

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

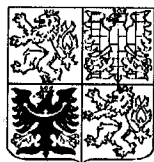
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

228-98

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **29. 08. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **31.08.95,**
01.05.96, 14.06.96

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/003084,**
96US/9605660, 96/663880

(33) Země priority: **US, WO, US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15. 07. 98**
(Věstník č. 7/98)

(86) PCT číslo: **PCT/IB96/01018**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/08166**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D	401/12
C 07 D	405/14
C 07 D	409/14
C 07 D	401/14
C 07 D	453/02
C 07 D	487/04
A 61 K	31/445

(71) Přihlašovatel:

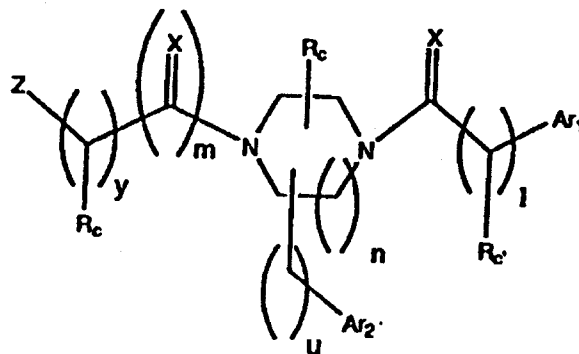
SCHERING CORPORATION, Kenilworth, NJ,
US;

(72) Původce:

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

(74) Zástupce:

PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1,
Praha 4, 14000;



(54) Název přihlášky vynálezu:

Deriváty piperazinu jako antagonisté
neurokininu

(57) Anotace:

Vynález se týká látek s obecným vzorcem /I/ v němž Z, Rc, y, m, u, Ar2, n, X, Rc, /I/ a Ar2 mají specifické významy. Tyto látky jsou antagonisty neurokininu a jsou využitelné v léčbě chronických onemocnění dýchacích cest jakým je např. astma.

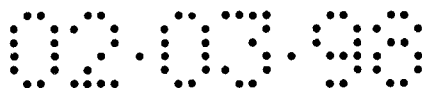
DERIVÁTY PIPERAZINU JAKO ANTAGONISTÉ NEUROKININU

OBLAST TECHNIKY

Předkládaný patent se týká skupiny látek použitelných jako antagonisté neurokininových receptorů. Především to mohou být antagonisté neurokinin-1 (NK_1) receptorů. Některé mohou být také antagonisty neurokinin-1 i neurokinin-2 receptorů, t.j. NK_1/NK_2 dvojití antagonisté. Některé mohou být pouze antagonisty neurokinin-2 (NK_2) receptorů. Některé mohou být antagonisty neurokinin-3 (NK_3) receptorů.

DOSAVADNÍ STAV TECHNIKY

Neurokininové receptory se nachází v nervovém systému, oběhovém systému a v periferních tkáních savců a proto se účastní množství biologických procesů. Předpokládá se tedy, že antagonisté neurokininových receptorů budou využitelní v léčbě či prevenci mnohých onemocnění savců, například plicních onemocnění jako jsou astma, kašel, bronchiospasmus, chronická obstruktivní plicní onemocnění a precitlivělost dýchacích cest; kožních onemocnění a svrabu, např. atopické dermatitidy a kožního edému a zarudnutí; neurogenních zánětů a zánětlivých onemocnění jako jsou artritida, migréna, nocicepce; onemocnění CNS jako jsou úzkost, Parkinsonova nemoc, poruchy hybnosti a psychózy; křečových onemocnění, onemocnění ledvin, močové inkontinence, zánětu očního nervu, zánětlivých bolestí a poruch přijímání potravy jako jsou např. neschopnost přijímání potravy, alergická rinitida, neurodegenerativní onemocnění, psoriáza, Huntingtonova nemoc,



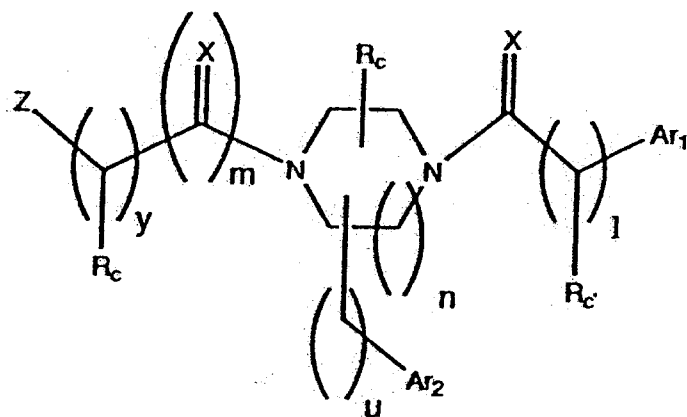
deprese a různých gastrointestinálních poruch, např. Crohnovy nemoci.

NK₁ receptory ovlivňují především průtok vlasečnicemi a sekreci hlenu a NK₂ receptory jsou asociovány s kontrakcí hladkého svalstva. To činí antagonisty NK₁ a NK₂ receptorů zvláště užitečné při léčbě a prevenci astma.

Antagonisté NK₃ receptorů jsou výjimečně užitečné při léčbě a prevenci astma, zánětlivých onemocnění a stavů, jako jsou oční záněty, alergická rinitida, kožní edém a rubor, psoriáza, atopická dermatitida a onemocnění CNS jako úzkost a Parkinsonova nemoc.

Podstata vynálezu

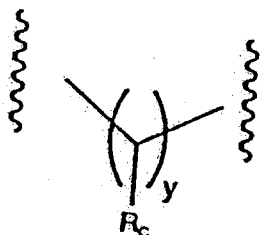
Vynález se týká látek se vzorcem:



(I)

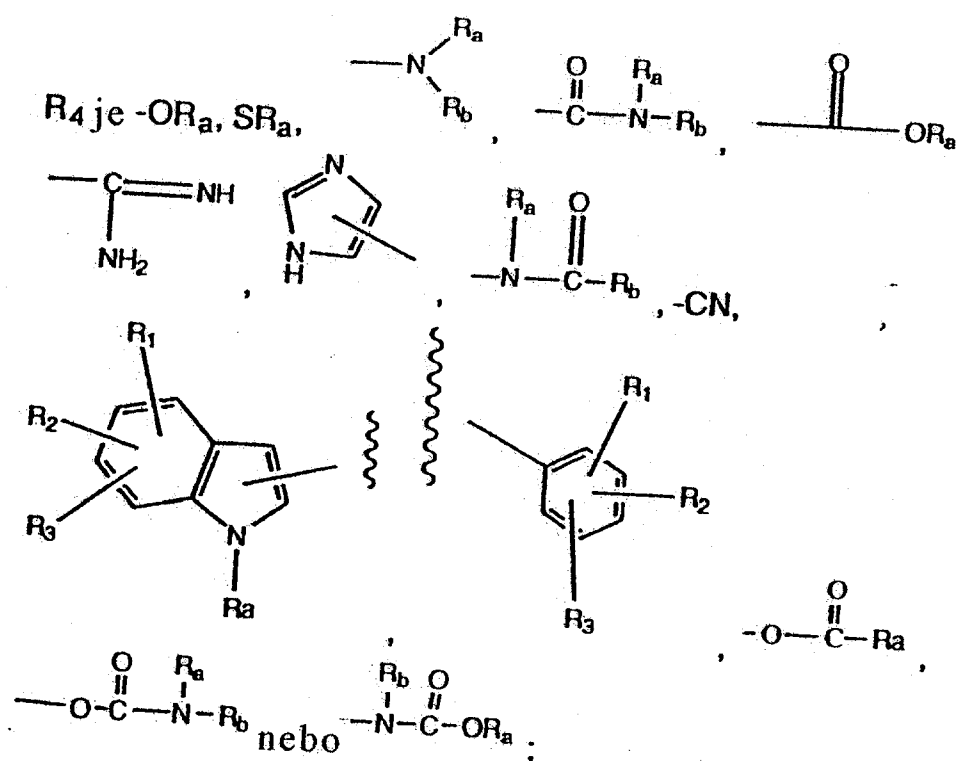
každé X je nezávisle O, (H.H), N_rd nebo S;
 n je 0 až 2; u je 0 až 2; l je 0 až 2;
 m je 1 a y je 1 až 3; nebo m je 2 a y je 0;

a s následující výhradou, že ne více než jeden R_c jiný než H v



skupině;

každý R_c je nezávisle H, C_1 - C_6 alkyl, $-(CH_2)_{n_1}-R^4$ kde n_1 je 1-6; R_d je nezávisle vybrán ze skupiny obsahující H, C_1 - C_6 alkyl, CN, OR_a , fenyl, substituovaný fenyl, benzyl, substituovaný benzyl nebo alyl;



R_c je H, C_1 - C_6 alkyl nebo $(CH_2)_nOR_a$, s podmínkou, že ne více než jeden R_c je jiný než H;

Každý R_a a R_b jsou nezávisle vybrány ze skupiny obsahující H, C_1 - C_6 alkyl, fenyl, substituovaný fenyl, benzyl, substituovaný benzyl, alyl;

s podmínkou že když R_4 je $\begin{array}{c} R_b \quad O \\ | \quad || \\ -N-C-OR_a \end{array}$, R_a není H; nebo když R_a a R_b jsou vázány na stejném dusíku, pak R_a a R_b spolu s dusíkem na kterém jsou vázány tvoří 4 až 7 četný kruh;

zde jsou každý R_1 a R_2 nezávisle H, C_1 - C_6 alkyl, CF_3 , C_2F_5 ,

Cl, Br, I, F, NO_2 , OR_a , CN, NR_aR_b , $\begin{array}{c} O \\ || \\ -C-R_a \end{array}$, $\begin{array}{c} O \\ || \\ -O-C-R_a \end{array}$,

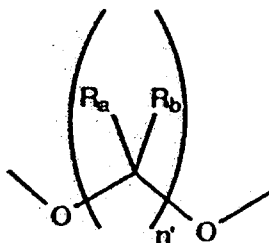
$\begin{array}{c} O \quad R_a \\ || \quad | \\ -O-C-N-R_b \end{array}$, $\begin{array}{c} R_b \quad O \\ | \quad || \\ -N-C-OR_a \end{array}$, $\begin{array}{c} R_a \quad O \\ | \quad || \\ -N-C-R_b \end{array}$, $\begin{array}{c} O \\ || \\ -C-OR_a \end{array}$,

$\begin{array}{c} O \quad R_a \\ || \quad | \\ -C-N-R_b \end{array}$

$\begin{array}{c} O \\ || \\ -S-R_a \end{array}$, $\begin{array}{c} O \quad O \\ \diagdown \quad / \\ -S-R_a \end{array}$, $-SR_a$ a $\begin{array}{c} O \quad O \\ \diagdown \quad / \\ -S-NHR_a \end{array}$, a kde R_a není H

v $\begin{array}{c} O \\ || \\ -S-R_a \end{array}$, $\begin{array}{c} O \quad O \\ \diagdown \quad / \\ -S-R_a \end{array}$, nebo $\begin{array}{c} R_b \quad O \\ | \quad || \\ -N-C-OR_a \end{array}$;

nebo když R_1 a R_2 jsou vázány na sousedních atomech uhlíku, mohou tvořit

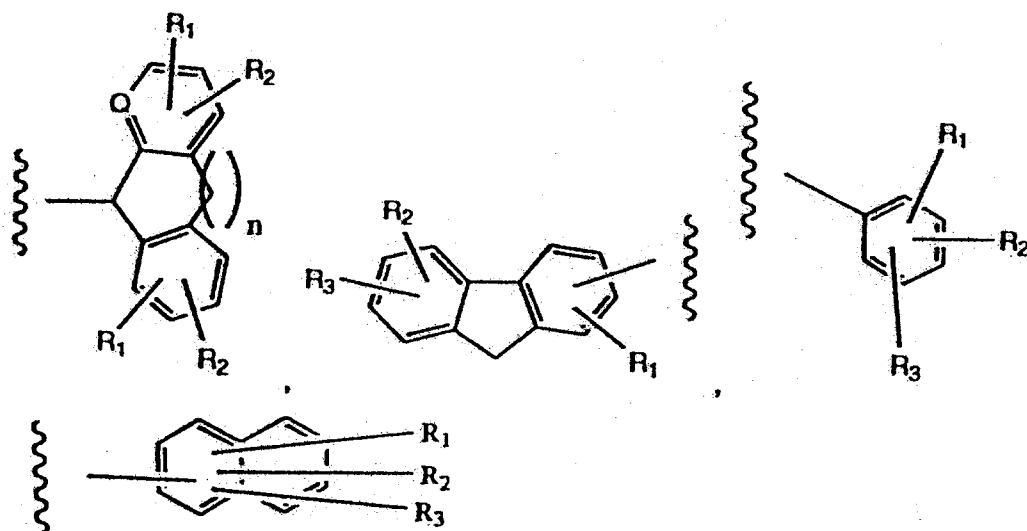


kde je n' 1 nebo 2;

a každý R_3 je nezávisle H, C_1 - C_6 alkyl, CF_3 , C_2F_5 , $\begin{array}{c} O \\ || \\ -C-R_a \end{array}$,

$-O-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-R_a$, $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-\overset{\overset{R_a}{|}}{N}-R_b$, Cl, Br, I, F, OR_a , OCF nebo fenyl;

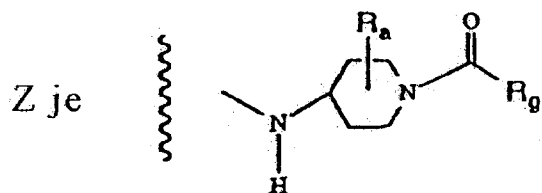
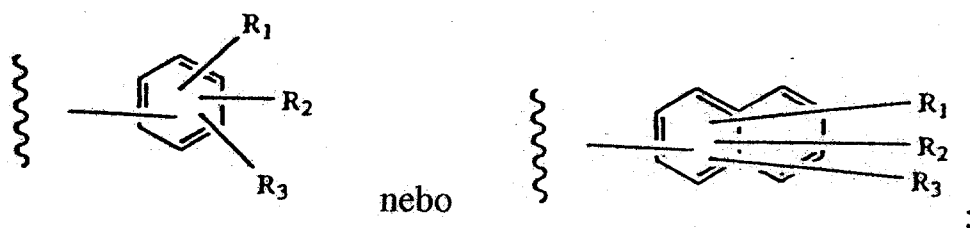
Ar_1 je heteroaryl, nebo substituovaný heteroaryl,

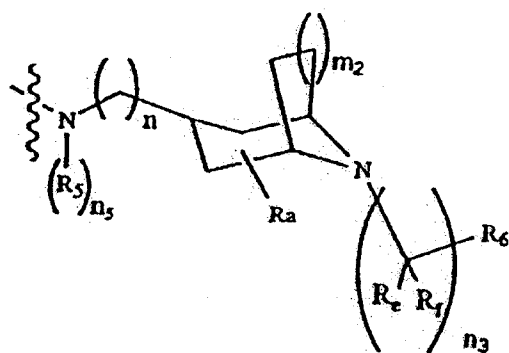


nebo

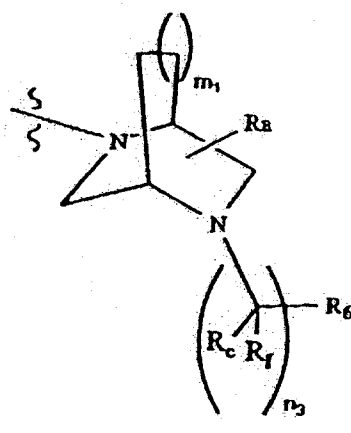
Q je N nebo CH;

Ar_2 je heteroaryl nebo substituovaný heteroaryl;





, nebo

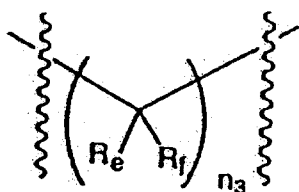


$m_1 = 0-1$; $m_2 = 1-2$; n_3 je 0-4;

R_q je $-OR_a$ s podmínkou, že R_a není H, aryl, substituovaný aryl, heteroaryl, substituovaný heteroaryl, $-NR_aR_b$, $-O-(CR_a,R_b)^{n_7}$ -aryl, $-O-(CR_a,R_b)^{n_7}$ -substituovaný aryl, $-O-(CR_a,R_b)^{n_7}$ -heteroaryl, $-O-(CR_a,R_b)^{n_7}$ -substituovaný heteroaryl, $-NR_a-(CR_a,R_b)^{n_7}$ -heteroaryl, $-NR_a-(CR_a,R_b)^{n_7}$ -substituovaný heteroaryl, $-O-(CR_a,R_b)^{n_7}$ -heterocykloalkyl, $-O-(CR_a,R_b)^{n_7}$ - substituovaný heterocykloalkyl, $-NR_a-(CR_a,R_b)^{n_7}$ -aryl, $-NR_a-(CR_a,R_b)^{n_7}$ - substituovaný aryl, $-NR_a-(CR_a,R_b)^{n_7}$ -heterocykloalkyl, $-NR_a-(CR_a,R_b)^{n_7}$ - substituovaný heterocykloalkyl;

n_7 je 0 až 4;

Každý R_e a R_f jsou nezávisle vybrány ze skupiny obsahující H, C_1 - C_6 alkyl, fenyl, substituovaný fenyl, benzyl, substituovaný benzyl nebo alyl; nebo R_e a R_f dohromady spolu s uhlíkem, na který jsou vázány mohou tvořit karbonylovou skupinu s podmínkou, že ve skupině:



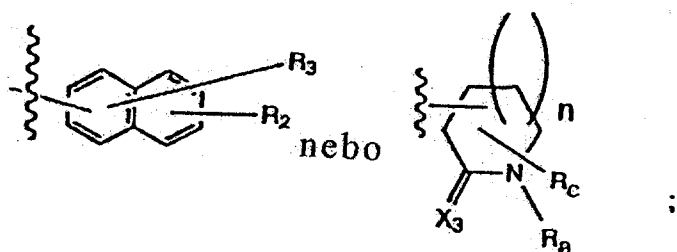
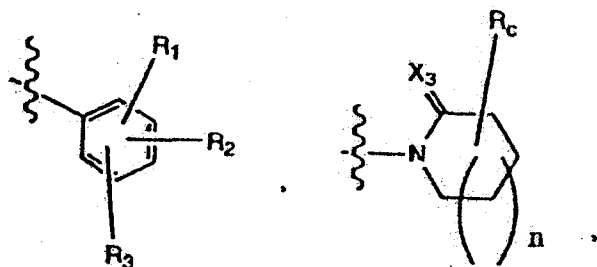
není víc než jedna karbonylová skupina;

n_5 je 1 až 2;

každý R_5 je nezávisle vybrán ze skupiny, obsahující H, OH,

$\text{---}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{---}R_a$, C_1 - C_6 alkyl, $(CH_2)_{n_1}$ - R_4 , kde n_1 je 1-6 s podmínkou, že když n_1 je 1, R_4 není OH nebo NR_aR_b ; a také s podmínkou, že n_5 je 2, R_5 je C_1 - C_6 alkyl, a dva R_5 mohou být vázány na dusík a tvořit kvartérní sůl;

R_6 je H, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl,



kde X_3 je (H,H), O, NR_d , nebo S;

nebo R_6 je heteroaryl, substituovaný heteroaryl, heterocykloalkyl či substituovaný heterocykloalkyl, když n_3 je 0-4;



když R_e a R_f spolu s atomem uhlíku, ke kterému jsou vázány tvoří karbonylovou skupinu a n_3 je 1, R_6 může být také $-OR_a$ kde R_a není H, nebo R_6 je $-NR_aR_b$, $-O-(R_aR_b)_{n_7}$ -heteroaryl, $-O-(R_aR_b)_{n_7}$ -substituovaný heteroaryl, $-O-(R_aR_b)_{n_7}$ -heterocykloalkyl, $-O-(R_aR_b)_{n_7}$ -substituovaný heterocykloalkyl, $-O-(R_aR_b)_{n_7}$ -aryl, $-O-(R_aR_b)_{n_7}$ -substituovaný aryl, $-NR_a-(R_aR_b)_{n_7}$ -heteroaryl, $-NR_a-(R_aR_b)_{n_7}$ -substituovaný heteroaryl, $-NR_a-(R_aR_b)_{n_7}$ -aryl, $-NR_a-(R_aR_b)_{n_7}$ -substituovaný aryl, $-NR_a-(R_aR_b)_{n_7}$ -heterocykloalkyl, $-NR_a-(R_aR_b)_{n_7}$ -substituovaný heterocykloalkyl kde R_a a R_b jsou každý nezávisle vybrány ze skupiny obsahující H a C_1 - C_6 alkyl; nebo nějaký jejich enantiomer, nebo jejich farmaceuticky přijatelnou sůl.

Všechny proměnné ve výše uvedených vzorcích, jako Z, R_1 , R_2 a R_3 , mají vždy stejný význam, pokud není specifikováno jinak.

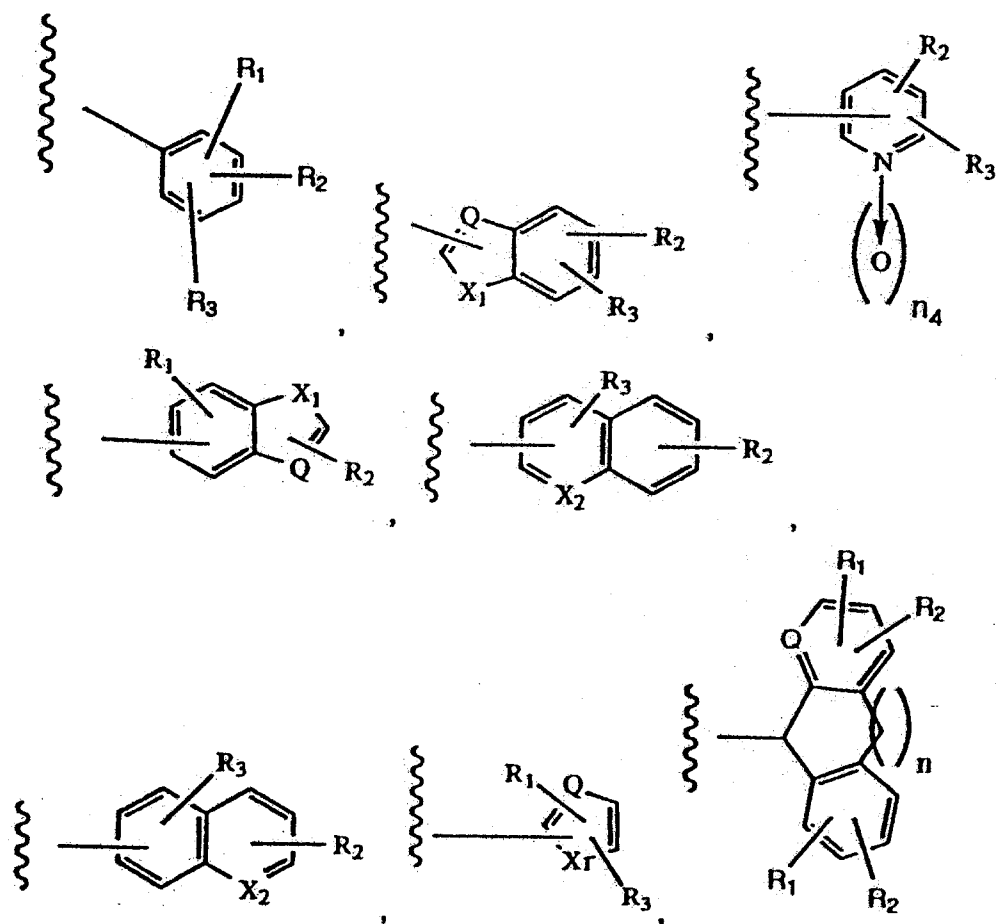
Látky, které jsou předmětem tohoto patentu jsou ty s obecným vzorcem I kde každé X je O nebo (H,H) a nejméně jedno X je O.

Dále jsou navrhovány látky se vzorcem I kde obě X jsou O.

