pH = 7,4), 1 mM EDTA und 0,1 mM Phenylmethylsulfonylfluorid] extrahiert.

[0156] Der Effekt der Testverbindungen wurde durch die Western-Blot-Technik unter Verwendung von polyklonalem Anti-CalbindinD-28k-Swant (Swant Co., Ltd.) als Antikörper bestimmt.

[0157] Die Tabelle 9 zeigt die Testergebnisse. In der Tabelle wurde die Menge an induziertem CalbindinD-28k der Kontrollgruppe (der nicht behandelten Gruppe) als 100% angegeben.

Tabelle 9:

Verbindung Nr.	Menge an induziertem CalbindinD-28k (% gegen Kontrolle) (Verbindung: 1 µM)
6	163
Kontrolle	100

Biologischer Test 4: Evaluierung des neuroprotektiven inhibierenden Effekts durch Antisense-Oligonucleotid

[0158] Es ist erforderlich, das Schutzprotein für den Signaltransfer von Zellen durch die Phosphorylierung des FGF-Rezeptors für den neuroprotektiven Effekt der Testverbindungen herzustellen, und das CalbindinD-28k ist eines jener Schutzproteine mit einer Ca^{2+} -Pufferfunktion. Deshalb wurde in dem folgenden Test bestimmt, ob CalbindinD-28k eine Rolle bei der neuroprotektiven Wirkung der Testverbindungen spielt, indem ein Antisense-Oligonucleotid verwendet wurde.

[0159] Primäre Kulturen wurden aus cerebralen Cortices fötaler Wistar-Ratten (E18) hergestellt. Nach Papain-Dissoziation wurden Neuronen auf mit Poly-L-Lysin-beschichteten Tüpfelplatten mit 96 Vertiefungen (Sumitomo Bakelite Co., Ltd.) mit einer Dichte von 4×10^4 Zellen/Vertiefung aufgebracht und in 100 µl DMEM-Medium kultiviert.

[0160] Im Zeitraum von 2 bis 8 Tagen nach der Inkubation wurden 100 µl Neurobasal-Medium/2% B-27-Ergänzung und 5 µM von drei Arten an Antisense-Oligonucleotiden alle 24 Stunden zugesetzt. 7 Tage nach der Inkubation wurden 1 µM und 10 µM der Testverbindungen zugegeben und 8 Tage nach der Inkubation wurden 300 µM Glutaminsäure zugesetzt. Das Zellüberleben wurde anschließend einen Tag später unter Verwendung von MTT bestimmt. Sechs Stunden nach der Inkubation wurde das Kulturmedium verworfen, um die Reaktion zu stoppen. Dimethylsulfoxid wurde sämtlichen Vertiefungen zugesetzt, und es wurde sorgfältig zur Auflösung der dunkelblauen Kristalle vermischt. Nach einigen Minuten bei Raumtemperatur wurden die Platten unter Verwendung eines Mikro-ELISA-Readers bei einer Testwellenlänge von 570 nm und einer Referenzwellenlänge von 650 nm abgelesen.

[0161] Die Wirkung der Testverbindungen wurde als die Überlebensrate der lebenden Zellen (%) gemäß der im Biologischen Test 1 angegebenen Gleichung bestimmt: Das heißt, die Überlebensrate der lebenden Zellen nach der Inkubation der Kontrollgruppe wurde auf 100% normiert und die Überlebensrate der lebenden Zellen, die mit den Testverbindungen behandelt worden waren, wurde berechnet.

[0162] Die Sequenzen der Antisense-Oligonucleotide, die in diesem Test verwendet wurden, sind die folgenden.

Calbindin-Antisense 1: 5-TGA CTG CAG GTG GGA TTC TGC-3

Calbindin-Antisense 2: 5-ACC GTC GAA ATG AAG CCA GA-3

Calbindin-Antisense 3: 5-CGT ATC ATC CAC GGT CTT GTT-3

[0163] Tabelle 10 zeigt die Testergebnisse.

Tabelle 10:

Testverbindung	Überlebensrate (%) [Antisense (-)]	Überlebensrate (%) [Antisense (+): 5 µM]
BFGF (1 ng)	71	8
BFGF (10 ng)	101	35
Nr. 6 (0,1 µM)	103	30
Nr. 6 (1 µM)	108	34
Nr. 38* (0,1 µM)	100	28
Nr. 38* (1 µM)	106	33

Biologischer Test 5: Evaluierung des cerebrales Ödem unterdrückenden Effekts

[0164] Erwachsene männliche Wistar-Ratten mit einem Gewicht von 210–230 g wurden in der vorliegenden Studie verwendet und in einer künstlich gesteuerten Umgebung mit einem 12-stündigen Zyklus von Licht/Dunkelheit gehalten. Die Tiere wurden mit Natriumpentobarbital anästhesiert (50 mg/kg Körpergewicht, i. p., Nembutal, Dinabott, Japan) und in einen stereotaxischen Apparat gesetzt. Der Schädel wurde exponiert und ein Loch in den Parietalknochen gemacht, 1,5 mm posterior und 0,8 mm lateral zu dem Bregma. Sämtliche Verfahren wurden unter einem Operationsmikroskop durchgeführt, um eine übermäßige Irritation der Kopfhaut und des darunter liegenden Gehirns zu vermeiden. Eine Messingschraube mit einer stumpfen Spitze (1,0 mm im Durchmesser und 3,0 mm lang, Biomedica, Japan) wurde in das Loch eingesetzt. Die intrakranial hervorstehende Schraubenspitze war etwa 2,5 mm lang und sie steckte in dem Parietalteil des rechten Cerebrum durch die Kopfhaut. In entsprechend operierten Ratten wurde die Schädeldecke ohne Verbindung einer Schraube mit dem Loch geschlossen. Nach der Operation wurden sämtliche Ratten in ihren ursprünglichen Ställen gehalten, bis sie getötet wurden. Dabei durften die Ratten Nahrung und Wasser ad libitum zu sich nehmen.

[0165] Unter Betäubung wurden die cerebralen Rattenhemisphären des Zielbereichs auf ihren Wassergehalt hin am Tag 6 nach TBI (n = 6) verarbeitet. Die herausgeschnittenen cerebralen Hemisphären wurden gewogen, 24 Stunden bei 110 Grad (Celsius) getrocknet und anschließend wieder gewogen. Die Differenz zwischen den Nass- und Trockengewichten wurde als Gewebswasser der Zielregion angesehen und zur Analyse der cerebralen Ödeme verwendet.

[0166] Der Wassergehalt wurde unter Verwendung der folgenden Formel berechnet:

Wassergehalt (%) = $\frac{[(\text{Nassgewicht der Hemisphäre} - \text{Trockengewicht der Hemisphäre}) / \text{Nassgewicht der Hemisphäre}] \times 100$

[0167] Die Testverbindungen wurden intravenös unmittelbar nach der Operation über die Schwanzvene der Ratten verabreicht.

[0168] Die Tabelle 11 zeigt die Testergebnisse.

Tabelle 11:

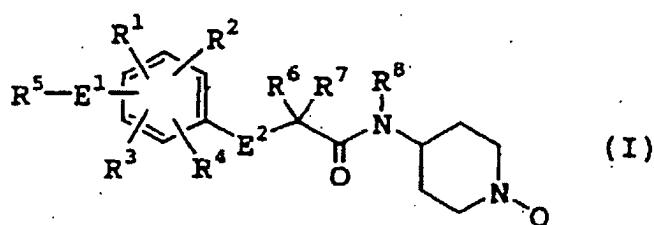
Verbindung Nr. (verabreichte Menge)	Rate der Unterdrückung des cerebralen Ödems (%)
6 (3 mg/kg)	24,9
8* (1 mg/kg)	14,0
12* (3 mg/kg)	14,7
13 (3 mg/kg)	13,1
14* (1 mg/kg)	18,7
15* (1 mg/kg)	14,7
18* (1 mg/kg)	22,1
24* (1 mg/kg)	10,6
25* (1 mg/kg)	19,1
26 (3 mg/kg)	11,9
27* (3 mg/kg)	11,8
29 (1 mg/kg)	13,8

GEWERBLICHE ANWENDBARKEIT

[0169] Wie oben beschrieben, stellt die vorliegende Erfindung Verbindungen mit niedrigerem Molekulargewicht, insbesondere Aminophenoxyacetamiderivate der Formel (I) bereit, welche das CalbindinD-28k, eines der Ca^{2+} -bindenden Proteine, induzieren und in einfacher Weise verabreicht werden können. Da die Induktion von CalbindinD-28k, die durch die Verabreichung der erfindungsgemäßen Verbindung hervorgerufen wird, einen neuroprotektiven Effekt und einen cerebrale funktionelle und organische Störung lindernden und behandelnden Effekt bewirkt, versteht es sich, dass das erfindungsgemäße Mittel in hohem Maße auf pharmazeutischem Gebiet anwendbar ist.