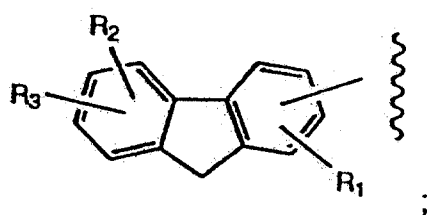
Dále jsou navrhovány látky se vzorcem I kde I je 0, m je 1 a y je 1-3.

Dále jsou navrhovány látky se vzorcem I kde n je 1 a u je 0.

Dále jsou navrhovány látky se vzorcem I kde Ar je



nebo



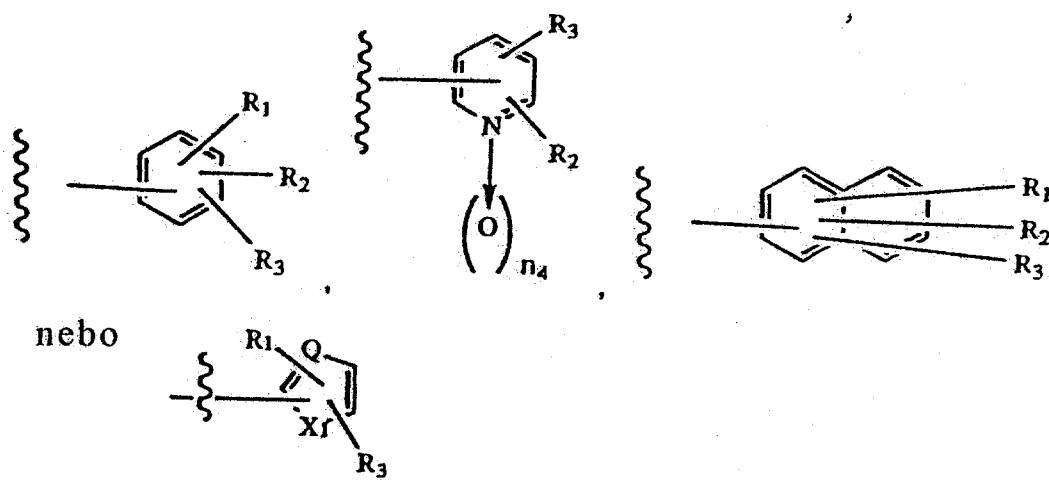
kde Q je N nebo CH;

každé X_1 je nezávisle O, S nebo NR_a ;

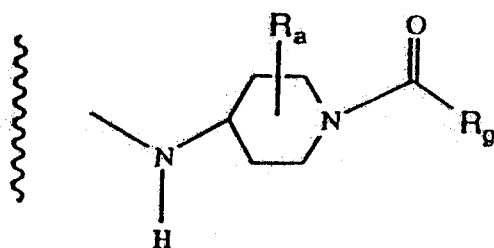
každé X_2 je nezávisle CH nebo N; a

n_4 je 0 nebo 1.

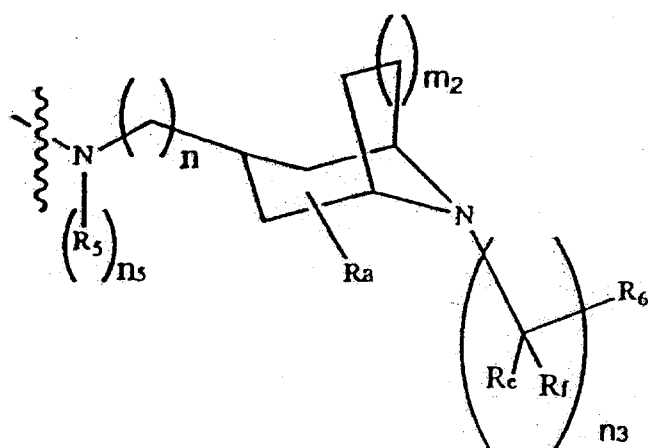
Dále jsou navrhovány látky se vzorcem I kde A_{r_2} je



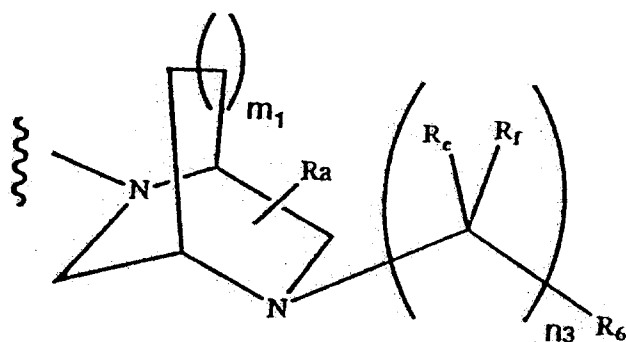
Dále jsou navrhovány látky se vzorcem I kde Z je



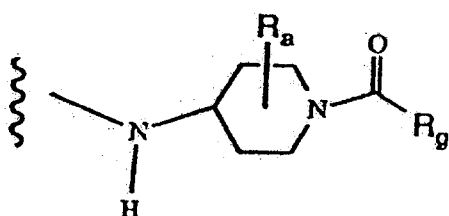
Dále jsou navrhovány látky se vzorcem I kde Z je



Dále jsou navrhovány látky se vzorcem I kde Z je

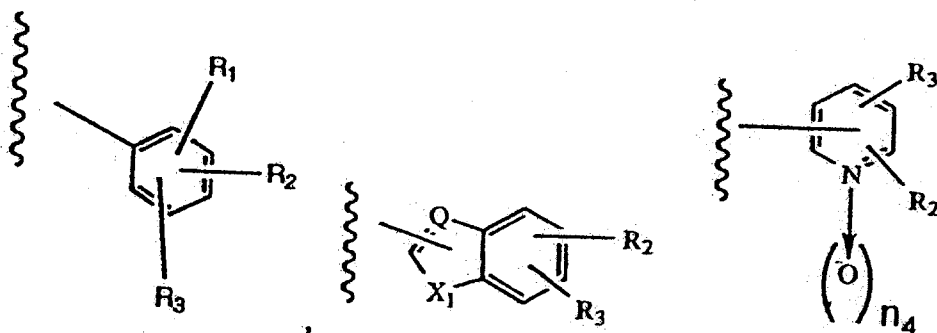


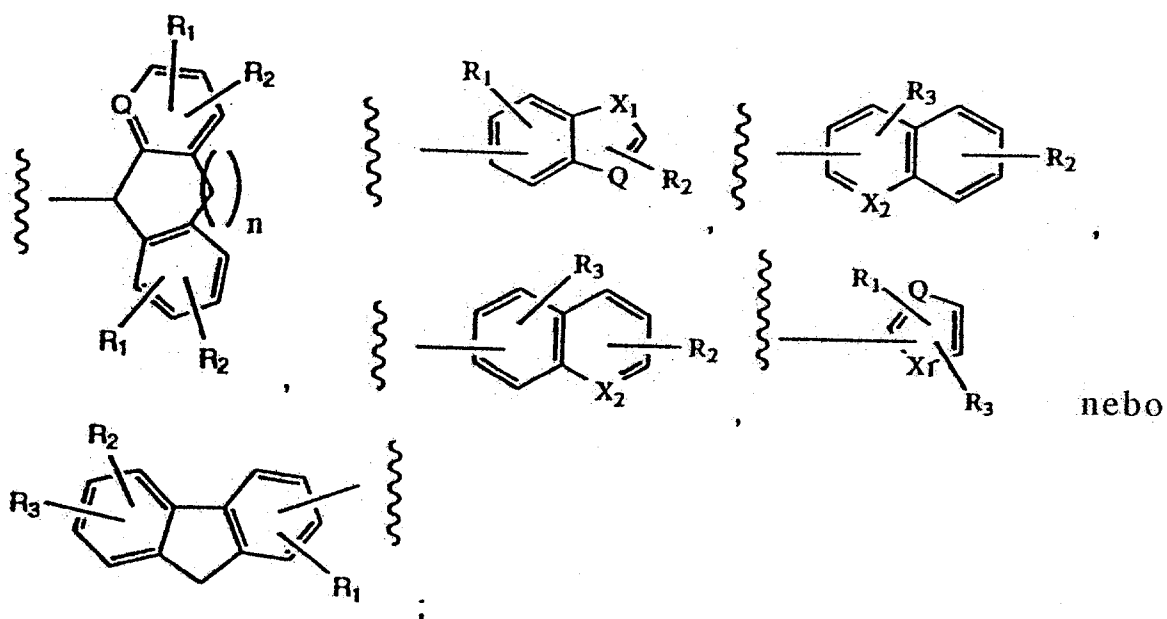
Dále jsou navrhovány látky se vzorcem I kde Z je



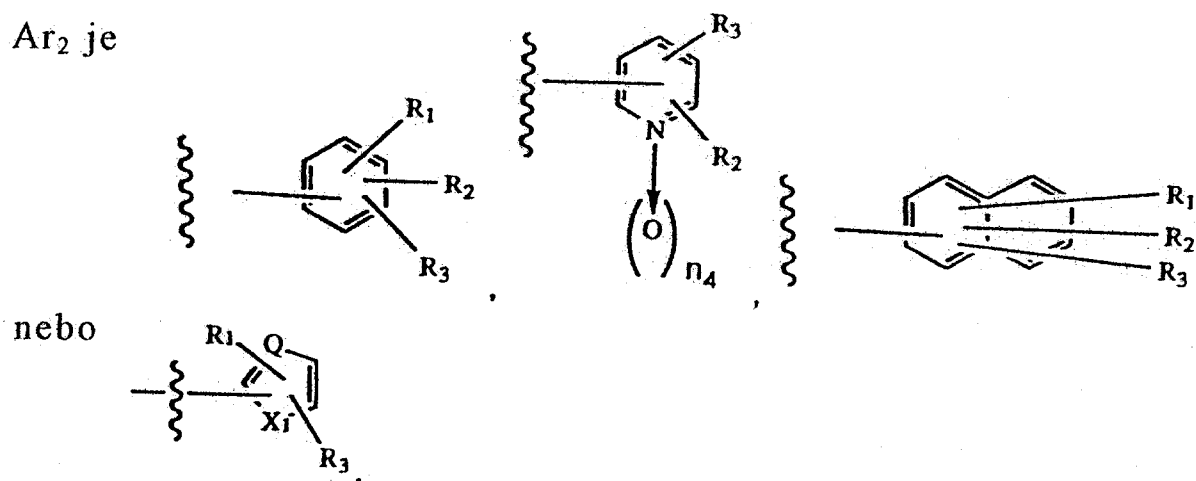
kde R_q je $-OR_a$, NR_aR_b , a $O-(CR_a,R_b)_{n_7}$ -heteroaryl, s podmínkou, že když R_q je $O-(CR_a,R_b)_{n_7}$ -heteroaryl pak R_a a R_b jsou každý nezávisle vybrány ze skupiny obsahující H a C_1 - C_6 alkyl; n_7 je 0 až 4.

Dále jsou navrhovány látky se vzorcem I kde obě X jsou O; I je 0; m je 1; y je 1-3; n je 1; u je 0; Ar_1 je





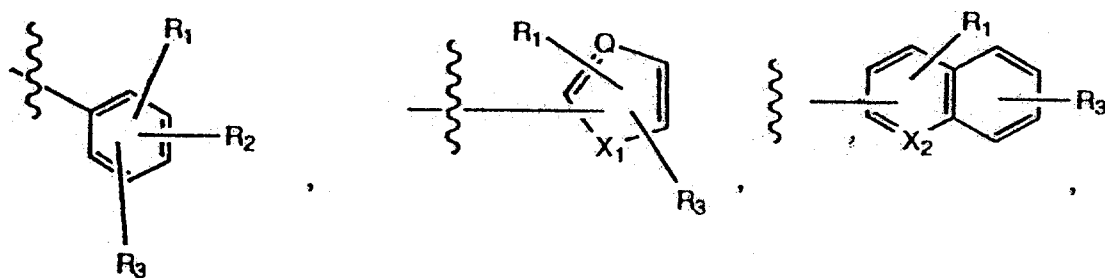
Ar₂ je

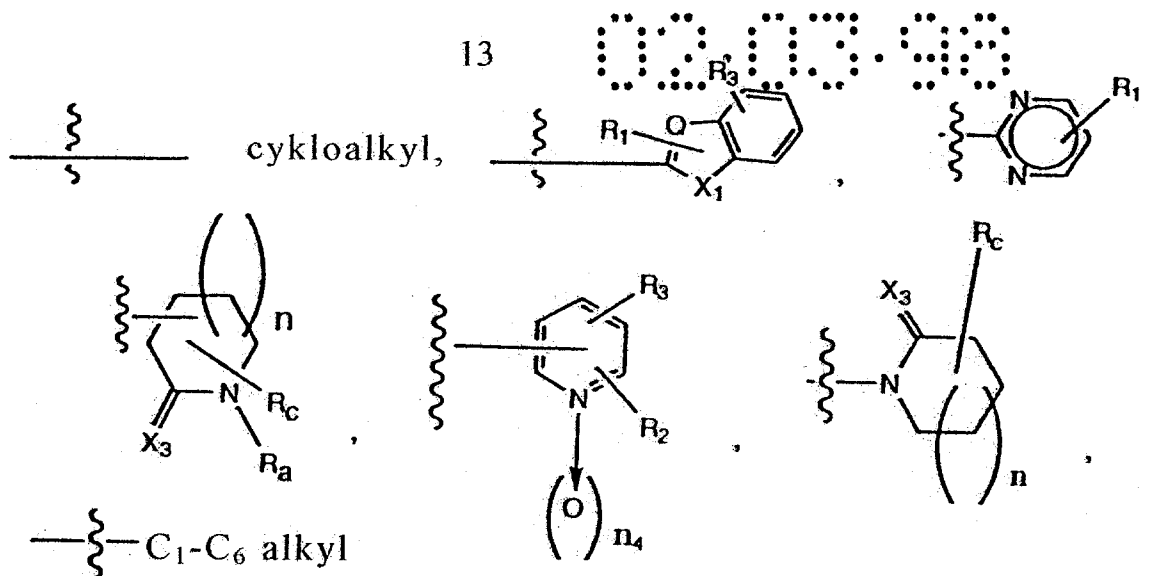


kde n_4 je 0 nebo 1.

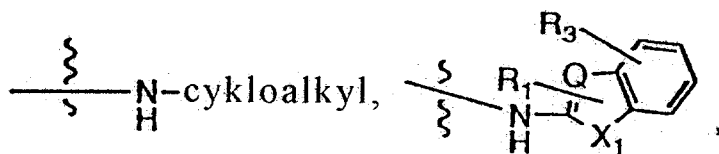
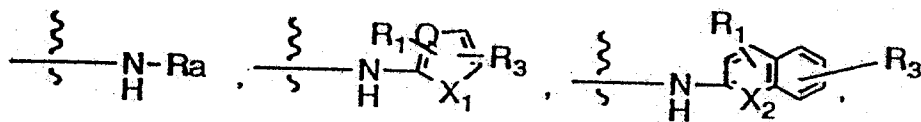
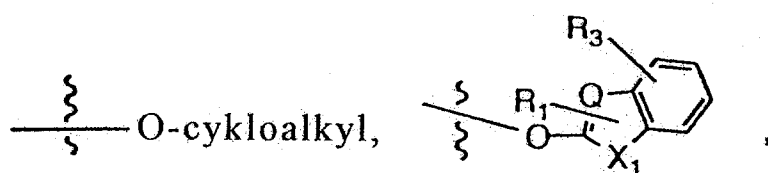
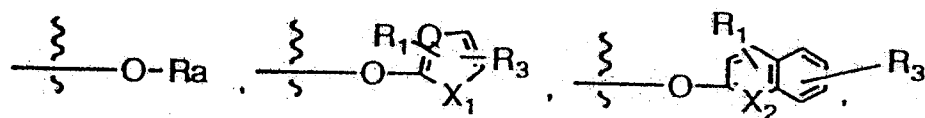
Z je definováno ve vzorci I,

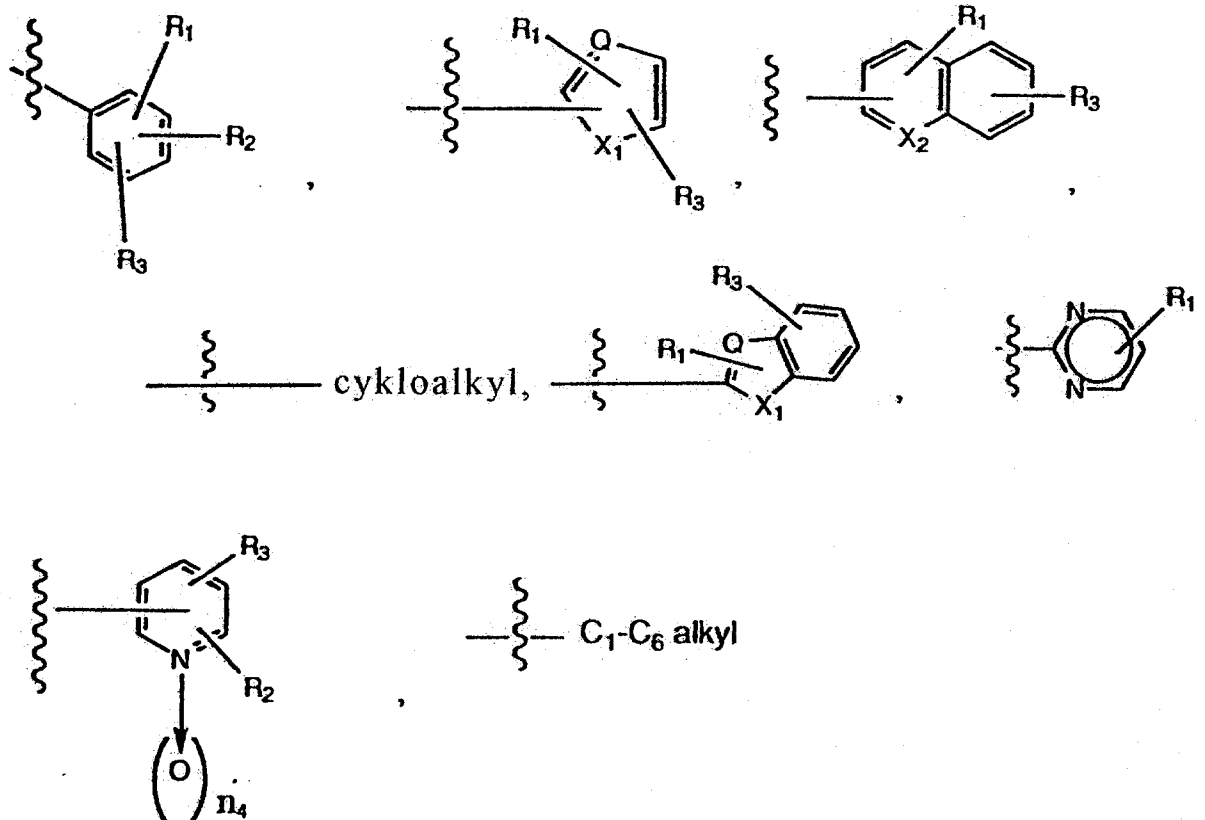
když R_e , R_f jsou H, C₁-C₆ alkyl, alyl, n_3 je 0-4 a R_6 je



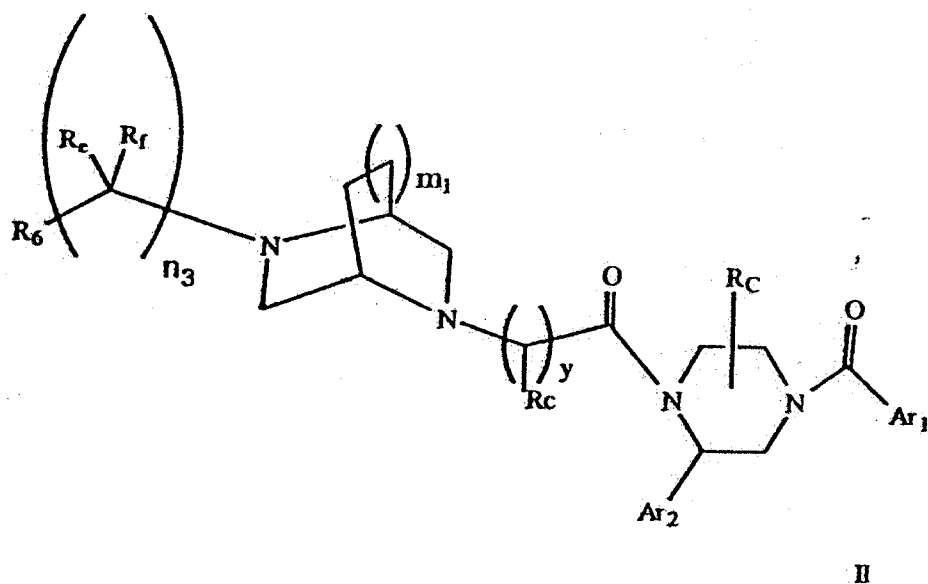


nebo R_e a R_f dohromady spolu s uhlíkem na který jsou vázány tvoří karbonylovou skupinu, n₃ je 1 a R₆ je -O-(CR_aR_b)_{n7}-L, kde L je



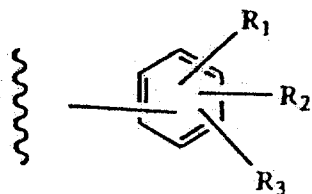


Dále jsou navrhovány látky se vzorcem II

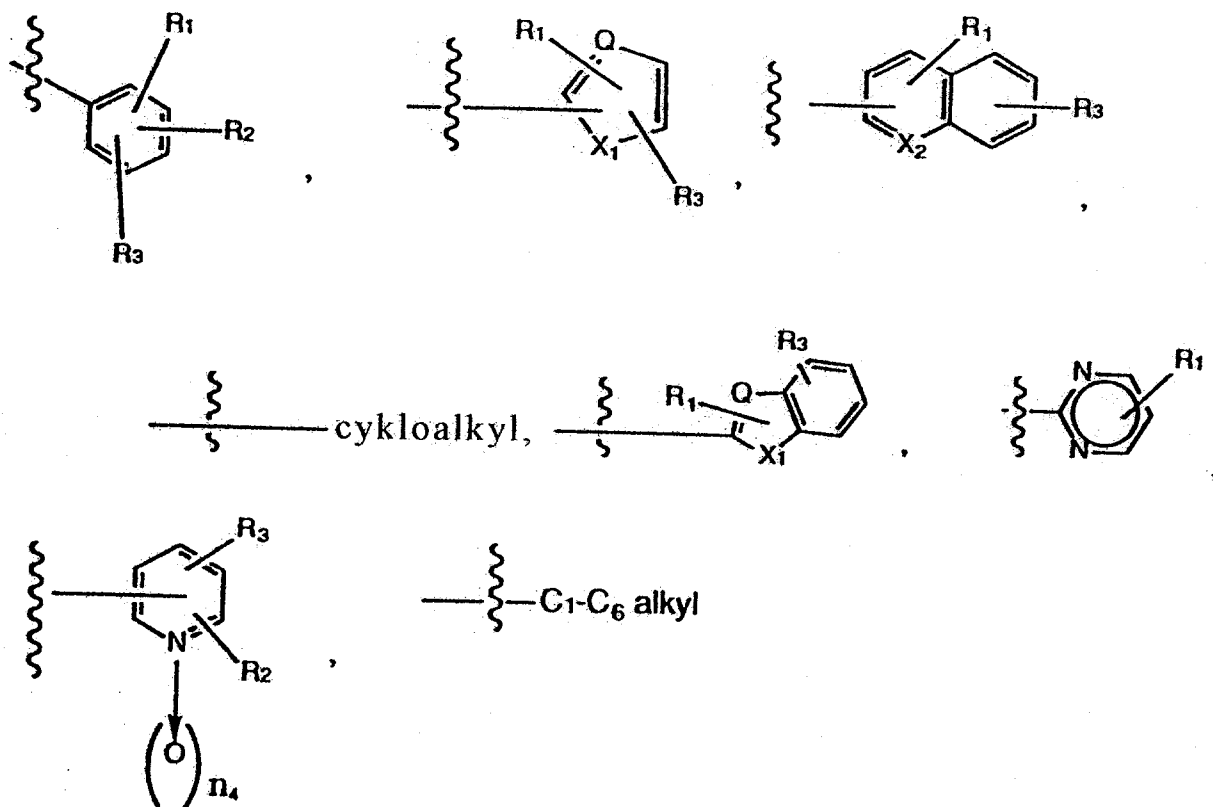


kde v R_c je H; m_1 je 0 nebo 1; y je 1-3;

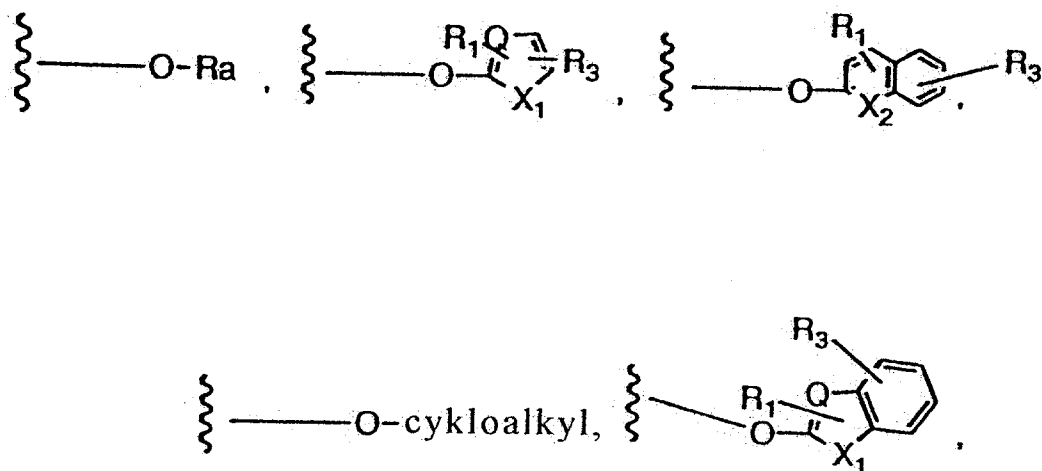
Ar_1 a Ar_2 jsou oba

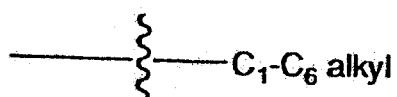
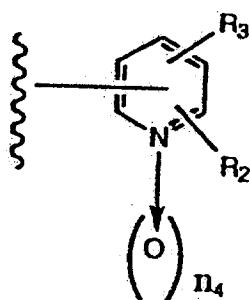
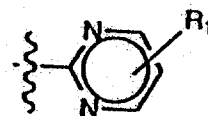
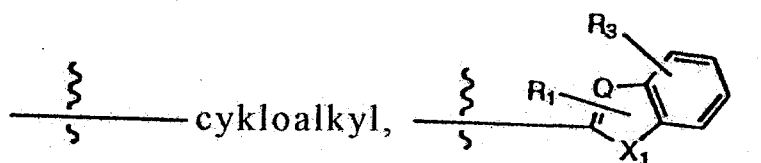
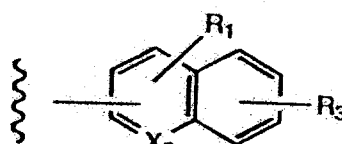
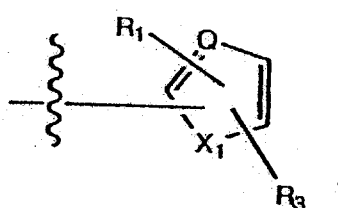
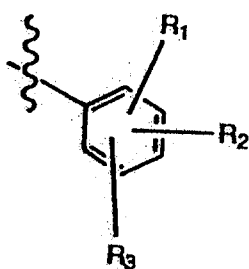
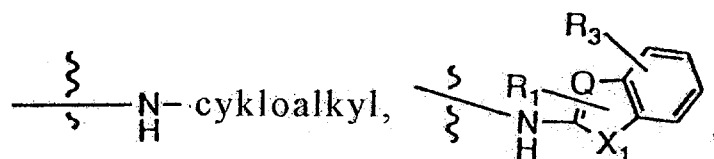


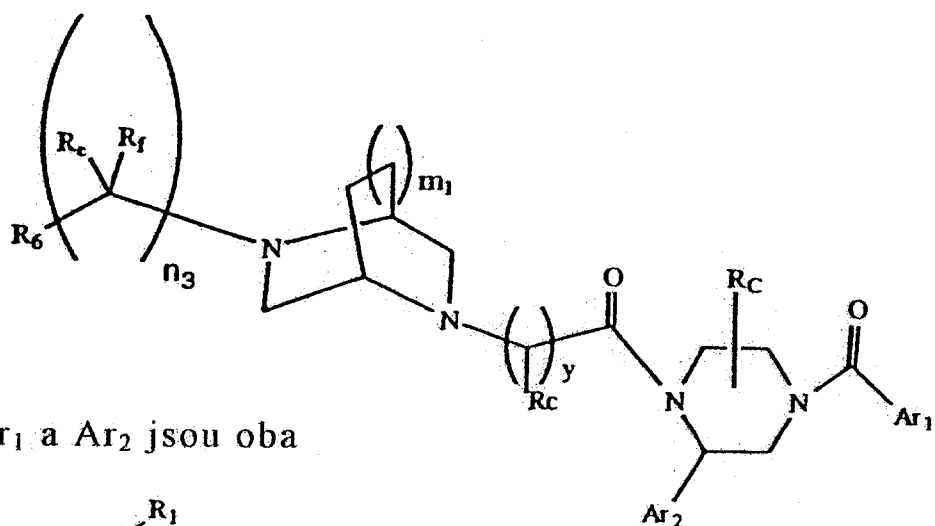
R_6 je



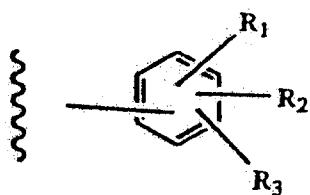
nebo R_e a R_f dohromady spolu s uhlíkem na který jsou vázány tvoří karbonylovou skupinu, n_3 je 1 a R_6 je $-O-(CR_aR_b)_{n_7}-L$, kde L je





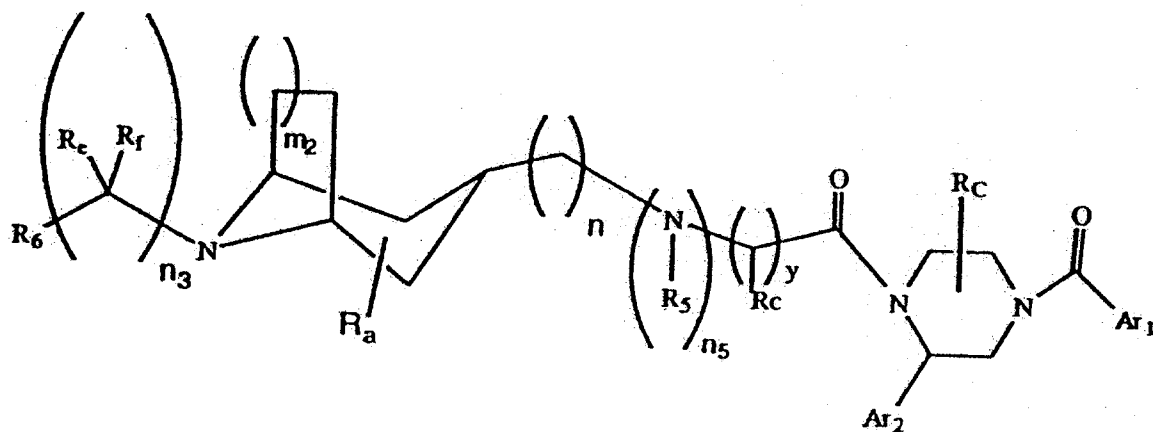


kde Ar_1 a Ar_2 jsou oba



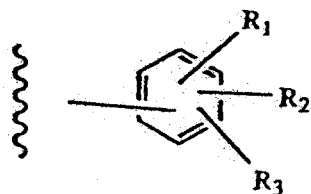
II

Dále jsou navrhovány látky se vzorcem III:

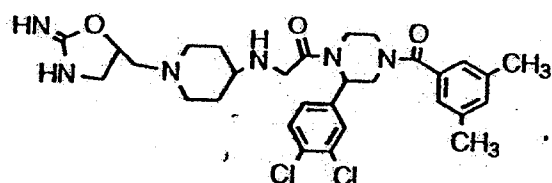
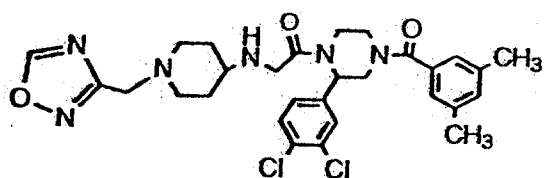
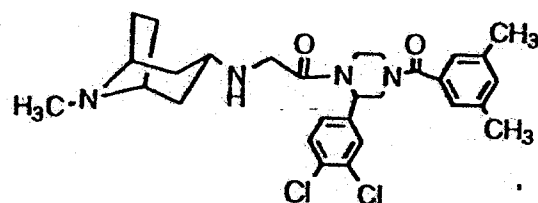
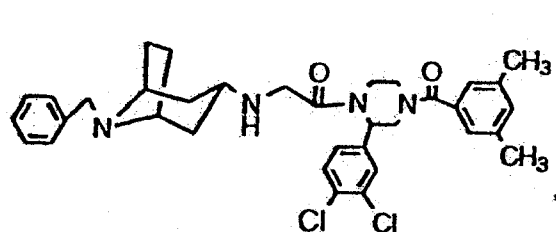
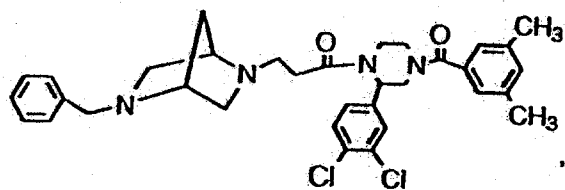
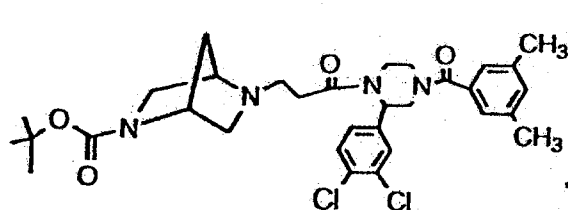
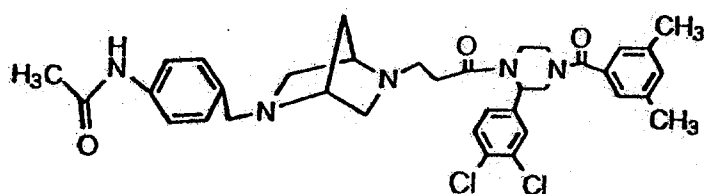
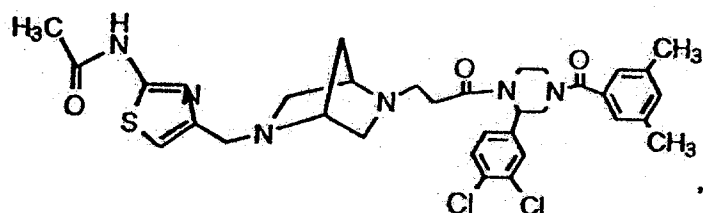
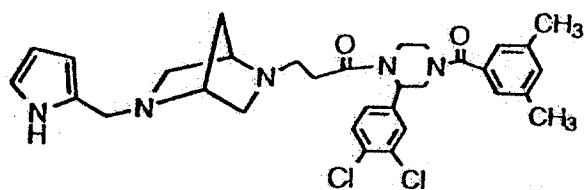


III

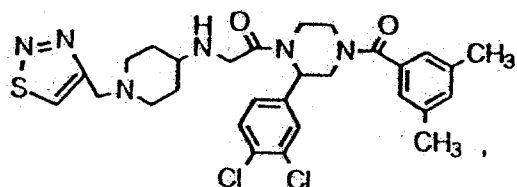
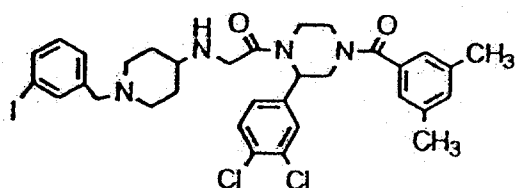
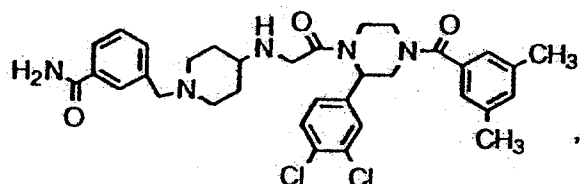
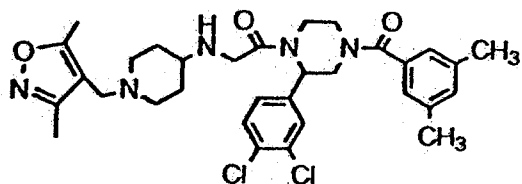
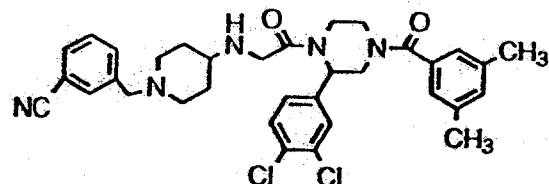
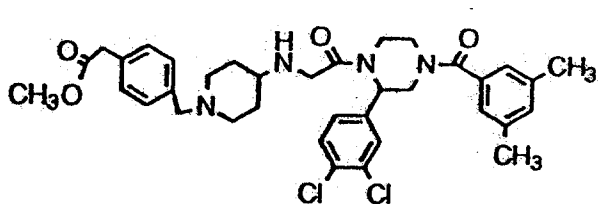
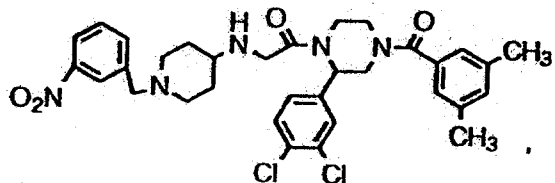
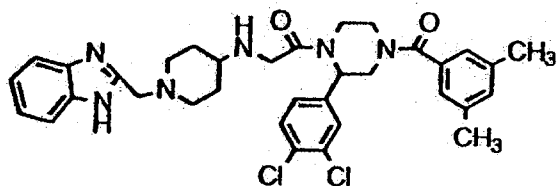
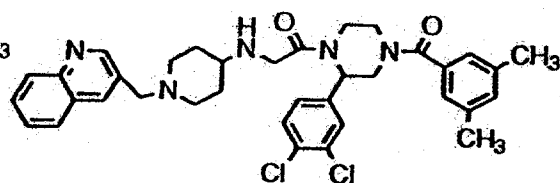
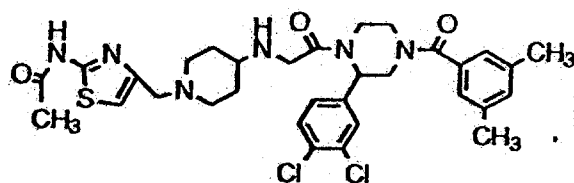
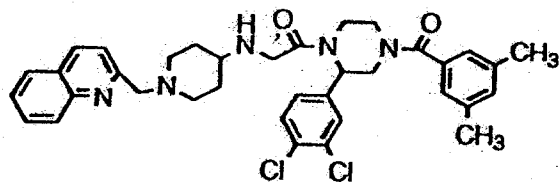
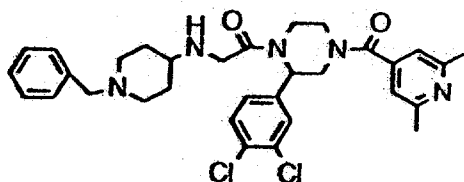
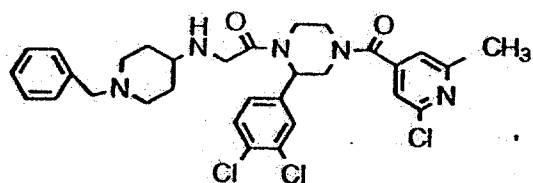
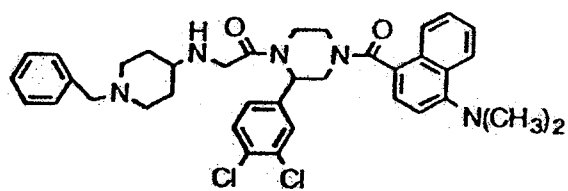
kde Ar_1 a Ar_2 jsou oba



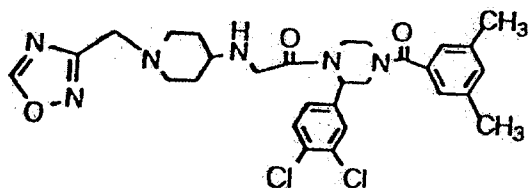
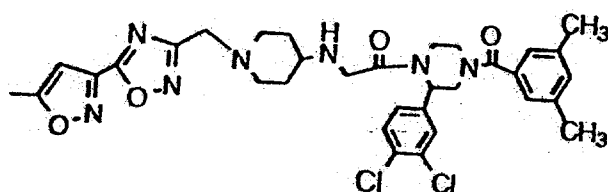
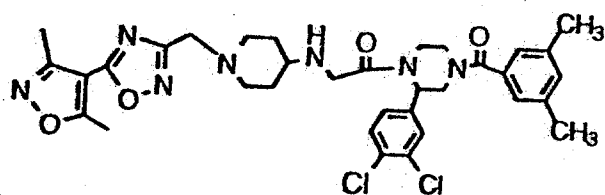
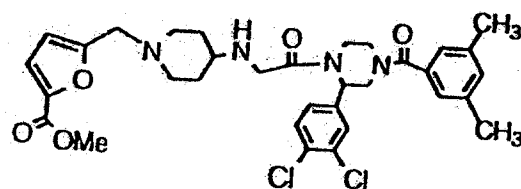
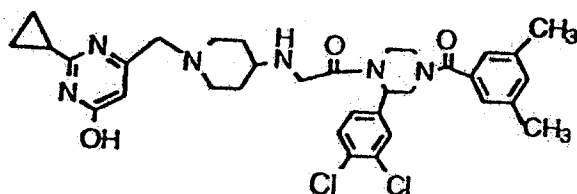
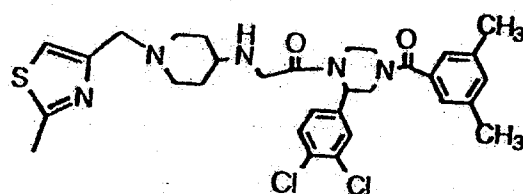
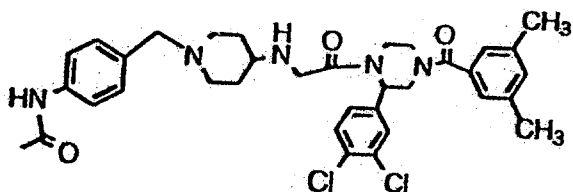
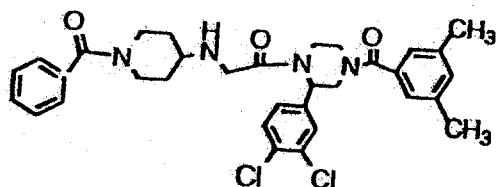
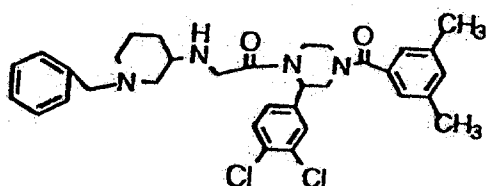
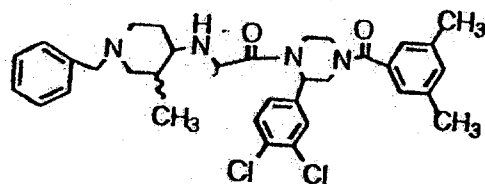
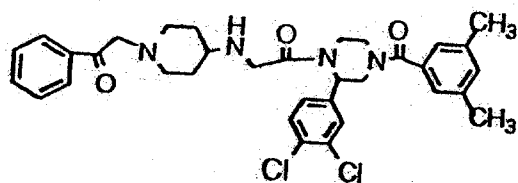
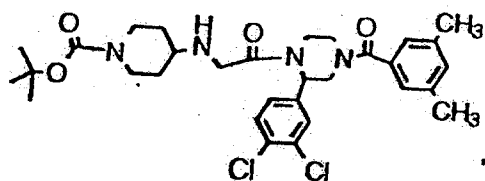
příklady patentovaných látek jsou látky s následujícími vzorci:



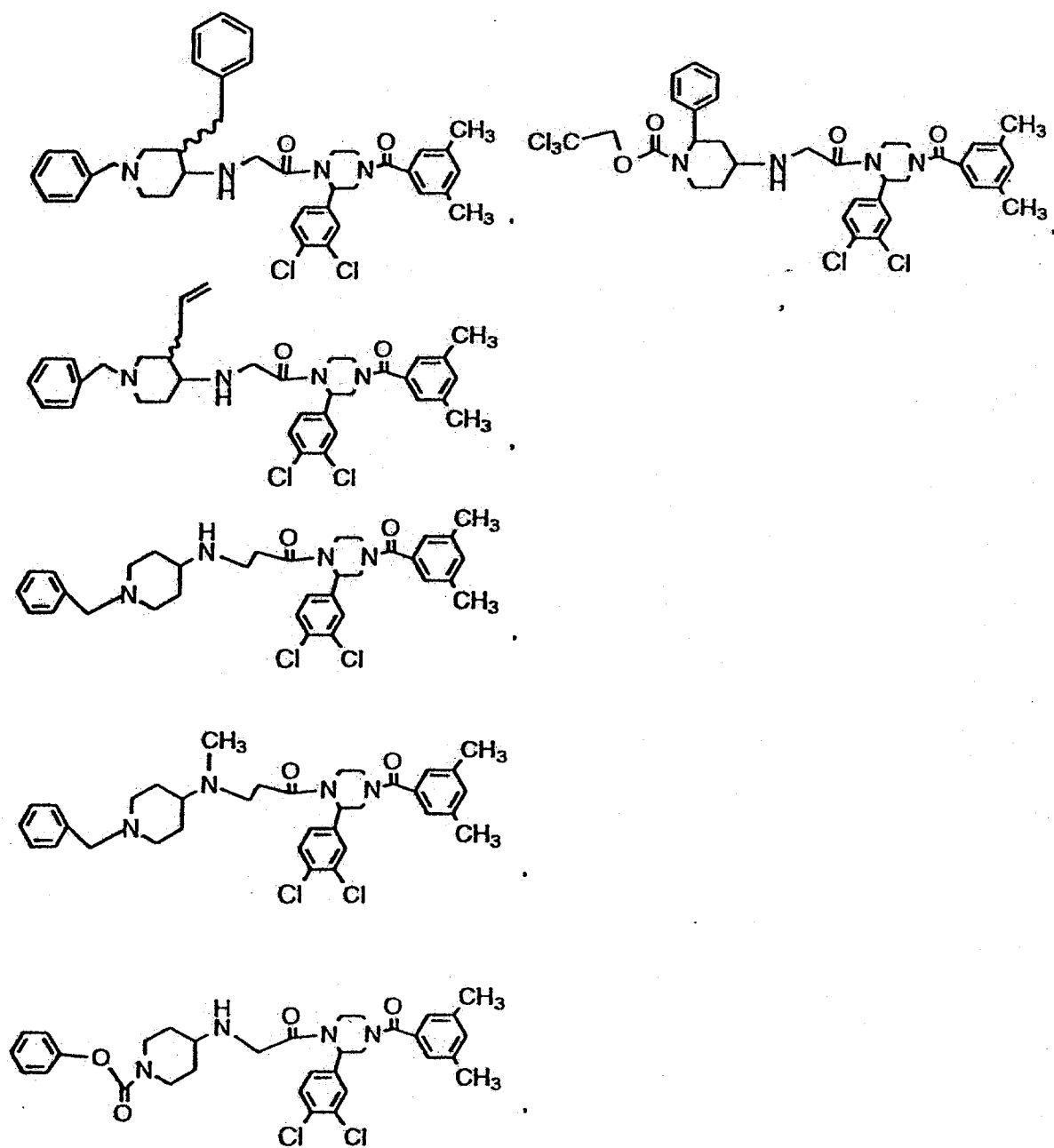
02.03.98



02.03.98



02.03.98



nebo jakýkoliv jejich enantiomer,
nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.