Patentansprüche

1. Ein Aminophenoxyacetamiderivat der folgenden Formel (I):



worin:

R^1 , R^2 , R^3 und R^4 Methyl sind;

R^5 , R^6 , R^7 und R^8 unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder eine C_1 - C_6 -Alkylgruppe stehen;

wenn E^1 ein Sauerstoffatom ist, E^2 die Gruppe $-\text{NR}^9$ - bedeutet; oder

wenn E^1 die Gruppe $-\text{NR}^{10}$ - ist, E^2 für ein Sauerstoffatom steht, worin R^9 und R^{10} ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte C_1 - C_5 -Alylgruppe, die Halogen-substituiert sein kann, eine C_4 - C_{14} -Arylgruppe, die mit Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogenatomen, einer Hydroxygruppe, einer geradkettigen oder verzweigten C_1 - C_5 -Alkoxygruppe und einer geradkettigen oder verzweigten C_1 - C_5 -Alkylgruppe, die durch Halogenatome substituiert sein kann, oder eine C_5 - C_{12} -Aralkylgruppe sind, die mit Substituenten substituiert sein kann, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Halogenatomen, einer Hydroxygruppe, einer geradkettigen oder verzweigten C_1 - C_5 -Alkoxygruppe und einer geradkettigen oder verzweigten C_1 - C_5 -Alkylgruppe, die durch Halogenatome substituiert sein kann, besteht;

Q eine Gruppe $-\text{X}-\text{Y}-\text{Q}'$ ist, worin X eine Bindung, eine C_1 - C_6 -Alkylengruppe oder eine C_2 - C_4 -Alkenylengruppe ist; Y eine Bindung, $\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ oder $\text{NHC}(=\text{O})$ ist; und Q' eine Phenylgruppe, eine Pyridylgruppe, eine Quinolygruppe, eine Isoquinolygruppe, eine Benzothiazolgruppe oder eine Benzimidazolgruppe ist, wobei jede dieser Gruppen mit Substituenten substituiert sein kann, die aus der Gruppe, bestehend aus Halogenatomen, einer Hydroxygruppe, einer geradkettigen oder verzweigten C_1 - C_5 -Alkoxygruppe und einer geradkettigen oder

verzweigten C₁-C₅-Alkylgruppe, die durch Halogenatome substituiert sein kann, ausgewählt sind; oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

2. Aminophenoxyacetamidderivate der Formel (I) nach Anspruch 1, worin X und Y beide für eine Bindung stehen oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

3. Arzneimittel, enthaltend ein Aminophenoxyacetamidderivat oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, der Formel (I) nach Anspruch 1 oder 2 als Wirkstoff.