Patent se také vztahuje na farmaceutické kompozice
skládající se z terapeuticky účinného množství látky se vzorcem I v
kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem.

Patent se také vztahuje na metodu indukce neurokininového
antagonismu která zahrnuje podání neurokinin-antagonisticky
efektivního množství látky se vzorcem I savci v případě potřeby.

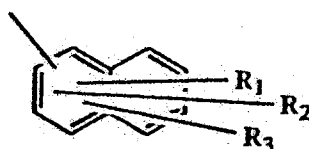
Patent se také vztahuje na metodu léčení chronických
onemocnění dýchacích cest jako jsou astma a alergie; zánětlivých
onemocnění jako jsou zánětlivá onemocnění střevního traktu,
psoriáza, zánět vazivové tkáně, osteoartritida a revmatoidní
artritida; migrény, onemocnění centrálního nervového systému jako
jsou deprese, psychóza, demence a Alzheimerova choroba; Downův
syndrom, neuropatie, roztroušená skleróza, onemocnění zraku, jako
katar spojivek; autoimunitní onemocnění, odhojení štěpu,
systémový lupus erytrematosus; onemocnění gastrointestinálního
traktu jako jsou Crohnova nemoc a vředovitý zánět tlustého střeva;
poruchy funkce močového měchýře; oběhová onemocnění jako je
angína; Raynaudovy nemoci; kašle a bolesti. Patent se také
vztahuje na metodu léčení astma což zahrnuje podání anti-astma
účinného množství látky se vzorcem I savci v případě, že je taková
léčba nezbytná.

Tak, jak je použit zde, termín alkyl znamená jednoduchý nebo větvený nasycený uhlovodíkový řetězec mající od jednoho do šesti uhlíkových atomů. Počet uhlíkových atomů může být přesně určen. Například „C₁-C₆ alkyl“ představuje jednoduché nebo větvené nasycené uhlovodíky s 1-6 uhlíkovými atomy.

Termín C₃-C₆ cykloalkyl označuje cykloalkyl mající od tří do šesti atomů uhlíku, což jsou cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl a cyklohexyl.

Termín alkenyl označuje jednoduchý nebo větvený nasycený alkenyl mající 2-6 atomů uhlíku. Počet uhlíkových atomů může být přesně určen. Například „C₂-C₆ alkenyl“ představuje jednoduché nebo větvené alkenyly s 1-6 uhlíkovými atomy.

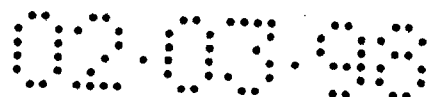
Tak jak jsou použity zde, silná černá čára (—) značí chemickou vazbu jdoucí nad rovinu stránky a přerušovaná čára (.....) značí chemickou vazbu směřující pod rovinu stránky.



Tak jak je použito zde, , například znamená že R₁, R₂ a R₃ se mohou nacházet ve kterémkoliv z kruhů naftylové jednotky.

Patentované látky se vzorcem I obsahují asymetrická centra. V souladu s tím látky se vzorcem I zahrnují stereoizomery.

Všechny takové izomerické formy a jejich směsi jsou předmětem tohoto patentu. Zde popsané metody přípravy mohou vést k produktům, které zahrnují všechny možné strukturní izomery, ačkoliv je známo, že fyziologická odpověď může být v závislosti na stereochemické struktuře látky různá. Izomery mohou



být separovány konvenčními metodami jako jsou frakční krystalizace, preparativní TLC, nebo chromatografie na koloně (nosičem může být silikagel, oxid hlinitý, reverzní fáze), nebo HPLC (vysoko účinná kapalinová chromatografie).

Enantiomery mohou být separovány derivatizací nebo vytvořením soli s opticky čistým reagens a následnou separací jednou z výše uvedených metod. Alternativně mohou být enantiomery separovány chromatografií na chirálním nosiči.

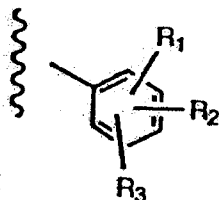
Látky se vzorcem I mohou existovat v nerozpustné formě, stejně jako v rozpustné, včetně hydratovaných forem, tzv. hemihydráty. Obecně lze říci, že tyto látky jsou, ve smyslu tohoto patentu, stejně účinné rozpuštěné ve farmaceuticky přijatelném rozpouštědle, jako je H_2O , ethanol a jim podobné, jako v nerozpustné formě.

Látky se vzorcem I, které obsahují základní skupinu jakou je např. $-CH_2NH_2$, tvoří farmaceuticky vhodné soli. Navrhované farmaceuticky vhodné soli jsou netoxické kyseliny, vzniklé reakcí soli a odpovídající patentované látky se stechiometrickým množstvím minerální kyseliny, jako např. HCl , HBr , H_2SO_4 nebo H_3PO_4 , nebo organické kyseliny, jako např. kyseliny octové, propionové, valerové, olejové, palmitové, stearové, laurové, benzoové, mléčné, para-toluen sulfonové, metan sulfonové, citronové, maleinové, fumarové, jantarové a dalších resp.

Látky, které jsou předmětem patentu mohou být připraveny jednou z následujících obecných metod. Jak je použito zde, RT značí pokojovou teplotu. Pokud není řečeno jinak, proměnné v následujících strukturních vzorcích jsou definované tak, jak bylo výše uvedeno. Výchozí materiály a reagentie použité v

následujících metodách a příkladech jsou známe, nebo mohou být připraveny za použití známých metod.

Zde používaný termín „substituovaný fenyl“ označuje



kde R_1 , R_2 a R_3 odpovídají předešlému popisu.

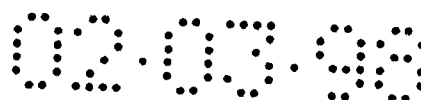
„substituovaný“ znamená substituovaný R_1 , R_2 a/nebo R_3 , jak bylo popsáno.

„Aryl“ označuje fenyl, naftyl, indenyl, tetrahydronaftyl, indanyl, antracenyl nebo fluorenyl.

„Halogeno“ označuje předpony fluoro, bromo, chloro nebo jodo.

„Heterocykloalkyl“ označuje 4- až 6-četný kruh obsahující 1-3 heteroatomy nezávisle vybrané ze skupiny obsahující -O-, -S- a -N(R^6)-. Ostatní atomy v cyklu jsou uhlíky. Příklady heterocykloalkylových kruhů jsou tetrahydrofuran, pyrrolidin, piperidin, morfolin, thiomorfolin a piperazin.

„Heteroaryl“ označuje 5- až 10-četné jednoduché, nebo s benzenem fúzané aromatické kruhy obsahující 1-3 heteroatomy nezávisle vybrané ze skupiny obsahující -O-, -S- a -N=. Příklady heteroarylových skupin s jednoduchým kruhem jsou pyridyl, isoxazolyl, furanyl, pyrrolyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, tetrazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl a triazolyl. Příklady heteroarylových skupin s benzenem jsou chinolyl, thianftenyl, benzofurazanyl. Jsou zde zahrnuty i N-oxidy heteroarylových skupin obsahujících dusík.



Stejně tak jsou zahrnuty i poziční izomery, jako např. 1-pyridyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl i 4-pyridyl.

Když R_2 a R_3 substituenty tvoří kruh a jsou přítomny ještě další heteroatomy, kruhy nezahrnují sousední -O- a/nebo -S- atomy nebo tři sousedící heteroatomy. Typickými takto formovanými cykly jsou morpholiny, piperaziny a piperidiny.

Zde používaný termín „BOC“ označuje t-butoxykarbonyl.

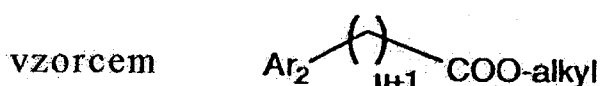
Zde používaný termín „Ph“ označuje fenyl.

Zde používaný termín „RT“ označuje pokojovou teplotu.

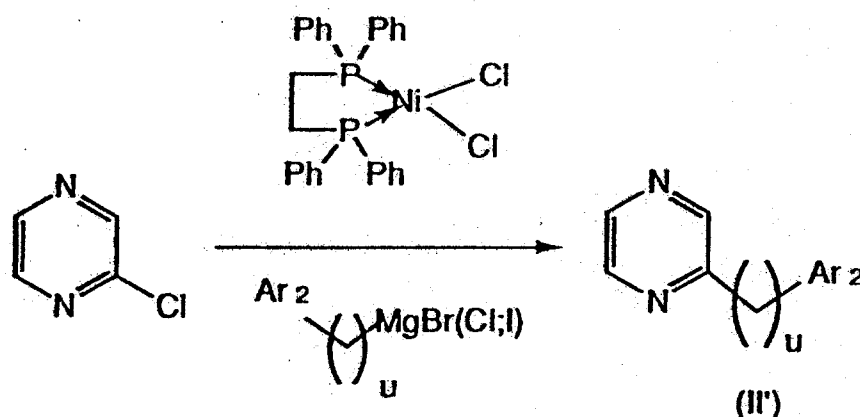
Zde používaný termín „paralelní syntéza“ označuje přípravu jednotlivých chemických látek z jedné dávky, například 20, 30 nebo dokonce 100 shodných reakcí obvykle s jediným substrátem ale za použití odlišných reagentů v jednotlivých reakčních nádobách. Takové reagenty patří, pro každou skupinu paralelních reakcí, vždy do stejné skupiny - v tomto případě jsou to buď karboxylové kyseliny, nebo organické aminy. Podmínky použité pro každou reakci jsou shodné s těmi, které byly popsány v příkladech s výjimkou zjednodušeného zpracování - obecně je použito (dle potřeby) jednoduché promytí kyselinou, nebo zásadou a následně vodou. Přítomnost produktu je detekována chromatografií na tenké vrstvě (TLC) za použití známých produktů jako reprezentativních standardů. Obvykle se provádí další charakterizace za použití HPLC/MS. Žádná další purifikace těchto materiálů není před jejich použitím k biologickým zkouškám použita.

Tak jak jsou použity zde, každé R_2 a R_3 jsou nezávisle vybrány ze skupiny obsahující H, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, nesubstituovaný, nebo substituovaný fenyl a nesubstituovaný nebo substituovaný benzyl.

Výchozí materiály použité v níže popsaných metodách jsou buď známé, nebo mohou být připraveny s použitím známých metod. Především následující látky jsou buď známé, nebo mohou být připraveny s použitím známých metod: diamin A, látky se vzorci A, VI, VIII, X, XI, XIV, XVIII, XIX, XXa, A', XXV a Z-H, stejně tak jako estery XI a látek se

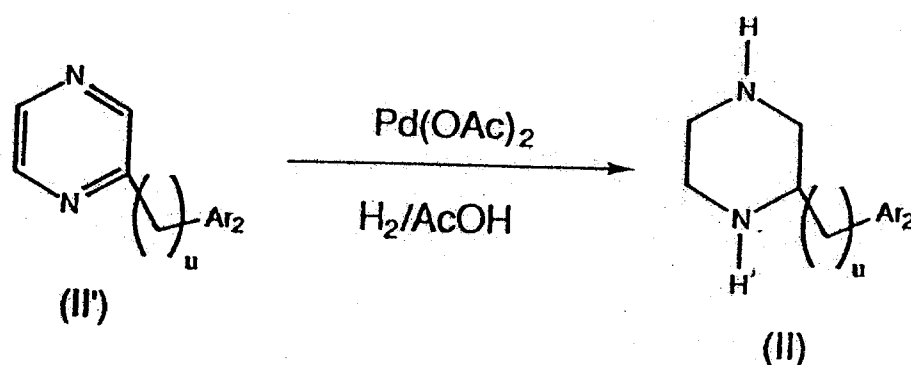


Metoda 1. Jestliže je skupina Ar_2 aromatická skupina bez I nebo Br substituentů, může být následující metoda použita k přípravě významného intermediátu (IV):



Tranziční kovem katalyzovaná reakce 2-chloropyrazinu s aromatickým Grignardovým činidlem v suchém etheru, jako je např. THF má za výsledek aryl-substituovaný pyrazin se vzorcem II' . Katalyzátor [1,2-bis-(difenylfosfino)ethan]nikl^{II}chlorid je výhodným činidlem pro tuto transformaci. Když Ar_2 nemá žádné

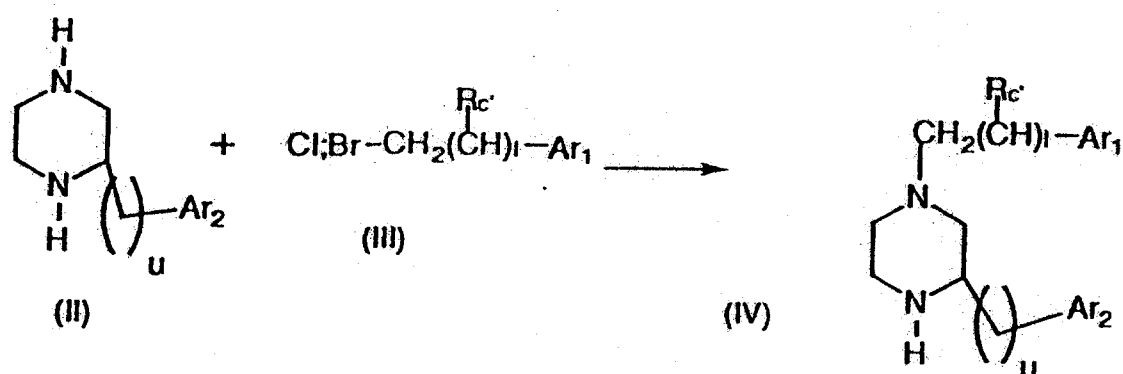
halogensubstituenty, pak redukce látek se vzorcem II' pomocí katalytické hydrogenace za použití např. palladium acetátu přednostně v kyselině octové jako rozpouštědle má za následek přednostní redukci pyrazinového kruhu a ponechává aromatický kruh neredukovaný, to znamená že výsledkem je látka se vzorcem II. Podobně může být použito 10% Pd na aktivním uhlí (Pd-C) v alkoholovém rozpouštědle (preferován je methanol) s nebo bez přídavku malého množství (1-5 dávek) kyseliny octové. Reakční doba 1-24 hodin je pro tuto reakci obvykle postačující. Reakce probíhá přednostně v pokojové, nebo mírně vyšší teplotě (do 50 °C) při tlaku vodíku 1-6 atmosfér.



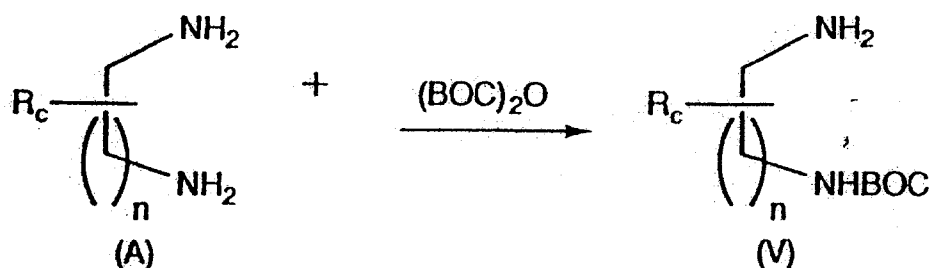
Intermediát se vzorcem II může být připraven i z látek se vzorcem II', i když skupina Ar_2 obsahuje halogenový atom, redukcí za použití silného donoru hydridového iontu, přednostně lithium aluminium hydridu (LAH) nebo diisobutyl aluminium hydridu (DIBAL-H) v rozpouštědle na bázi etheru, jako jsou ether, THF nebo dimethoxyethan (DME).

Selektivní alkylace látek se vzorcem II je možná v podmínkách nízké teploty. A tak reakcí látek se vzorcem II se

substituovaným aryl-alkyl halogenidem se vzorcem III, kde I je 0-2, vzniká 4-substituovaný derivát se vzorcem IV. Vhodné podmínky zahrnují použití halogen-rozpouštědla, jakým je např. CH_2Cl_2 a nízké teploty. Vhodná počáteční teplota je od -78°C , přičemž se reakční směs postupně zahřívá až na pokojovou teplotu, pokud není reakce ukončena během několika hodin. Reakce je katalyzována přidáním odpovídajícího množství organické báze jako např. triethylaminu nebo diizopropylethylaminu (Hünigova báze).

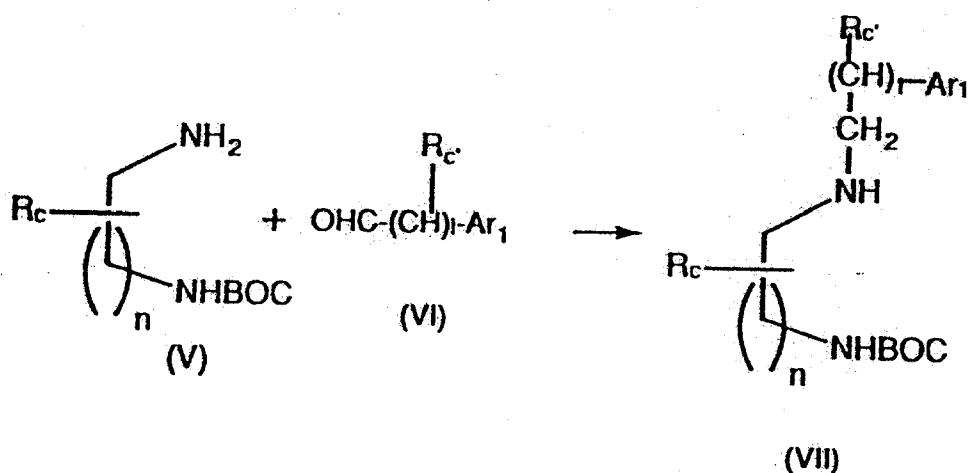


Metoda 2: Jestliže skupina Ar_2 obsahuje na aromatickém kruhu jeden nebo více halogenových atomů a ostatní skupiny jsou jako v Metodě 1, pak je preferována alternativní dráha vedoucí k produktu IV. Navíc může být tato metoda použita k přípravě látek, ve kterých I může být od 0 do 2. Chránění jedné aminoskupiny diaminu se vzorcem (A) přednostně s BOC anhydridem nebo dalšími látkami které mohou vkládat t-butyloxykarbonylovou chránicí skupinu v alkoholovém rozpouštědle, jakým je např. methanol, v optimální teplotě okolo -10°C vzniká látka se vzorcem V.



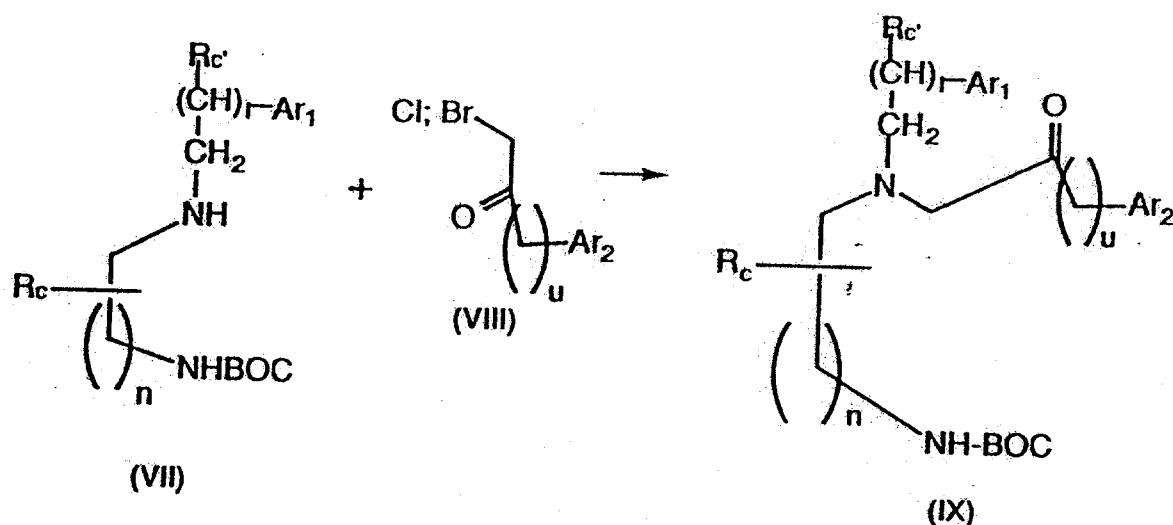
Tyto látky jsou použity v reduktivní aminační reakci s aldehydem se vzorcem VI pro produkci aminu se vzorcem VII. (Ve vzorcích (A), (V), (VII) a (IX), jak jsou použity zde, může být R_c vázán v jakékoliv pozici mezi dvěma dusíkovými atomy. V cyklických strukturách jako (IVA) (viz. níže) může být R_c vázán ve kterékoliv dostupné pozici v cyklu, která je obsazena uhlíkovým atomem a nachází se mezi dvěma dusíkovými atomy).

Vhodné podmínky pro tento typ reakce zahrnují použití alkoholového rozpouštědla, nejlépe methanolu nebo 2,2,2-trifluoroethanolu, nepatrně okyseleného slabou organickou kyselinou, např. kyselinou octovou, a redukčního činidla, které upřednostňuje reduktivní aminační reakce, nejlépe NaBH_3CN .

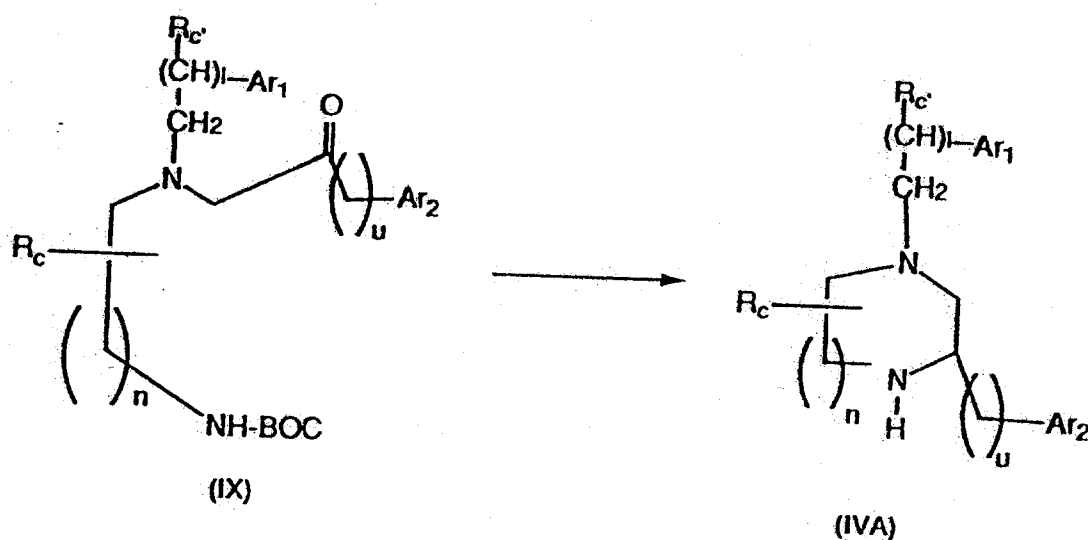


Reakcí látky se vzorcem VII s α -halogenketonem se vzorcem VIII, kde Ar_2 je přednostně halogenovaný aromatický kruh, ale může být i kterýkoliv z nárokovaných aromatických kruhů, v přítomnosti organické báze, jakou je např. di-isopropylethylamin, známý též jako Hünigova báze, v rozpouštědle na bázi etheru, jako

např. THF, vzniká meziprodukt se vzorcem IX.

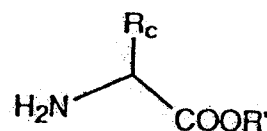


Odstraněním chránící BOC skupiny za použití vhodného kyselého katalyzátoru, jakým je např. kyselina trifluoro octová, následovaným intramolekulární reduktivní aminací v podmínkách jako jsou ty pro přípravu látek se vzorcem VII, popsané výše, vznikají látky se vzorcem IVA.

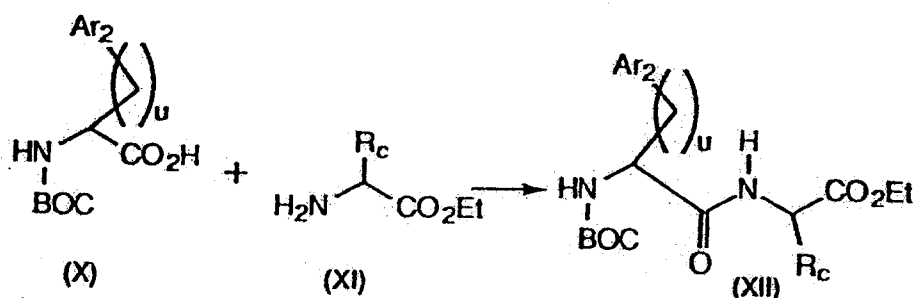


Metoda 3. Alternativní dráha pro produkci patentovaných látek ve kterých I je 0-2 je následující. Standardní vazbou N-chráněné aminokyseliny se vzorcem X, kde Ar_2 je takové, jak bylo popsáno

výše, s esterovým derivátem aminokyseliny

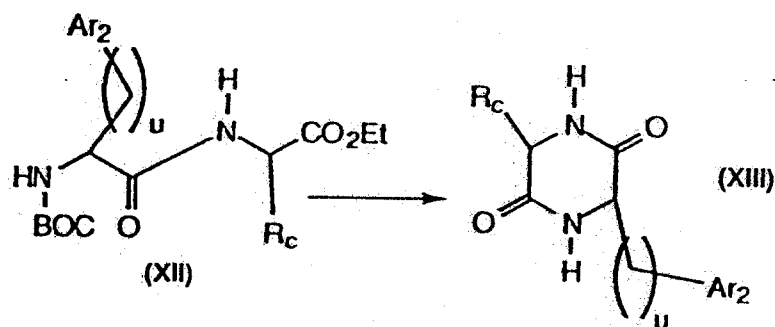


(R' je C₂-C₄ alkyl, přednostně etylester se vzorcem XI, Et ve vzorcích tak jak je uvedeno zde znamená etyl) vzniká dipeptid se vzorcem XII. Vhodná chránicí skupina je BOC, ačkoliv mohou být použity i mnohé jiné. Stejně mohou být použity i další estery aminokyselin. Pro párování mohou být použity standardní techniky. Příkladem může být použití N-hydroxybenztriazolu (HOBT) a ve vodě rozpustného karbodiimidu, jakým je např. 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid (DEC), v nehydroxylovém rozpouštědle, jakým je CH₂Cl₂, DMF, a nebo jejich směs. Reakce probíhá přednostně v pokojové a nebo nižší teplotě a trvá 1-40 hodin v závislosti na použitých substrátech.

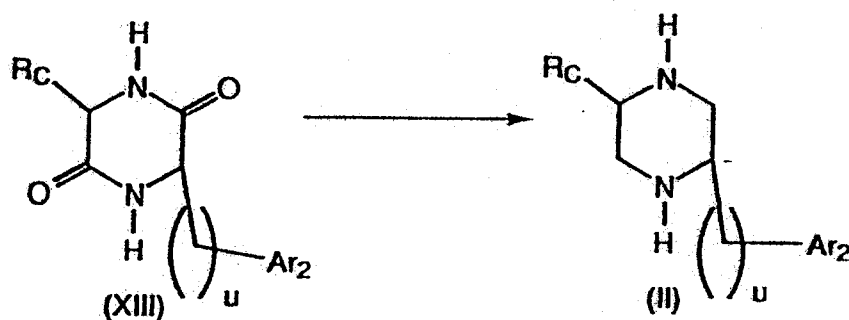


Odstranění chránicí skupiny ve standardních podmínkách a následné opracováním produktu bazí způsobí cyklizaci produktu na diketopiperazin se vzorcem XIII. Vhodné podmínky pro odstranění BOC skupiny jsou známe a zahrnují katalýzu kyselinou trifluorooctovou (TFA). Vhodnou bazí pro cyklizaci je alkalická metalo sůl alkoholu v alkoholu samotném jako rozpouštědle. Například může být použit roztok etoxidu sodného v etanolu. Nejvhodnější teplota pro reakci je RT, ale může být i mírně nižší nebo vyšší v rozmezí 0-40°C. Reakce obvykle proběhne během

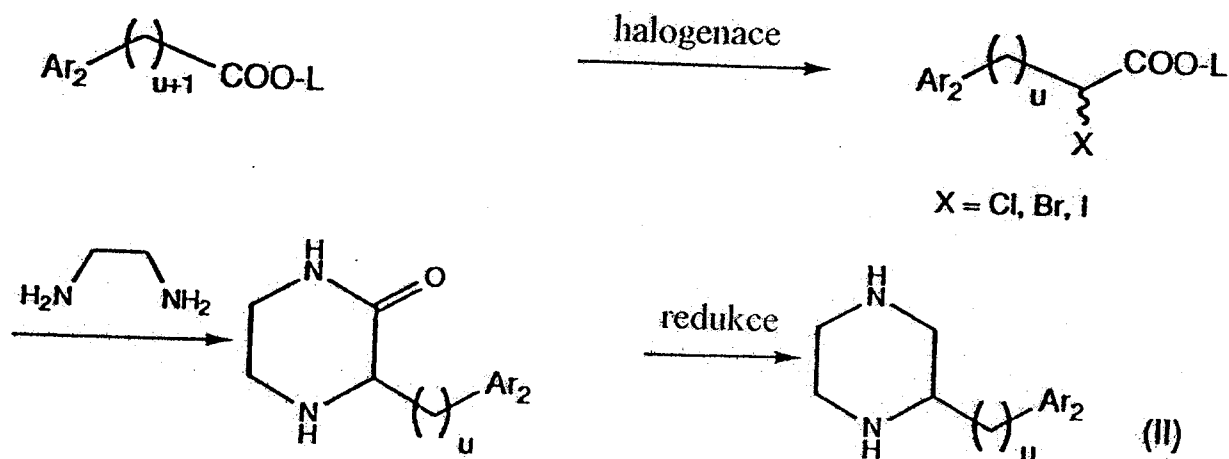
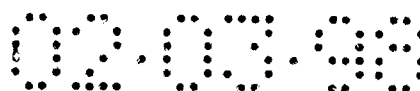
několika hodin. Vhodné reakční časy jsou 1-24 hodin.



Redukce diketopiperazinu se vzorcem XIII na látku se vzorcem II může být nejsnáze dosaženo silným hydridovým redukčním činidlem, jakým je např. LAH, nebo roztok sodium bis(2-metoxietoxy)aluminium hydridu v toluenu (známý také jako Red-Al[®]), nebo $\text{BH}_3 \cdot \text{S}(\text{CH}_3)_2$ komplex. Vhodnými rozpouštědly pro tuto reakci jsou DME a další etery s vyšším bodem varu, protože reakce probíhá při zvýšených teplotách od 50°C do 110°C, nejlépe však při 90°C.

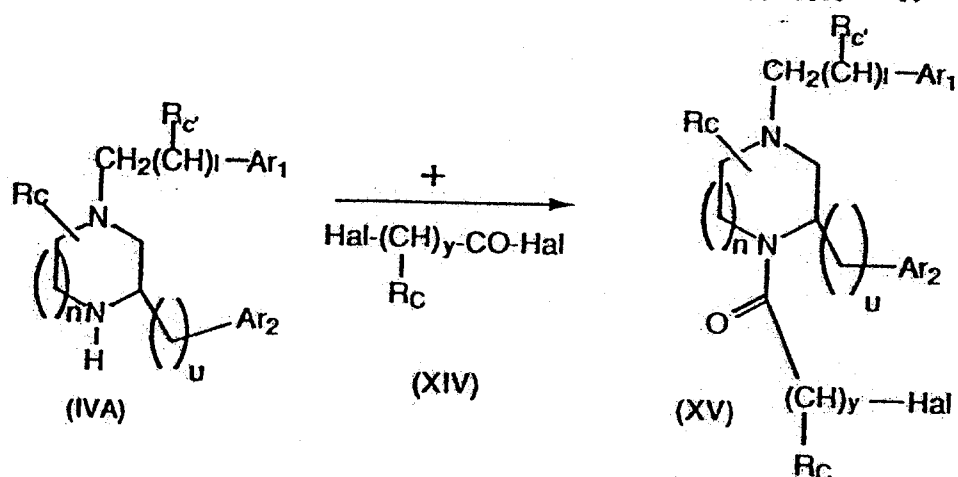


Alternativně může být látka se vzorcem II připravena podle níže uvedeného schematu (J. Med. Chem., 9, 191 (1966)). Tak jak je použito zde L označuje jakýkoliv snadno dostupný esterový zbytek, např. $\text{C}_1\text{-C}_7$ alkyl, nebo nejráději metyl či etyl.

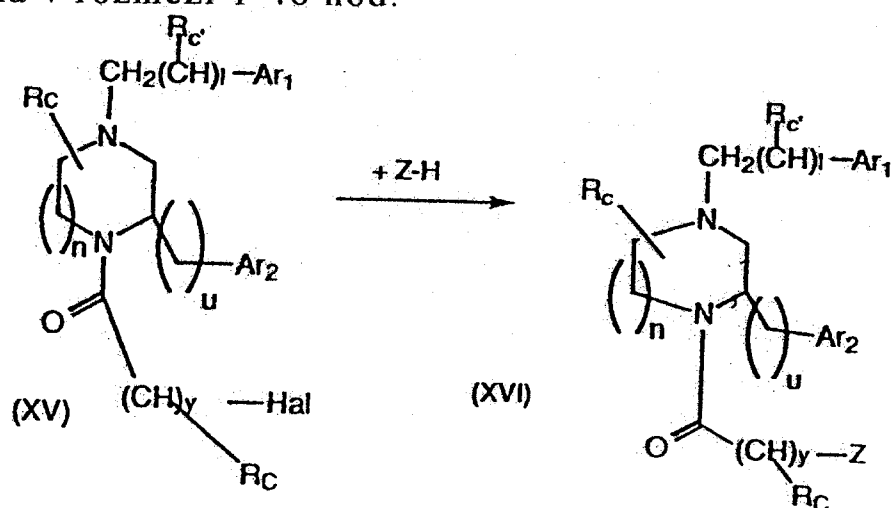


Látka se vzorcem II může být převedena na látku se vzorcem IV procesem popsáním ve výše uvedené Metodě 1, nebo v následující Metodě 6.

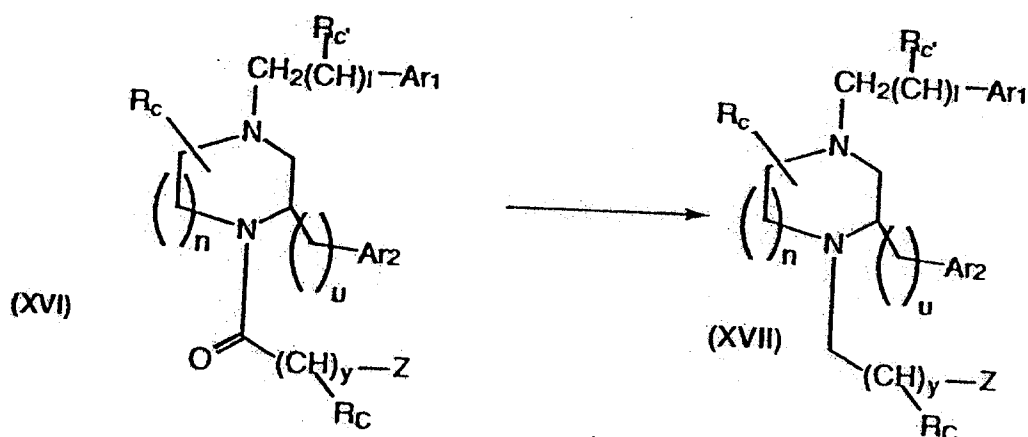
Metoda 4. Intermediáty vzorců IV nebo IVA, vytvořené některou z předcházejících metod mohou být dále zpracovávány následujícím způsobem. Látka se vzorcem IVA bude použita ve Schematech. Reakcí látky se vzorcem IVA s aktivovanou halogen-kyselinou, obecně kyselým halogenidem se vzorcem XIV, ve kterém Hal zastupuje Cl, Br nebo I, vzniká acylovaný derivát se vzorcem XV, který odpovídá vzorci I pro $m=1$. Pro navázání hydrogen halogenidu vzniklého reakcí se používá organická báze, vhodné jsou např. triethylamin (TEA) a Hünigova báze. Vhodné reakční medium představuje halogenované rozpouštědlo jako např. metylenchlorid nebo chloroform. Reakce přednostně probíhá při nízkých teplotách, alespoň zpočátku. Vhodné teploty jsou v rozmezí od -50°C až do -80°C . Později během reakce může být žádoucí ponechat reakční směs zahřát až na pokojovou teplotu, aby bylo zajištěno dokončení reakce.



Reakcí halogenovaných amidů se vzorcem XV s aminem se vzorcem Z-H vznikají produkty se vzorcem XVI, jež jsou předmětem patentu a ve kterých X je 0 a m je 1. Látky se vzorcem XVI byly modifikovány, aby bylo prokázáno, že tyto produkty mohly být připraveny jak z látek se vzorcem IVA, tak z těch se vzorcem IV. Vhodnými rozpouštědly pro tyto reakce jsou halogenované uhlovodíky jako např. metylenchlorid. Nezbytná je i přítomnost organické báze, která absorbuje vytvořený H-Hal, nejvhodnější je Hünigova báze. Reakce probíhá při pokojové teplotě, nebo teplotě jí blízké, obvykle v rozmezí 0-40°C. Reakce je dokončena v rozmezí 1-48 hod.

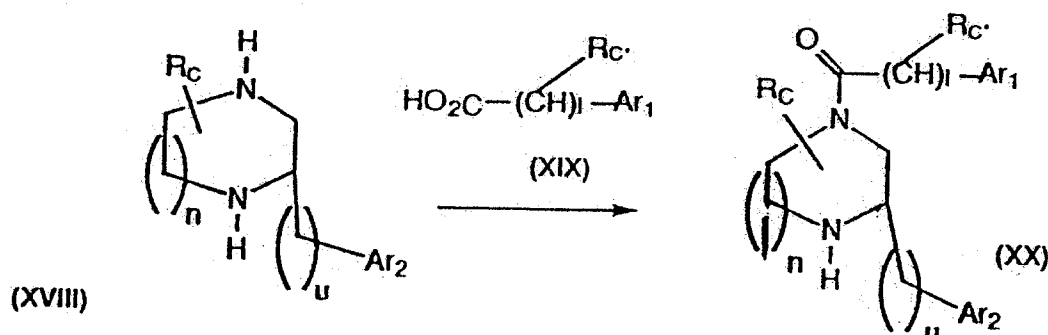


Metoda 5. Látky se vzorcem XVI kde $y \neq 0$ mohou být konvertovány na další patentované látky se vzorcem XVII pomocí kontrolované redukce.

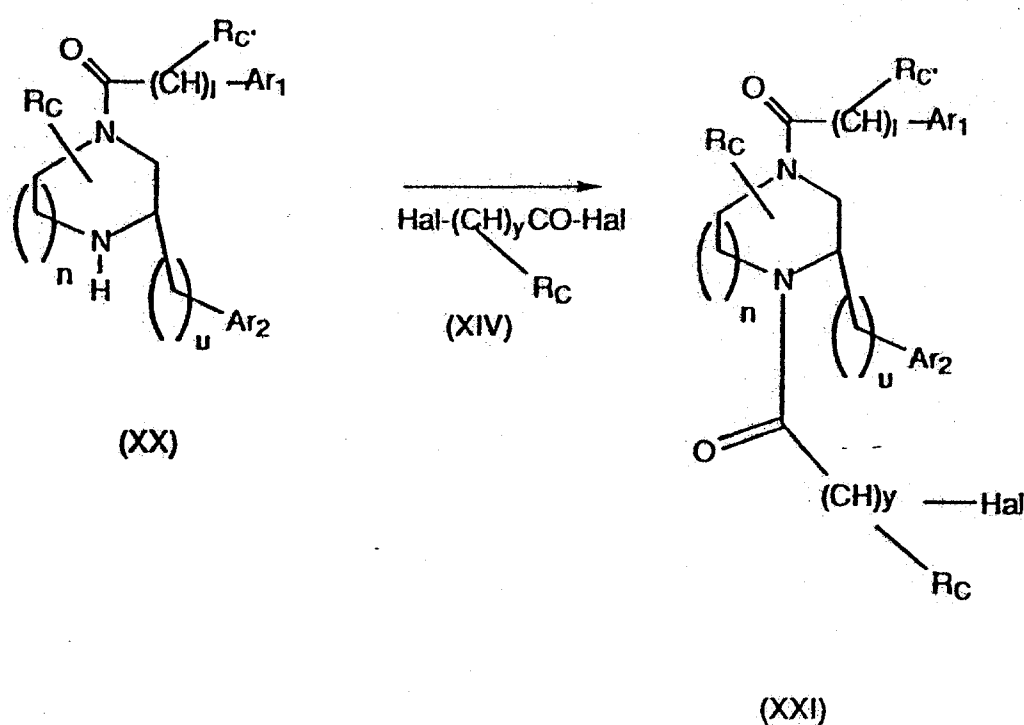


Mezi vhodnými redukčními činidly pro tuto transformaci jsou boran-dimethyl sulfidový komplex, ale i další méně selektivní činidla jako LAH (za předpokladu že není přítomna žádná další skupina schopná s LAH reagovat), Red-Al[®] a diboran v eteru. Vhodné teploty, ve kterých boran-dimethyl sulfidový komplex redukuje látky se vzorcem XVI se pohybují v rozmezí od RT až k teplotě zpětné reakce roztoku reagens v THF (okolo 80°C).

Metoda 6. Meziprodukty se vzorcem XVIII mohou být selektivně acylovány párováním s kyselinou se vzorcem XIX. Mohou být použity standardní párovací techniky. Příkladem může být použití HOBT, ve vodě rozpustného karbodiimidu, a organické báze, např. triethylaminu, v nehydroxylovém rozpouštědle, jakým může být např. CH_2Cl_2 při počáteční teplotě okolo -20°C. Směs se může do ukončení reakce ohřát až na pokojovou teplotu. Produktem reakce je amid se vzorcem XX.

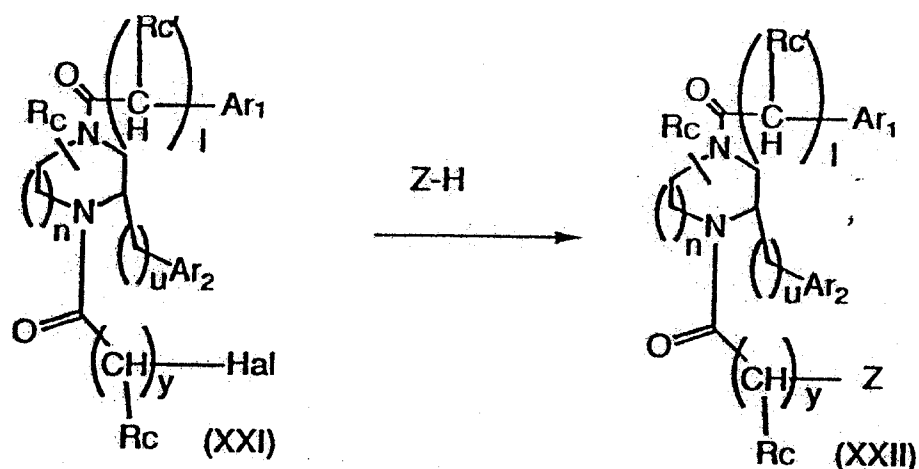


Látky se vzorcem XX mohou být dále acylovány za použití kyselého halogenidu se vzorcem XIV. Reakce probíhá přednostně při teplotách okolo -78°C , v halogenovaném rozpouštědle, jakým je např. metylen chlorid nebo další jemu podobná rozpouštědla. Délka trvání reakce je 1-12 hodin. Pro zachycení H-Hal vytvořeného v reakci je použit organický terciální amin. Vhodnými aminy jsou např. triethylamin nebo Hünigova báze. Tak jak je použit zde termín Hal znamená Cl, Br nebo I.

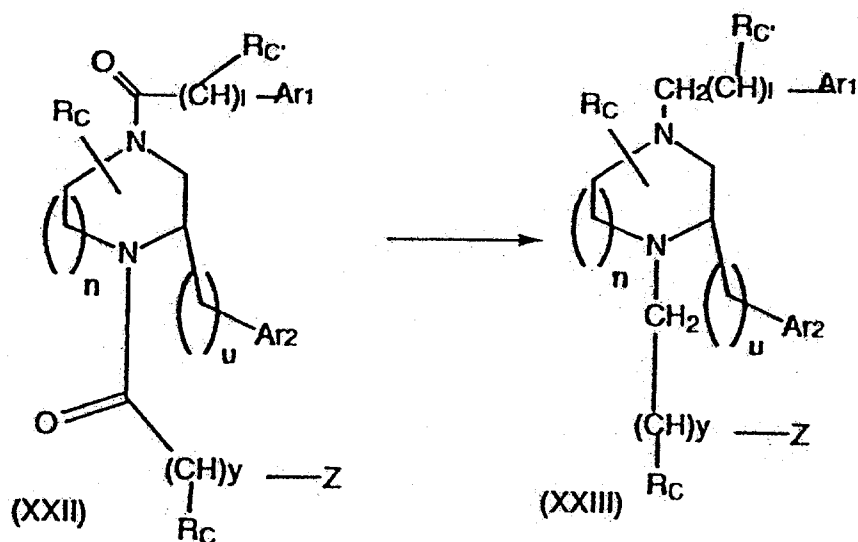


Látky se vzorcem XXI, tedy takové, pro které ve vzorci I je $m = 1$, $y = 1-3$ a $I = 0-2$, mohou být použity pro další reakci bez izolace. Další organická báze je přidána do směsi a následována Z-H při teplotě okolo -78°C . Pro ukončení reakce je nutné nechat reakční směs zahřát přes noc až na pokojovou teplotu. Po zpracování a

purifikaci standardními metodami je výsledkem látka se vzorcem XXII.



Látky se vzorcem XXII, ve kterých $y = 1-3$, mohou být konvertovány na další produkty se vzorcem XXIII redukcí v kontrolovaných podmínkách.



Mezi vhodnými redukčními činidly pro tuto transformaci jsou boran-dimetyl sulfidový komplex, ale i další méně selektivní činidla jako LAH, Red-Al[®] a diboran v eteru nebo další nereaktivní



rozpouštědla jako např. THF. Při použití boran-metyl sulfidového komplexu v THF a při refluxní teplotě roztoku, která je asi 80°C je reakce ukončena po 2-48 hodinách v závislosti na substrátu.

Některé substráty Z-H pro alkylační reakci byly syntetizovány z diamino-látek (A) počáteční konverzí na t-BOC chráněný derivát (B) a následným odstraněním benzylové skupiny hydrogenolýzou s vhodným katalyzátorem jakým je např. $\text{Pd}(\text{OH})_2$. Výsledkem reakce je t-BOC chráněný derivát (C). Následné zpracování (C) může být dokončeno buď alkylací, nebo reduktivní alkylací v závislosti na dostupnosti reagentů pro tyto reakce.

Reakcí intermediátu (C) s aldehydem nebo ketonem (D) v podmínkách reduktivní aminace, např. v metanolu a v přítomnosti NaBH_3CN s kyselinou octovou, což umožní reakci proběhnout ve správných poměrech, vzniká amin (E), ze kterého může být t-BOC skupina odstraněna 4N-HCl v dioxanu s následnou bazifikací, např. s vodným roztokem NaOH. Výsledná látka má vzorec (F).