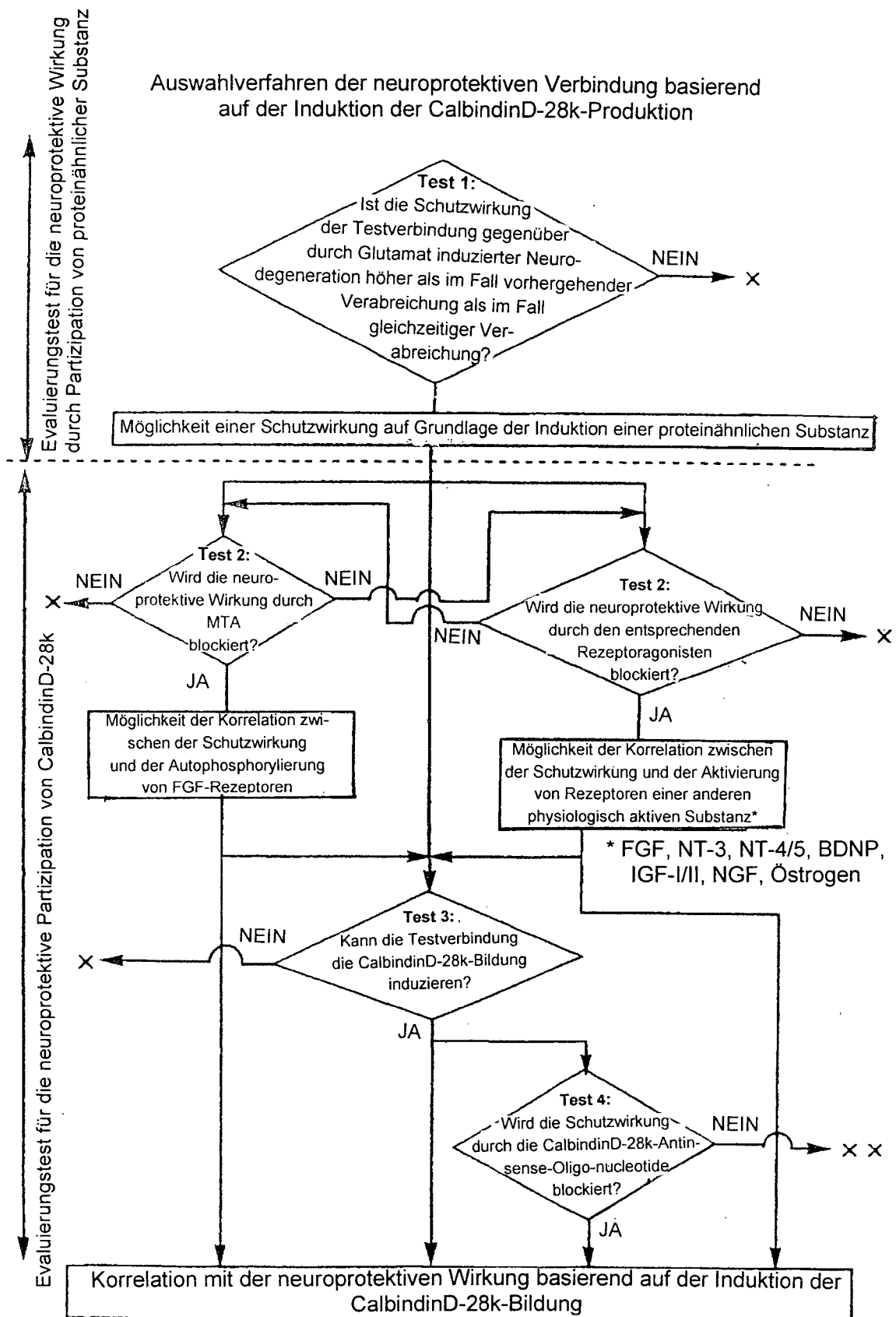
4. Mittel zur Induzierung der Bildung von CalbindinD-28K, das ein Ca²⁺-bindendes Protein ist, enthaltend ein Aminophenoxyacetamidderivat oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, der Formel (I) nach Anspruch 1 oder 2 als Wirkstoff.

5. Mittel zur Verbesserung der Gehirn- und Organfunktion oder Therapeutikum, enthaltend ein Aminophenoxyacetamidderivat oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, der Formel (I) nach Anspruch 1 oder 2 als Wirkstoff.

6. Arzneimittel zur Behandlung oder Verbesserung von Störungen der cerebralen Funktionen infolge von zahlreichen chemischen Störungen, wie cerebralem Infarkt, schweren intracerebralen Blutungen und cerebraler Arteriosklerose sowie von cerebralen organischen Störungen, wie seniler Demenz, Gehirnverletzungen, Gehirnoperationen, Alzheimer, Parkinson und amyotrophischer lateraler Sklerose, enthaltend ein Aminophenoxyacetamidderivat oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, der Formel (I) nach Anspruch 1 oder 2 als Wirkstoff.

Es folgt ein Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen



x: Die Verbindung scheidet aus.

xx: Die Verbindung bildet CalbindinD-28k, aber die hauptsächliche neuroprotektive Wirkung beruht auf etwas anderem.