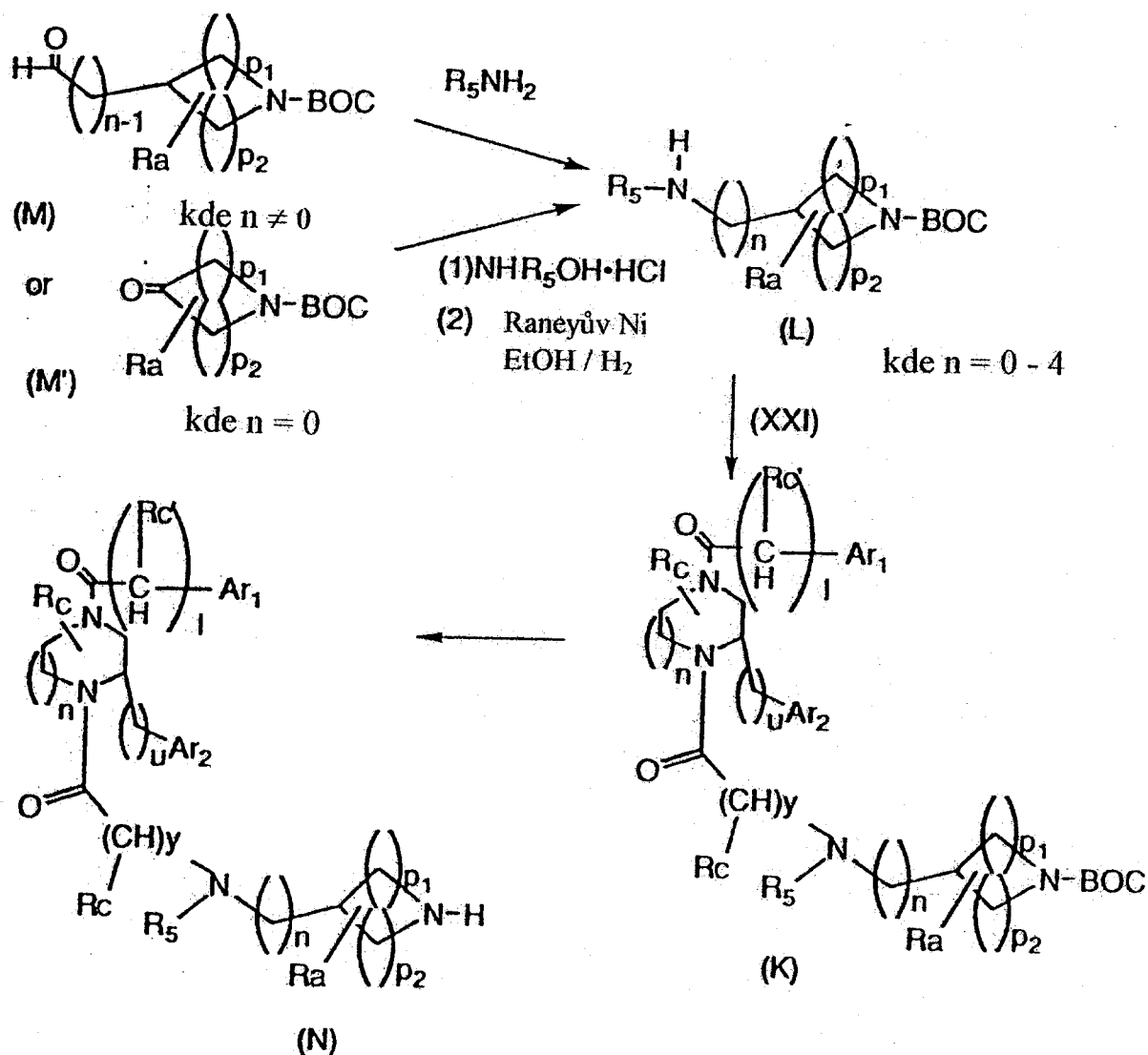
Stejný produkt (Ea) může být připraven z (C) alkylací s halogenidovým derivátem (G) ve kterém „Hal“ je Cl, Br nebo I. Ostatní aktivované skupiny, jako jsou mesyláty nebo tosyláty, mohou s touto látkou reagovat také. Reaktant je přednostně primární, ale reakce může být uzpůsobena i tak, aby přijatelně pracovala i se sekundárními deriváty.

Produkt alkylace (Ea) může být, jak bylo uvedeno výše, zpracován na látku (Fa), která je jednou z preferovaných forem Z jež může být použita ke konverzi látek se vzorcem XXI na látky se vzorcem XXII.

Intermediát (C) (níže) může být modifikován také acylací,

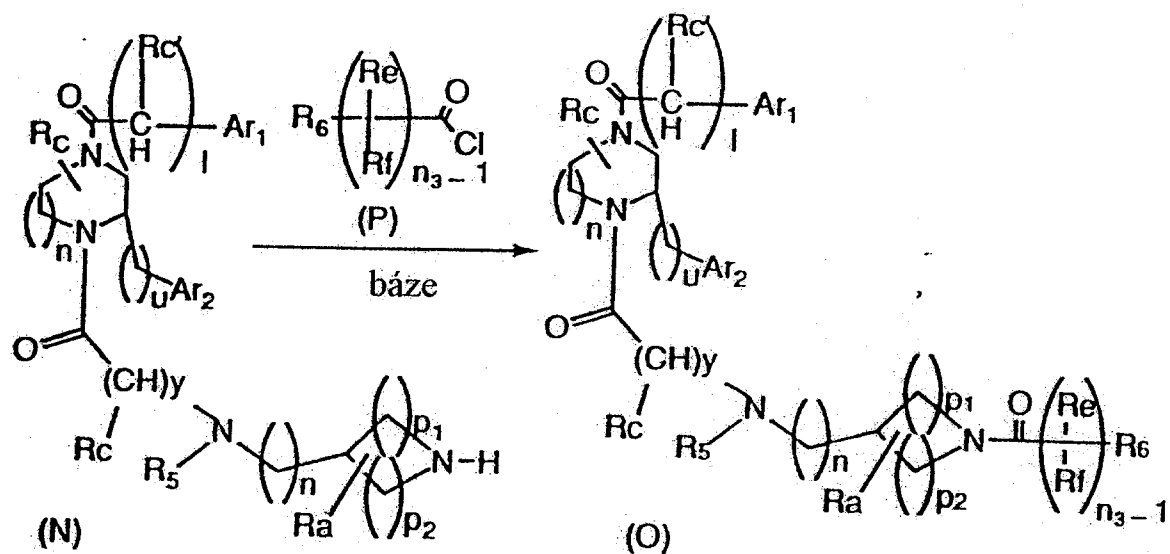
[illegible]

Metoda 6a. Vhodným intermediátem pro některé variace ve skupině Z je látka (K). Ta může být připravena z (XXI) a chráněného aminu (L). Výchozí látkou je v tomto procesu N-BOC chráněný amin (M) který může být převeden na (L) standardními technikami zahrnujícími tvorbu oximu za použití hydroxylamin-hydrochloridu v pyridinu a následnou redukci vodíkem za katalýzy Raneyovým Ni v etanolovém roztoku. Odstraněním chránicí skupiny z (K) za podmínek objasněných dříve vzniká amin (N).

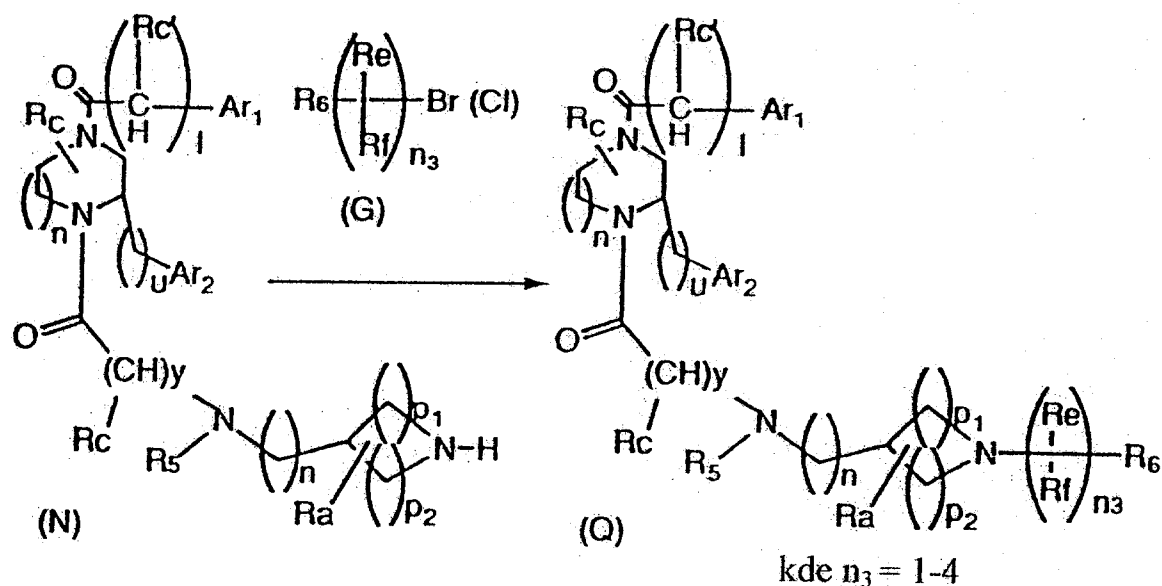


Použití tohoto intermediátu v podmínkách kontrolované acylace má za následek reakci na dusíkovém atomu vázaném v kruhu jejímž produktem je látka se vzorcem (O). Podmínky v zásadě podobné těm, které byly popsány dříve, s použitím ve vodě rozpustného karbodiimidového činidla, mohou být vhodné k použití buď kyselého halogenidu, např. chloridu (P), nebo párovací reakce s karboxylovou kyselinou.

Někdy je výchozí látka (N) připravena jako sůl, například sůl kyseliny chlorovodíkové. V takovém případě je nezbytné přidat organickou terciární bázi, např. Hünigovu bázi, aby vzniknul volný amin.



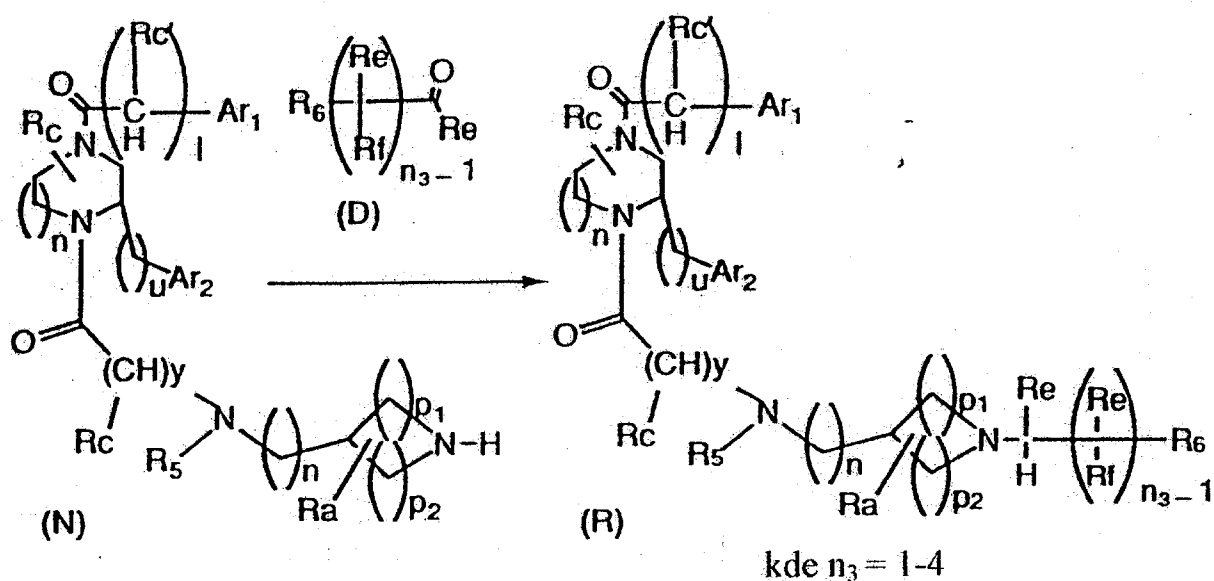
Alkylace (N) může být dokončena reakcí s vhodným halogen obsahujícím činidlem. Výsledkem je např. (Q). Pro tuto konverzi mohou být použity látky jako např. (G).



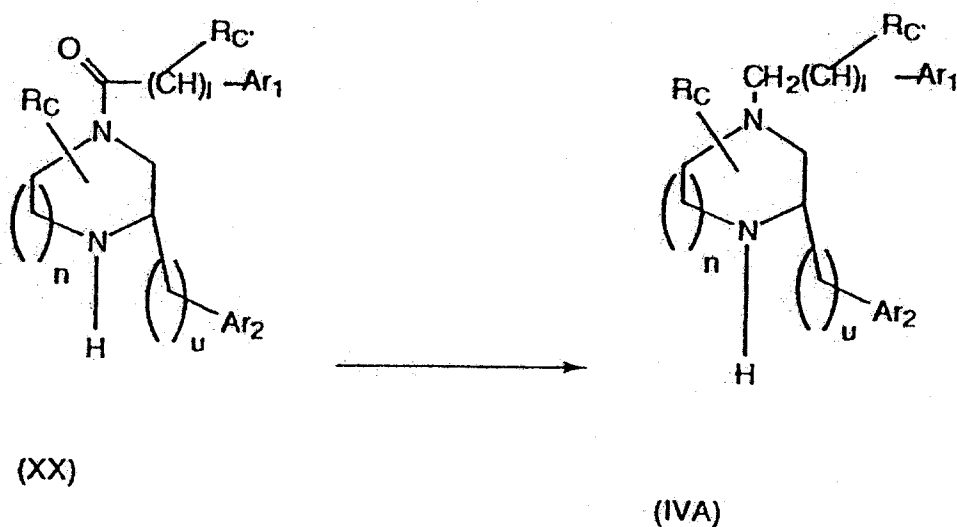
V některých případech může být jedna z $-\text{C}(\text{Re})(\text{Rf})-$ skupin karbonylová skupina s podmínkou že uhlík v karbonylu nemůže být přímo vázán k atomu dusíku, protože takový produkt by byl amidem, jaký byl popsán výše.

V určitých podmínkách, konkrétně takových, kdy alespoň

jedna ze skupin Re a Rf na uhlíkovém atomu, který má být přímo vázán na atom N v kruhu, je H, může proběhnout reduktivní alkylační reakce, tak jak bylo popsáno dříve, jejímž výsledkem je patentovaná látka (R). Činidlo, použité pro tuto konverzi je (D), aldehyd (když $Re = H$), nebo keton.



Metoda 7. Acylované deriváty látek se vzorcem XX z Metody 6 mohou být redukovány na deriváty s nasyceným alkylovým řetězcem (IVA).

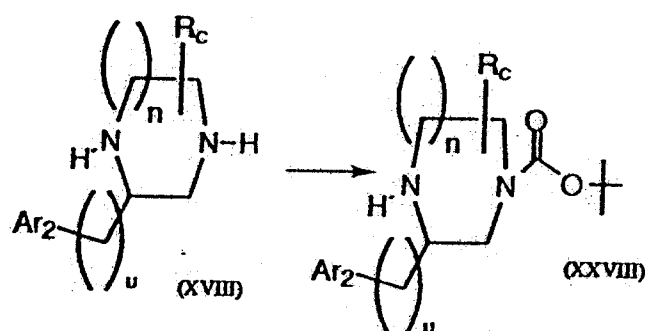


Proces řízení této konverze je stejný, jaký byl popsán v Metodě 6 pro konverzi látek se vzorcem XXII na látky se vzorcem XXIII.

Nejvhodnějším činidlem je boran-metyl sulfidový komplex.

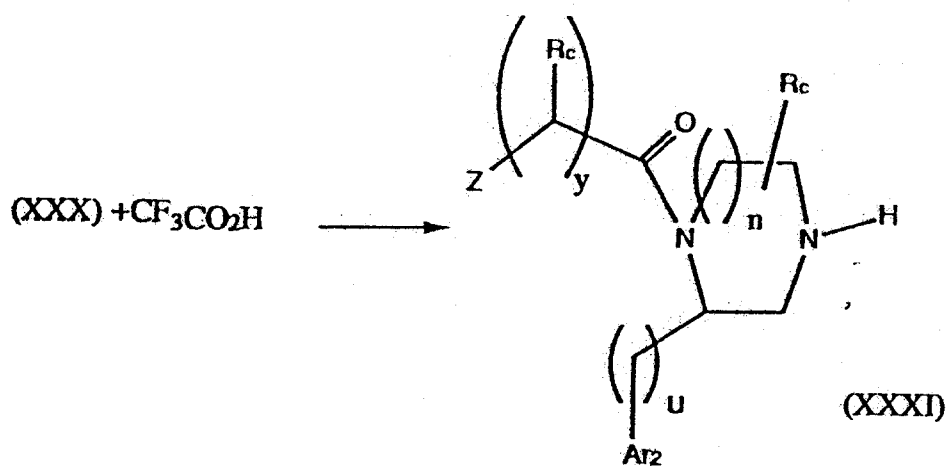
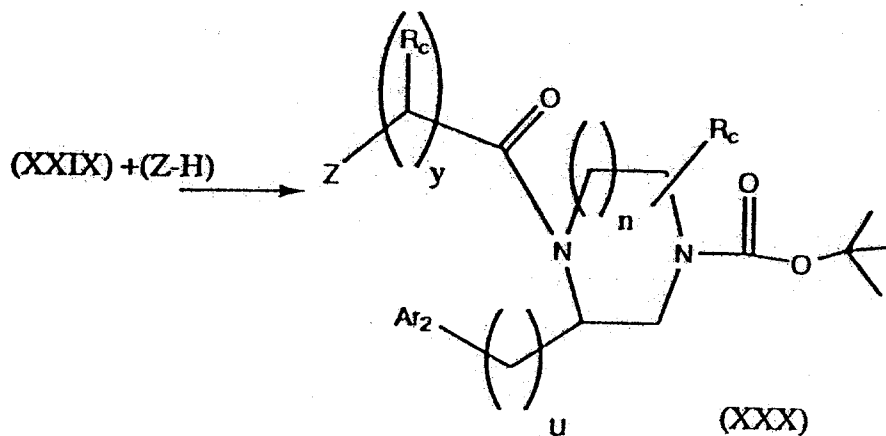
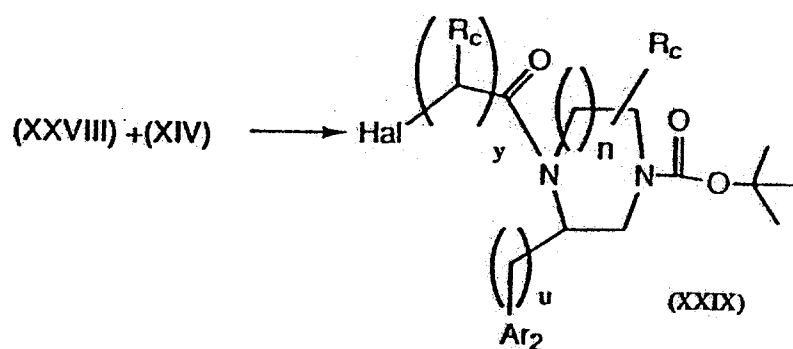
Látka se vzorcem IVA může být konvertována na cílovou sloučeninu (XVI) tak jak bylo popsáno dříve.

Alternativní dráha pro syntézu látek se strukturou (XXII) také vychází z látky (XVIII). Iniciační reakcí s činidlem chránícím aminovou skupinu, např. BOC anhydridem, vzniká N-t-butyloxykarbonylový derivát se vzorcem XXVIII.



Stejně jako předešlá i tato reakce probíhá přednostně na dusíkovém atomu vzdálenějším od Ar_2 skupiny. Reakce tohoto intermediátu s látkou se strukturou (XIV) tak jak je popsána výše vede ke vzniku halogenderivátu (XXIX). Reakcí (XXIX) s Z-H, znovu tak, jak již bylo popsáno, vzniká meziprodukt (XXX) který může být zbaven ochrany za vzniku (XXXI). Vhodnými činidly jsou kyselina trifluoroctová a HCl.

02.03.98

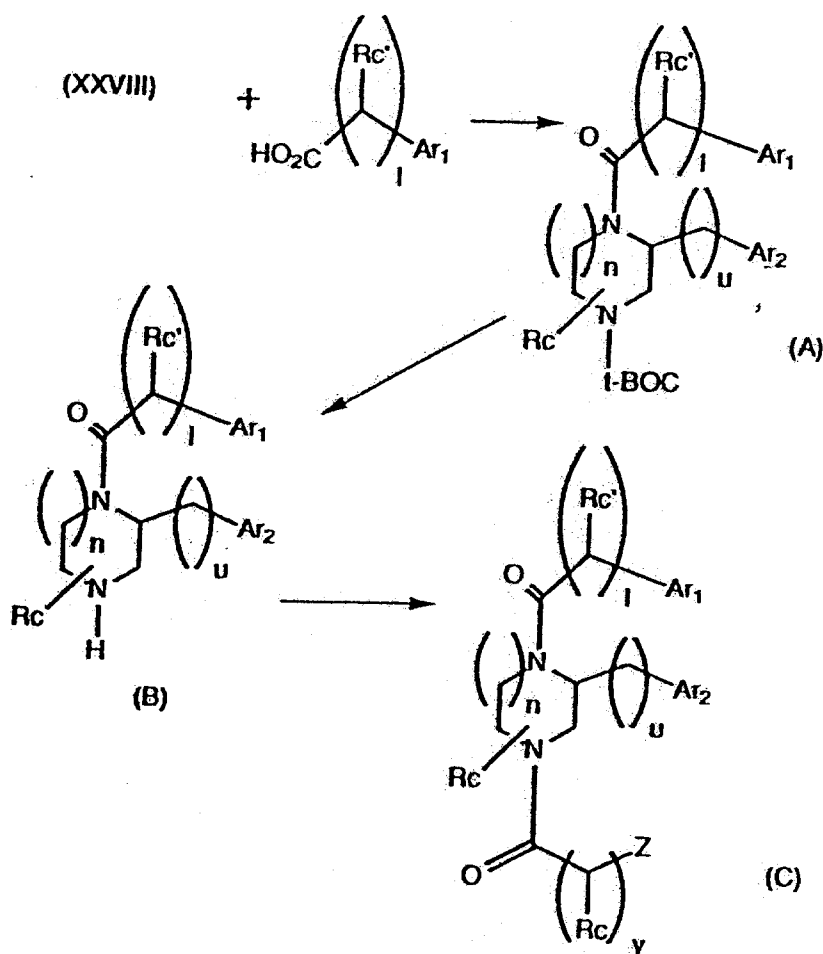




Reakcí (XXXI) s karboxylovou kyselinou v takových podmínkách pro párování, jaké byly dříve popsány, vzniká produkt se vzorcem (XXII).

Metoda 7a. Syntéza patentovaných látek, kde doplňková aromatická skupina Ar_2 , nebo doplňková aromatická skupina Ar_2 a její boční řetězec jsou lokalizovány v kruhu v pozici odlišné od té ve vzorci XXII (t.j. látky se vzorcem (C) níže) může být uskutečněna za použití látek se vzorcem XXVIII z Metody 7 jako výchozích. Párováním látek se vzorcem XXVIII s některou z

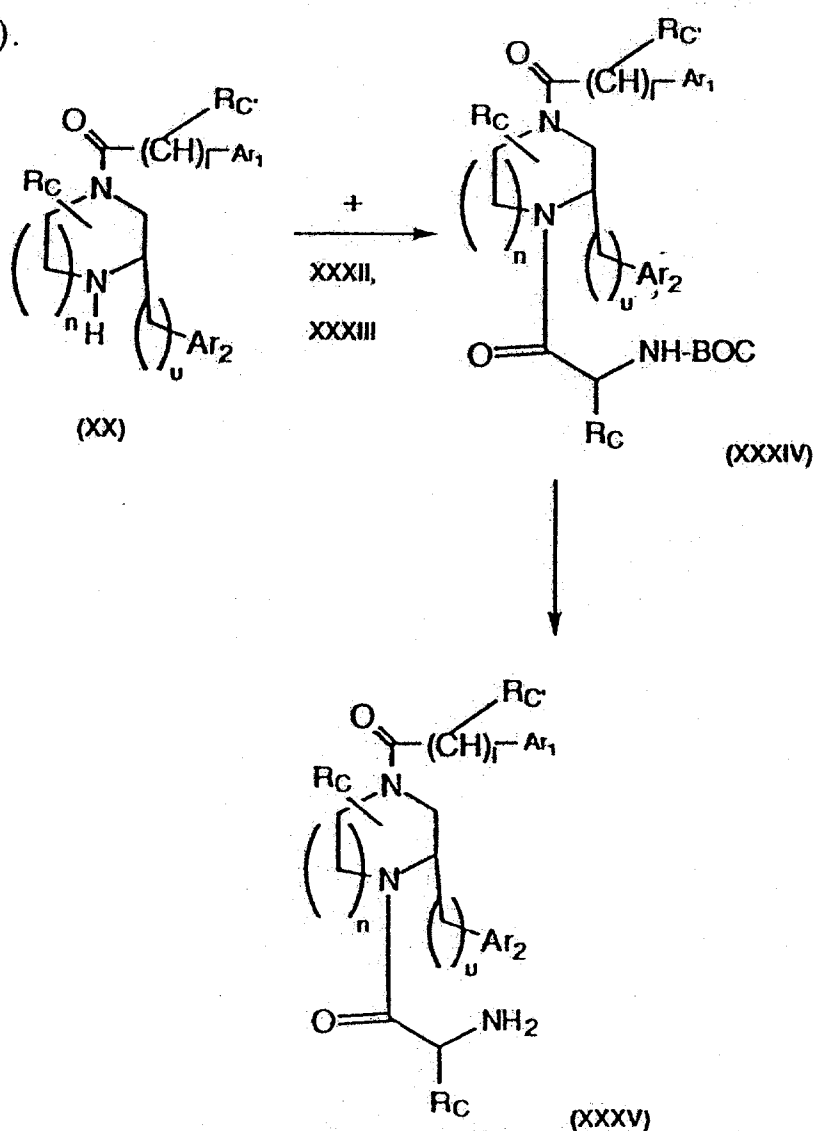
kyselin
$$Ar_1 - \overset{\overset{R_c}{|}}{(CH)_n}CO_2H$$
 za standardních párovacích podmínek, například za použití HOBt, Et_3N a DEC v $CHCl_3$, vzniká meziprodukt (A). Odstraněním t-BOC, nebo dalších chránících skupin za standardních podmínek vzniká volný amin (B). Acylací (B) a následnou reakcí se Z-H, která probíhá tak, jak byla popsána v Metodě 6, nebo konverzí (XX) přes (XXI) až na (XXII) vzniká patentovaná látka (C).



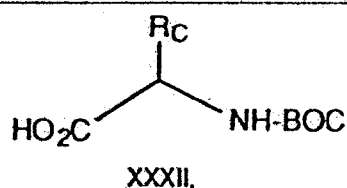
Metoda 8. Metoda pro vložení skupiny Rc do bočního řetězce patentovaných látek vychází z dříve připravené látky (XX). Ta může být párována s vhodně chráněným derivátem aminokyseliny se vzorcem (XXXII) kde je t-BOC skupina použita jako reprezentativní chránicí skupina. Preferováno je použití relativně reaktivního párovacího činidla jakým může být např. BOP-Cl se vzorcem (XXXIII) a reakce probíhá ve standardních párovacích podmínkách které jsou odborníkům dobře známe. Vhodné podmínky zahrnují použití CH_2Cl_2 a/nebo DMF jako rozpouštědla s triethylaminem nebo Hünigovou bází a teploty od 0°C na počátku až do RT. Za obvyklých podmínek je výsledkem chráněný meziprodukt se vzorcem (XXXIV).

V případě látky (XXXIV) ve které je N-chránicí skupinou t-BOC mohou být obvyklé podmínky k odstranění takové skupiny

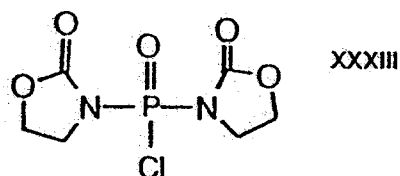
použity k uvolnění aminové funkce. Obvykle jsou postačující různé koncentrace $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ v CH_2Cl_2 . Pro některé substráty bude dostatečný velmi ředěný roztok (t.j. 2N), zatímco v jiných případech bude nezbytný koncentrovanější, až např. neředěná TFA. Navíc mohou být použity a následně odstraněny známými metodami i další N-chránicí skupin. Příkladem může být použití N-Cbz, která může být odstraněna za kyselých, nebo hydrogenolytických podmínek. Výslednou látkou po odstranění ochrany je aminový meziprodukt (XXXV).



a je

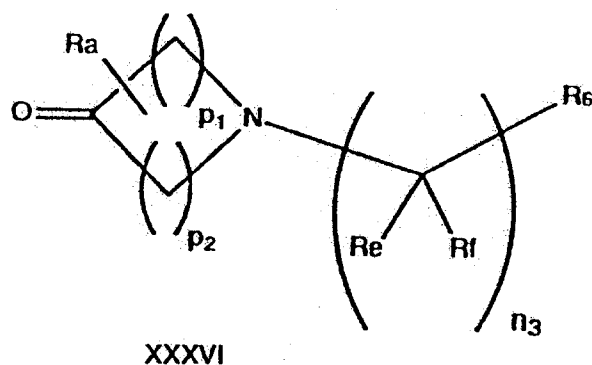


b je

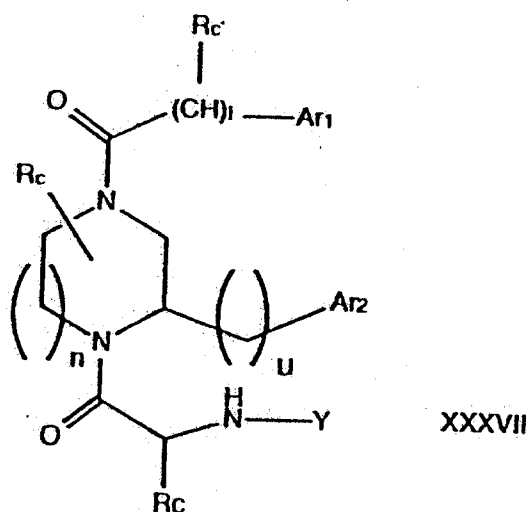


Konverze meziprojektu se vzorcem (XXXV) na patentované látky je pak uskutečněna reduktivní alkylační reakcí.

Z skupina je vložena do molekuly za použití aldehydu nebo ketonu ve kterých je zmíněná skupina přítomna uhlíkovém atomu jež bude připojen k aminoskupině vzorce (XXXV). Příkladem takového intermediátu je látka se vzorcem (XXXVI).



Po reakci se tato skupina stává Z skupinou patentované látky, t.j. „Y-NH“ skupina látek se vzorcem (XXXVII) na následujícím obrázku



je shodná se „Z“ skupinou zobrazenou ve Shrnutí patentu.

Podmínky pro tuto reduktivní aminační reakci jsou známe.

Příkladem může být NaBH_3CN v MeOH s přidavkem několika dílů kyseliny octové. Obecně reakce probíhá přes noc při pokojové teplotě. Produkt je izolován standardními technikami jako je např.

organickým rozpouštědlem, např. CH_2Cl_2 , nebo směsí Et_2OH s CH_2Cl_2 .

Použitím procedur podobných výše popsaným, nebo těch, obecně známých, mohou být vyprodukovány všechny patentované látky se vzorcem I. Například je možné obdržet patentované látky se vzorcem I, kde se R_c jednotka nachází na různých uhlíkových atomech piperazinového kruhu.

In vitro a *in vivo* aktivita látek se vzorcem I může být určena následujícími metodami.

In vitro metoda pro identifikaci NK_1 aktivity

Testované látky jsou hodnoceny podle jejich schopnosti inhibovat aktivitu NK_1 agonistické Substance P na izolovaných vas deferens (chámovodech) morčat. Právě odříznuté vas deferens jsou odebrány samci Hartleyho morčete (230-350g) a suspendovány ve 25 ml tkáňového roztoku s Krebs Hanseleitovým roztokem, zahřátého na 37°C a konstantně vzdušněného 95% O_2 a 5% CO_2 . Tkáně jsou upraveny na velikost 5g a ponechány equilibrovat po dobu 30 minut. Vas deferens jsou poté každých 60s podrobeny stimulaci v elektrickém poli (Grassův S48 stimulátor) při intenzitě, která způsobí kontrakci tkáně z 80% její max. kapacity. Všechny odpovědi jsou izometricky zaznamenány Grassův posuvný převodník (FT03) a Harvardův elektronický zapisovač. Substance P inhibuje kontrakce vas deferens u morčat, indukované stimulací elektrickým polem. V nezávislých studiích byly všechny tkáně

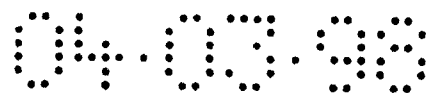
(kontrolní i ošetřené léčivem) vystaveny kumulativním koncentracím Substance P (1×10^{-10} M až 7×10^{-7} M). Jednotlivé logaritmické koncentrace testovaných látek jsou přidány k jednotlivým tkáním a ponechány 30 min equilibrovat před tím, než je generována křivka koncentračně závislých odpovědí Substance P. Každý pokus je proveden nejméně v 5 paralelách. Inhibice Substance P je prokázána pravostranným posunem křivky její koncentrační odpovědi. Tento posun je použit k určení hodnoty pA_2 , která je definována jako záporný dekadický logaritmus molární koncentrace inhibitoru, která by vyžadovala použití dvojnásobného množství agonisty k uskutečnění vybrané odpovědi. Tato hodnota je použita k určení relativní antagonistické potence.

Test NK₂ aktivity na izolované tkáni z průdušnice křečka

Obecná metodologie a charakterizace odpovědi křeččí tracheální tkáně na agonisty neurokininů, což je i případ testu NK₂ aktivity, je popsána v C:A: Maggi, et al., *Eur. J. Pharmacol.* 166 (1989) 435 a v J.L. Ellis, et al., *J. Pharm. Exp. Ther.* 267 (1993) 95.

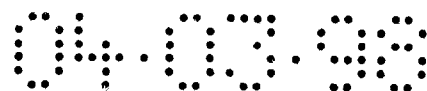
Kontinuální izometrické napětí bylo monitorováno pomocí Grassových FT-03 silových posuvných převodníků připojených k Buxcovu elektronickému předzesilovači a lineárnímu zapisovači Graphtec Linearecorder Model WR 3310.

Samečci křečka Charles River LAK:LVG (SYR), 100-200g živé váhy, byli omráčeni ostrým úderem do hlavy (ztráta korneálního reflexu je zaručena) a usmrcení thoraktomií a



odříznutím srdce. Segmenty cervikální trachey byly při RT převedeny do Krebsova pufru, pH 7,4 vzdušného 95% O₂ - 5% CO₂, a očištěny od adherující tkáně. Segmenty byly rozděleny na dva 3-4 mm dlouhé prstencové segmenty. Tracheální prstence byly suspendovány od převodní fáze a umístěny v 15 ml lázních s vodním pláštěm pomocí nerezových ocelových háků a 6-0 hedvábí. Lázně byly naplněny Krebsovým pufrem, pH 7,4, 37°C kontinuálně vzdušného 95% O₂ - 5% CO₂. Tracheální prstence byly umístěny pod iniciačním napětím 1,0 g a 90 min. equilibrovány se čtyřmi 20 min cykly (1 μM NKA expozice, promytí a návrat do původního stavu). 30 minutová předinkubace s nosičem je následována kumulativním přidáváním zvyšujících se dávek NKA (3 nM - 1 μM v konečné koncentraci, 5 min intervaly mezi jednotlivými dávkami). Konečná NKA odpověď je následována 15 min. promytím a periodou návratu do původního stavu. 30 min. předinkubace s testovanou látkou nebo jejím nosičem je následována kumulativním přidáváním zvyšujících se dávek NKA (3 nM - 10 μM v konečné koncentraci, pokud je to nezbytné, 5 min intervaly mezi jednotlivými dávkami). Po dosažení konečné NKA odpovědi byla tkáň exponována 1mM karchacholem, který zapříčiní maximální tenzi v každé testované tkáni.

Odpovědi tkáně na NKA podnět jsou zaznamenány jako pozitivní posun pera vzhledem k bazální lince a přepočítány na napětí vztažené k hmotnosti porovnáním se standardními hmotnostmi. Odpovědi jsou normalizovány jako % maximálního napětí tkáně. ED₅₀ byly vypočítány pro NKA z kontrolních odpovědí i z odpovědí testovaných tkání a porovnány. Testované látky, pro které poměr dávky agonisty byl ≥ 2 a testovaná



koncentrace $1\mu\text{M}$ (t.j. $\text{pA}_{2\geq} = 6$) byly považovány za aktivní. Pro aktivní látky byla získána další data z odpovědí závislých na dávce a tak mohlo být odhadnuté pA_2 vypočítáno. pA_2 může být vypočítáno buď pomocí odhadu K_j , tak jak to bylo popsáno Furchgottem (kde $\text{pA}_2 = -\text{Log } K_j$, R.F. Furchgott, *Pharm. Rev.* 7 (1995) 183), nebo pomocí Shildovy grafické analýzy (O. Arunlakshana & H.O. Shild, *Br. J. Pharmacol.* 14 (1959) 48), pokud jsou dostupná dostatečná data.

Vliv NK_1 antagonistů na propustnost stěn vlásečnic dýchacích cest indukovanou Substancí P u morčat

Studie proběhla na samcích Hartleyových morčat o váze 400-650 g. Zvířata byla krmena i napájena *ad libitum*. Zvířata byla uspána intraperitoneální injekcí dialuretanu (0,1 g/ml dialylbarbiturové kyseliny, 0,4 g/ml etylmočoviny a 0,4 g/ml uretanu). Trachea byla kanylována těsně pod larynxem a zvířata byla ventilována ($V_T = 4\text{ ml}$, $f = 45\text{ vdechů/min}$) Harvardovým respirátorem. Jugulární žíla byla kanylována pro injekce léčiva. Pro měření propustnosti stěn vlásečnic (AML) byla použita technika barvení Evansovou modří (Danko G. et al., *Pharmacol. Commun.*, 1, 203-209, 1992). Evansova modř (30 mg/kg) byla injikována intravenózně. O 1 min později následovala i.v. injekce Substance P (10 $\mu\text{g/kg}$). O 5 min později byl otevřen thorax a jehlou s tupým koncem byla napíchnuta aorta. Pravá srdeční síň byla chirurgicky orevřena a krev byla vypuzena proudem 100 ml fyziologického roztoku přes cévku v aortě. Plíce a trachea byly vyjmuty jako celek a trachea a bronchy byly osušeny filtračním

papírem a zváženy. Evansova modř byla extrahována inkubací tkáně při 37°C, 18 hod. ve 2 ml formamidu v uzavřených zkumavkách. Absorbance formamidového extraktu byla měřena při λ 620 nm. Množství barvy bylo vypočítáno interpolací ze standardní křivky 0,5-10 $\mu\text{g/ml}$ Evansovy modři ve formamidu. Koncentrace barvy byla vyjádřena jako ng barvy vztažené na mg mokré hmotnosti tkáně. Testované látky byly navázány na cyklodextranovém nosiči a podány i.v. 5 min před Substancí P.

Měření NK₂ aktivity in vivo

Samci Hartleyových morčat (400-500g) krmení a napájení ad lib. byli uspáni intraperitoneální injekcí 0,9 ml/kg dialuretanu (obsahující 0,1 g/ml dialylbarbiturové kyseliny, 0,4 g/ml etylmočoviny a 0,4 g/ml uretanu). Poté byly implantovány kanyly do průdušnice, jícnu a jugulární veny pro usnadnění mechanické respirace, měření esofageálního tlaku a pro dávkování léčiva resp.

Morčata byla umístěna uvnitř celotělového pletysmografu a katétrů byly připojeny na vnější porty ve stěně pletysmografu. Proudění vzduchu bylo měřeno za použití diferenciálního tlakového převodníku (Validyne, Northridge CA, model MP45-1, rozsah ± 2 cm H₂O) který měří tlak na drátěnou mřížku, jež pokrývá jednopalcový otvor ve stěně pletysmografu. Měřený signál je elektricky integrován na signál odpovídající objemu. Transpulmonární tlak byl měřen jako rozdíl tlaků mezi průdušnicí a jícnem za použití diferenciálního tlakového převodníku (Validyne, Northridge CA, model MP45-1, rozsah ± 20 cm H₂O). Signály o objemu, proudění vzduchu a transpulmonárním tlaku byly



průdušnicí a jícnem za použití diferenciálního tlakového převodníku (Validyne, Northridge CA, model MP45-1, rozsah ± 20 cm H₂O). Signály o objemu, proudění vzduchu a transpulmonárním tlaku byly monitorovány pomocí počítače pro plicní analýzu (Buxco Electronics, Sharon, CT, model 6) a byly použity pro odvození plicní rezistence (R_L) a dynamické plicní compliance (C_{Dyn}).

Bronchokonstrikce zapříčiněná NKA

Zvyšující se dávky NKA byly i.v. podávány v polovičních log (0,01-3) intervalech, což umožnilo návrat plicních mechanizmů mezi jednotlivými dávkami na bazální hodnoty. K maximální bronchokonstrikci dochází během 30 s po každé dávce agonisty. Odpověď závislá na dávce byla zastavena v okamžiku, kdy je C_{Dyn} redukována z 80-90% základní hodnoty. Na každém zvířeti byla testována jedna na dávce závislá odpověď na NKA. Testované látky byly navázány na cyklodextranovém nosiči a podávány i.v. 5 min před NKA odpovědí.

Pro každé zvíře byla konstruována křivka NKA odpovědi pomocí vynesení procentuálního růstu R_L , nebo poklesu C_{Dyn} v závislosti na log dávky agonisty. Dávky NKA, které zvýší R_L o 100% (R_L100), nebo sníží C_{Dyn} o 40% bazálních hodnot byly získány pomocí log-lineární interpolace křivek na dávce závislých odpovědí.

Test(y) vazby na neurikininové receptory

Buňky z vaječníku čínského křečka (CHO) byly transfektovány kódující oblastí genu pro lidský neurokinin 1 (NK₁) lidského neurokinin 2 (NK₂) receptoru. Buňky byly kultivovány v Dulbeccovu minimálním základním mediu doplněném 10% fetálního telecího séra, 0,1 mM neesenciálních aminokyselin, 2 mM glutaminu, 100 jednotkami/ml penicilinu a streptomycinu a 0,8 mg/ml G418, při 37°C ve vlhčené atmosféře s 5% CO₂.

Buňky byly vymyty z T-175 kultivačních lahví sterilním roztokem 5 mM EDTA v PBS (fosfátem pufovaný fyziologický roztok). Buňky byly sklizeny centrifugací a promývány RPMI médiem 5 min při 40°C. Pelet byl resuspendován v Tris-HCl (pH 7,4) s 1mM fosforamidonu a 4 mg/ml chymostatinu tak, aby hustota buněk byla 30x10⁶ buněk/ml. Suspenze byla homogenizována v Brinkmanovu Polytronu (nastavení 5) po dobu 30-45 s. Homogenát byl centrifugován 800 x g (5 min, 4°C) pro odstranění nerozbitých buněk a buněčných jader. Supernatant byl centrifugován na Sorvall RC5C při 19 000 rpm (44 x g) (30 min, 4°C). Pelet byl resuspendován, oddělen aliquot pro změření koncentrace proteinu (BCA) a znovu promyt. Výsledný pelet byl uchováván při -80°C.

Pro testování vazby na receptor bylo přidáno 50 µl [³H]-Substance P (9-Sar, 11-Met [02]) (specifická aktivita 41 Ci/mmol) (Dupont-NEN) (0,8 nM pro testování NK₁) nebo [³H]-Neurokinin A (specifická aktivita 114 Ci/mmol) (Zenca) (1 nM pro testování NK₂) do zkumavek obsahujících pufr (50 mM Tris-HCl pH 7,4 s 1 mM MnCl₂ a 0,2% BSA) a buď DMSO nebo testovanou látku.

Vazebná reakce byla odstartována přidáním 100 µl membrán (10-20

μg) obsahujících lidské NK-1 nebo NK-2 receptory. Konečný objem byl 200 μl . Po 40 min při RT byla reakce zastavena rychlou filtrací přes Whatmanův GF/C filtr, který byl předvlhčen 0,3% polyetyleniminem. Filtry byly promyty 2x 3 ml 50 mM Tris-HCl (pH 7,4). Filtry byly vloženy do 6 ml Ready-Safe scintilačního roztoku a signál byl quantifikován na LKB 1219 RackBeta scintilačním počítači. Nespecifické vazby byly determinovány přidáním buď 1 μM CP-99994 (pro NK₁) nebo 1 μM SR-48968 (pro NK₂) (obě látky byly syntetizovány chemickým oddělením Schering-Plough Research Institute). Hodnty IC₅₀ byly určeny z kompetičních vazebných křivek a hodnoty K_i byly určeny podle Chenga a Prusoffa za použití experimentálně určených hodnot 0,8 nM pro NK₁ receptory a 2,4 nM pro NK₂ receptory.

Pro všechny patentované látky je NK₁ vazebná aktivita v rozmezí 0-100% inhibice při 1 μM koncentraci. Pro všechny patentované látky je NK₂ vazebná aktivita v rozmezí 0-100% inhibice při 1 μM koncentraci. Je zjevné, že přestože se NK vazebná aktivita některých patentovaných látek při 1 μM koncentraci blíží 0%, tak u vyšších koncentrací těchto látek předpokládáme vyšší aktivitu inhibice vazby na NK.

K_i látky je taková koncentrace, při které látka způsobí 50% inhibici buď NK₁ nebo NK₂. Pro ty patentované látky, které vykazují vyšší než 50% inhibici NK₁ byly hodnoty K_i pro NK₁ determinovány a pohybují se v rozmezí 0,1 nM - 1 μM .

Pro ty patentované látky, které vykazují vyšší než 50% inhibici NK₂ byly hodnoty K_i pro NK₂ determinovány a pohybují se

v rozmezí 0,1 nM - 1 μ M.

Látky se vzorcem I vykazují NK_1 a NK_2 antagonistickou aktivitu odlišných úrovní, t.j. některé látky vykazují silnější NK_1 antagonistickou aktivitu, ale slabší NK_2 antagonistickou aktivitu a naopak. Některé patentované látky jsou silnými antagonisty obou NK_1 i NK_2 receptorů. Některé látky mohou být i NK_3 antagonisty.

Mnohé látky se vzorcem I obsahují asymetrické centrum a proto existují v enantiomerních formách. V takových případech mohou mít jednotlivé enantiomery odlišnou biologickou aktivitu. Například jeden enantiomer může mít silnější NK_1 aktivitu a slabší NK_2 aktivitu zatímco u druhého je tomu naopak.

Některé látky se vzorcem I byly shledány antagonisty jak NK_1 tak NK_2 receptorů a proto jsou využitelné v léčení stavů způsobených nebo zhoršených zvýšenou aktivitou NK_1 a NK_2 receptorů.

Předkládaný patent se také vztahuje na farmaceutické kompozice obsahující látky se vzorcem I a farmaceuticky přijatelný nosič. Patentované látky mohou být podávány perorálně ve formě kapslí, tablet, prášku, lékových tobolek, suspenze nebo roztoku, injekčně jako roztoky, suspenze nebo prášek pro rozpuštění. Farmaceutické kompozice mohou být připraveny s konvenčními vehikuly a aditivy za použití obecně známých technik. Pojem farmaceuticky vhodné vehikuly a aditiva zahrnuje netoxická a chemicky kompatibilní plnidla, pojidla, desintegranty, pufry, konzervační činidla, antioxidanty, zvlhčovačla, ochucovačla, barvicí látky, emulgační činidla a mnohé další.

Denní dávka látek se vzorcem I pro léčbu astma, kašle, bronchospazmu, zánětlivých onemocnění, migrény, nocicepce a

gastrointestinálních poruch je od 1 mg do asi 20 mg/kg tělesné váhy, nejčastěji však 0,5-15 mg/kg až 0,5-5 mg/kg. Při průměrné tělesné hmotnosti 70 kg tedy činí denní dávka léčiva 1-1500 mg, nejčastěji však 50-100 mg v jedné dávce, nebo rozdělená do 2-4 dávek. Přesné dávkování léčiva je ale vždy určeno ošetřujícím lékařem a je závislé na síle podávaného léčiva, věku, hmotnosti, tělesné kondici a vnímavosti pacienta.

Popsaný patent je dokladován následujícími příklady, jejichž výčet by neměl být chápán jako konečný. Existence analogických struktur a alternativních drah je odborníkům jistě zřejmá.

Příklady provedení vynálezu

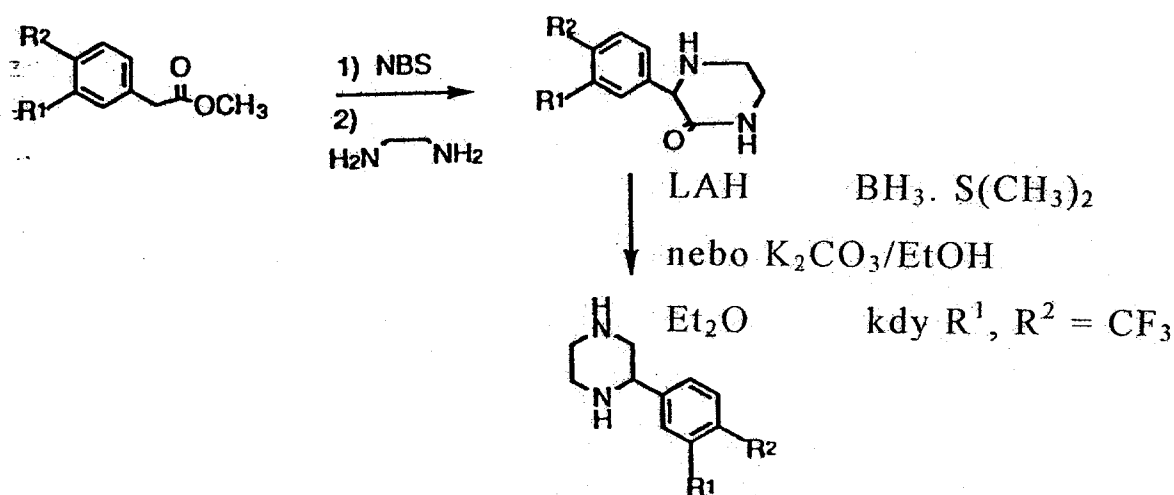
Příklad 1

Příprava 2-(3,4-dichlorofenyl)piperazinu

A. Syntéza racemické směsi

2-(3,4-dichlorofenyl)piperazin byl syntetizován podle metody publikované v J. Med. Chem. 9, 191, 1996.

A. Obecná metoda syntézy 2-aryl-piperazinových derivátů



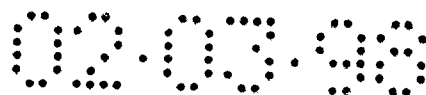
$\text{R}^1 = \text{Cl}, \text{H}$ nebo další substituenty, t.j. $\text{OCH}_3, \text{CF}_3, \text{Br}, \text{I}, \text{F}$, atd.

$\text{R}^2 = \text{Cl}, \text{H}$ nebo další substituenty, t.j. $\text{OCH}_3, \text{CF}_3, \text{Br}, \text{I}, \text{F}$, atd.

B. Rozdělení racemické směsi 2-(3,4-dichlorofenyl)piperazinu

Krok 1.

Roztok 2-(3,4-dichlorofenyl)piperazinu (36,05 g, 0,156 mol) v metanolu (200 ml) byl opracován roztokem obsahujícím dva díly N-acetyl-L-leucinu (54,02 g, 0,312 mol) a zahříván dokud nebyl materiál úplně rozpuštěn. Poté byly přidány 2,2 l EtOAc a směs



byla ponechána v RT přes noc. Rozpustná fáze byla odsáta od vysrážené soli a zakoncentrována ve vakuu. Tato procedura byla zopakována s použitím 37,88 g 2-(3,4-dichlorofenyl)piperazinu (0,164 mol) a 56,68 g N-acetyl-L-leucinu (0,327 mol).

Krok 2.

Zakoncentrované soli z obou rozpustných fází z Kroku 1 byly spojeny a zahřívány v metanolu (550 ml) do úplného rozpuštění všeho materiálu. Poté bylo přidáno 2,75 l EtOAc a směs byla ponechána v RT přes noc. Rozpustná fáze byla odsáta od vysrážené soli a zakoncentrována ve vakuu. Výtěžek tohoto kroku je asi 95 g soli piperazinu (72% ee enantiomeru A).

Krok 3.

Sůl z rozpustné fáze z Kroku 2 byla rozpuštěna v roztoku H₂O (800 ml) a aq. amonia (400 ml) a extrahována CH₂Cl₂ (4x 400 ml). Kombinované organické vrstvy byly vysušeny MgSO₄ a zakoncentrovány. Výsledkem je asi 37 g volné piperazinové báze. Ta byla třikrát rekrystalizována z hexanu (890, 600 a 450 ml) s výtěžkem 16 g piperazinu (> 99,9% ee enantiomeru A).

$$[\alpha]_D^{24,7^\circ\text{C}} = -45,0^\circ \text{ (MeOH)}$$

Krok 4.

Vysrážené soli z Kroku 1 byly spojeny a zahřívány v metanolu (220 ml) až do úplného rozpuštění. Poté byl přidán EtOAc (2,2 l) a roztok byl ponechán přes noc v RT. Rozpustná fáze byla odsáta od precipitované soli vysušena ve vakuu. Výsledkem byly 43 g piperazinové soli (93% ee enantiomeru B).

Krok 5.

12,3 g soli (75% ee enantiomeru B) připravené stejným

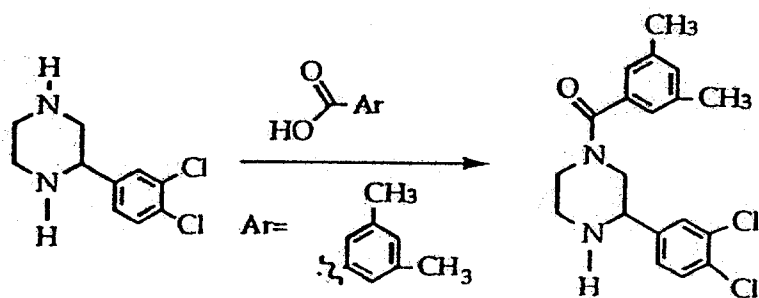
procesem, jako v Kroku 4, bylo rozpuštěno ve 400 ml 0,5 M NaOH a extrahováno CH_2Cl_2 (4x 155 ml). Kombinované organické vrstvy byly vysušeny MgSO_4 a zakoncentrovány. Výsledkem je asi 3,72 g volné piperazinové báze. Ta byla dvakrát rekrystalizována z hexanu (90 a 70 ml) s výtěžkem 2,1 g piperazinu (> 98% ee enantiomeru B).

C. Analytická metoda pro měření enantiomerní čistoty piperazinu.

Enantiomerní čistota piperazinu byla měřena chirální HPLC analýzou di-tert-butoxykarbonyl derivátu piperazinu. Di-tert-butoxykarbonyl derivát piperazinu byl připraven přidáním malého množství vzorku piperazinu (volné báze nebo soli) (~ 2 mg) k di-tert-butyl-dikarbonátu (~ 1 mg) a metanolu (0,5 ml) a zahřátím na 80°C po dobu 1 hod. Pokud byl vzorek piperazinu ve formě soli, bylo přidáno ještě 20 μl triethylaminu. Derivát byl analyzován pomocí HPLC na ChiralPak AD kolně. Elučním činidlem byl 95:5 hexan:isopropyl alkohol.

Příklad 2

Příprava (+,-)-[3,5-dimethylbenzoyl]-3-(3,4-dichlorofenyl)piperazinu

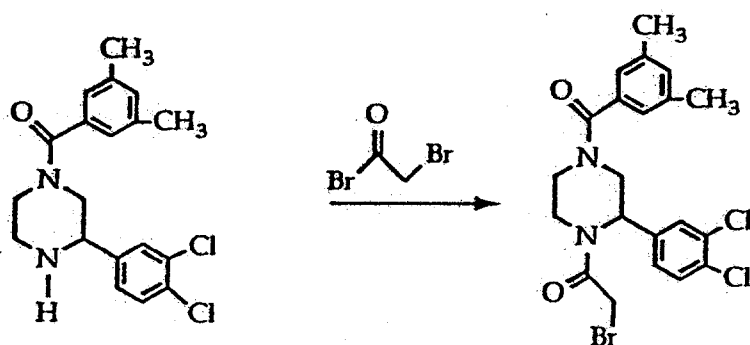


K vychlazenému roztoku (-20°C) CH_2Cl_2 (600 ml) s 2-(3,4-dichlorofenyl)piperazinem (6,934 g, 30 mmol), kyselinou 3,5-

dimetylbenzoovou (4,55 g, 30 mmol) a N-hydroxybenzotriazol monohydrátem (4,05 g, 30 mmol) byl přidán Et₃N (4,2 ml, 30 mmol) a N,N-dimethylaminopropyletylkarbodiimid (DEC) (5,86 g, 30 mmol) v dusíkové atmosféře. Reakce byla 1 hod. chlazená na -20°C a poté přes noc postupně ohřívána až na RT. Reakce probíhala za stálého míchání 22 hodin a poté bylo přidáno 200 ml CH₂Cl₂. Organický roztok byl promyt solankou (3x 150 ml), vysušen pomocí MgSO₄, filtrován a zkoncentrován ve vakuu za vzniku 8,2 g hrubého produktu. Ten byl krystalizován z CH₂Cl₂/Hexanu na světle žlutou pevnou látku (6,3 g, 17,34 mol, 57,8%), t.v. 139-141°C; FAB MS [M+1]⁺³⁵Cl 363,1.

Příklad 3.

Příprava (+,-)-bromoacetyl-2-(3,4-dichlorofenyl)-4-(3,5-dimetylbenzoyl) piperazinu

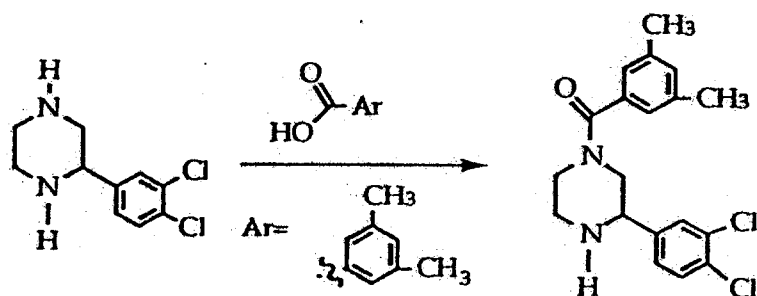


K chladnému roztoku (+,-)-[3,5-dimetylbenzoyl]-3-(3,4-dichlorofenyl) piperazinu (11,5 g, 31,65 mmol) v CH₂Cl₂ (200 ml) při 0°C byla přidána Hünigova báze (4,5 g, 35 mmol) a bromoacetyl bromid (6,4 g, 31,65 mmol). Roztok byl ponechán přes noc za stálého míchání v N₂ atmosféře. Po dokončení reakce byla reakční směs rozředěna 400 ml CH₂Cl₂, promyta solankou, přesušena přes MgSO₄, filtrována a zkoncentrována. Hrubý extrakt

byl purifikován chromatografií na silikagelu, elučním činidlem byl 2% $[\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH} (1:9)]/98\% \text{CH}_2\text{Cl}_2$. Výsledkem je (+,-)-bromoacetyl-2-(3,4-dichlorofenyl)-4-(3,5-dimetylbenzoyl) piperazin ve formě světle žluté pevné látky (7,1 g, 47,3%), t.v. 77-79°C, FAB MS $[\text{M}+1]^{+35}\text{Cl}, ^{79}\text{Br} 482,9, 484,9$.

Příklad 4.

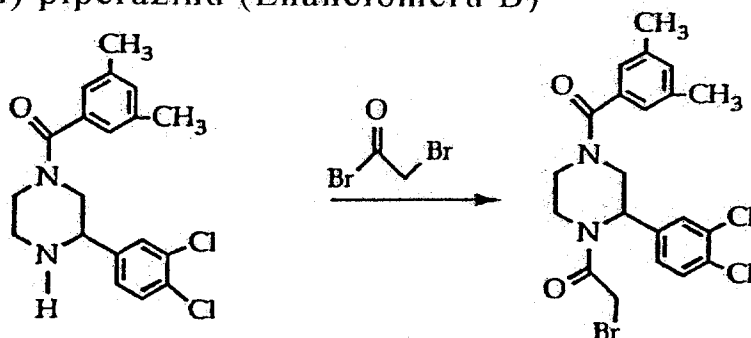
Příprava (+)-[3,5-dimetylbenzoyl]-3-(3,4-dichlorofenyl) piperazinu (Enantiomeru B)



Tato látka byla připravena analogickou metodou k té, popsané v Příkladu 2 za použití (-)-2-(3,4-dichlorofenyl) piperazinu na místo (+,-)-2-(3,4-dichlorofenyl) piperazinu, t.v. 97-100°C; FAB MS $[\text{M}+1]^{+35}\text{Cl} 363,1$;
 $[\alpha]_{\text{D}}^{22,5^\circ\text{C}} = +87,2^\circ (\text{MeOH})$

Příklad 5.

Příprava (-)-bromoacetyl-2-(3,4-dichlorofenyl)-4-(3,5-dimetylbenzoyl) piperazinu (Enantiomeru B)



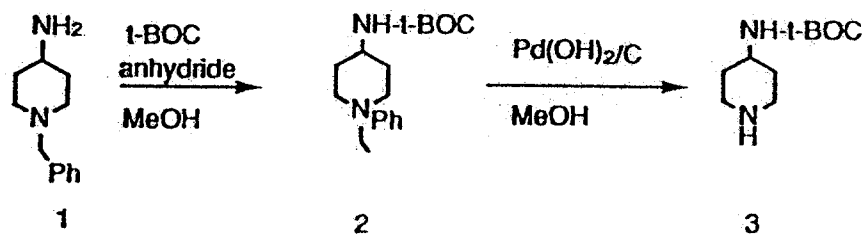
Tato látka byla připravena stejnou metodou jako v Příkladu 3 za použití (+)-[3,5-dimethylbenzoyl]-3-(3,4-dichlorofenyl) piperazinu (Enantiomer B) (Příklad 4) na místo (+,-)-[3,5-dimethylbenzoyl]-3-(3,4-dichlorofenyl) piperazinu, t.v. 68-71°C, FAB MS $[M+1]^{+35}\text{Cl}, ^{79}\text{Br}$ 482,9, 484,8; $[\alpha]_{\text{D}}^{21,9^\circ\text{C}} = -45,6^0$ (MeOH).

Příklad 6.

Příprava (+,-)-2-(3,4-dichlorofenyl)-4-(3,5-dimethylbenzoyl)-1-[[[1-[1-oxo-2-fenyletyl]-4-piperidiny]amino]acetyl] piperazinu

Krok 1.

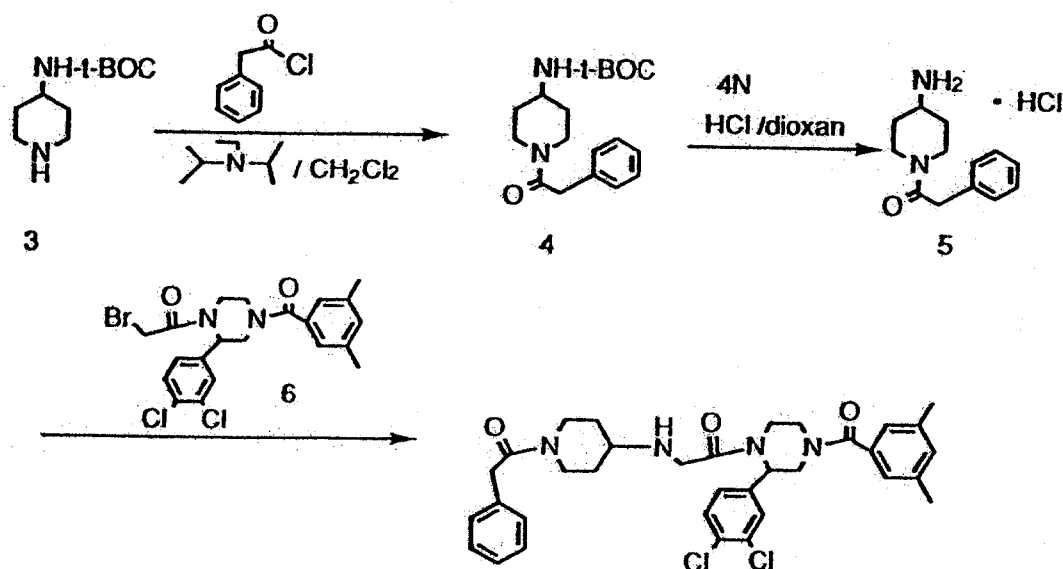
K roztoku 4-amino-benzylpiperidinu (9,5 g, 50 mmol) v metanolu (150 ml) byl při -10°C přidán roztok di-t-butyldikarbonátu (10,9 g, 50 mmol) v metanolu (60 ml). Směs byla postupně přes noc zahřívána až na pokojovou teplotu. Po ukončení reakce bylo odstraněno rozpouštědlo za vzniku pevné bílé látky 2, FAB MS $[M+1]^{+35}\text{Cl}$ 291,3



Krok 2.

K roztoku látky 2 (11,6 g, 40 mmol) v metanolu (140 ml) byl

přidán $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (20% na C) (2,4 g) a hydrogenolýzován při 47 psi. Po ukončení reakce byl katalyzátor odfiltrován, a filtrát odpařen za vzniku pevné bílé látky **3** (8 g, 40 mmol).



Krok 3.

Látka **3** (0,69 g, 3 mmol) byla smíchána s fenylacetyl chloridem (0,46 g, 3 mmol) a Hünigovou bází (0,43 g, 3,3 mol) v 10 ml CH_2Cl_2 při -5°C a roztok byl přes noc pomalu ohříván až na RT. Po ukončení reakce byla směs rozředěna 50 ml CH_2Cl_2 a promyta solankou (3x 30 ml). CH_2Cl_2 vrstva byla vysušena přes MgSO_4 , filtrována a zakoncentrována za vzniku pevné bílé látky **4** (0,81 g).

Krok 4.

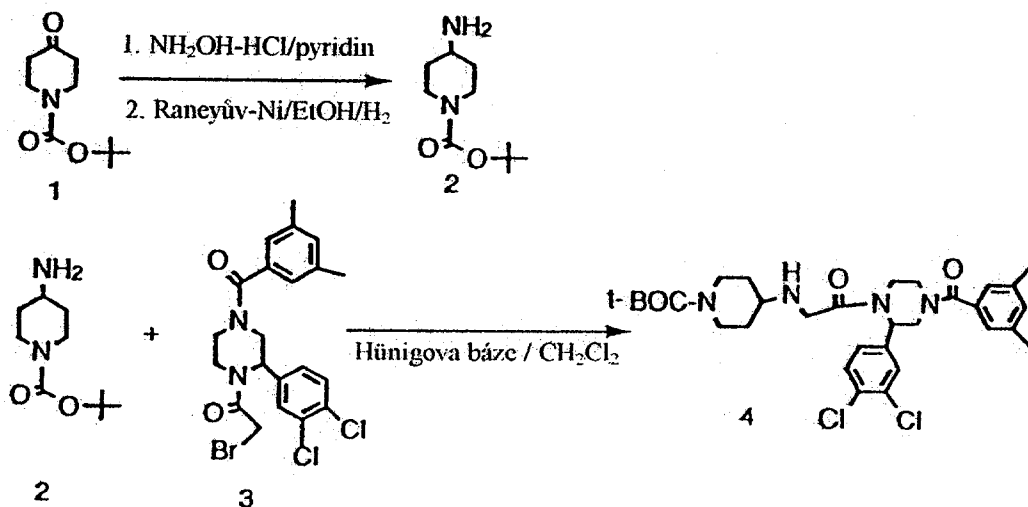
Tato látka byla rozpuštěna v suchém CH_2Cl_2 (3 ml) a opracována 6 ml 4N HCl-dioxanu. Směs byla kontinuálně míchána 2 hod. při RT, poté odpařena za vzniku 4-amino-1-(1-oxo-2-fenylethyl) piperidinu **5** (0,8 g) ve formě pevné bílé soli HCl. FAB MS $[\text{M}+1]^+ 219$.

Krok 5.

K roztoku látky **5** (0,31 g, 1,2 mmol) v CH_2Cl_2 (10 ml) byla přidána Hünigova báze (0,62 g, 4,8 mmol) a následně i látka **6** (0,3 g, 0,6 mmol) (připravena v Příkladu 3). Směs byla míchána 5 dnů při RT v N_2 atmosféře. Po ukončení reakce byla směs rozředěna 50 ml CH_2Cl_2 a promyta solankou (2x 30 ml), vysušena přes MgSO_4 , filtrována a zakoncentrována za vzniku hnědé gumovité látky (0,56 g). Tato látka byla purifikována chromatografií na silikagelu (60 g), elučním činidlem byl 5% $[\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH} (1:9)]/95\% \text{CH}_2\text{Cl}_2$. Výtěžek purifikace byl 75%, výsledkem byla bílá pevná látka (0,28 g, 0,45 mmol), FAB MS $[\text{M}+1]^+ {}^{35}\text{Cl}$ 621,1; t.v. 87-89°C.

Příklad 7

Příprava (+,-)-1,1-dimetyl-4-[[2-[2-(3,4-dichlorofenyl)-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-1-piperazinyl]-2-oxoethyl]amino]-1-piperidinkarboxylátu.



K roztoku N-t-butoxykarbonyl-4-piperidonu **1** (15 g, 73 mmol) v pyridinu (50 ml) byl přidán hydroxylamin • HCl (5,23 g, 75,3 mmol). Směs byla zahřívána v olejové lázni na 65°C po dobu 1 hod. Po zchlazení byl za sníženého tlaku odstraněn pyridin a zbytek byl přes noc vysušen ve vysokém vakuu na pevnou látku. K této látce bylo přidáno 100 ml H₂O a směs byla sonikována. Precipitát byl filtrován, promyt vodou. Vysušením ve vysokém vakuu vznikl oximový derivát látky **1** (10,5 g, 65%), FAB MS [M+1]⁺ 215,3. Oximový derivát (10 g, 46,67 mmol) byl rozpuštěn v absolutním EtOH (100 ml) a dále byl přidán Raneyův Ni (29 g, promyt abs. EtOH). Směs byla hydrogenována v Parrově třepačce přes noc při 50 psi. Po ukončení reakce byl Raneyův Ni odfiltrován (pozor na nebezpečí vznícení) a filtrát byl zkoncentrován na olejovitou látku **2** (9,2 g, 46 mmol, výtěžek 98%), která po vysušení ve vysokém vakuu tuhne. FAB MS [M+1]⁺ 201,3.

K roztoku bromoacetylovaného derivátu **3** (3,0 g, 6,2 mmol) připraveného jako v Příkladu 3 v 62 ml CH₂Cl₂ při -10°C byly přidány Hünigova báze (1,2 ml, 6,82 mmol) a látka **2** (2,48 g, 12,39 mmol). Roztok byl přes noc postupně zahříván až na pokojovou teplotu. Po ukončení reakce bylo přidáno 300 ml CH₂Cl₂ a směs byla promyta solankou (3x 100 ml), vysušena přes MgSO₄ a přefiltrována. Filtrát byl odpařen do sucha za vzniku světle žluté pevné látky, která byla purifikována chromatografií na silikagelu (200 g) se 71% výtěžkem. Elučním činidlem byl 5% [NH₄OH/MeOH (1:9)]/ CH₂Cl₂. Výsledkem je pevná bílá titulní látka **4** (2,66 g, 4,4 mmol), t.v. 78-81°C; FAB MS [M+1]⁺ ³⁵Cl 603,1; vyp. pro C₃₁H₄₀N₄O₄Cl₂, C, 61,69; H, 6,68; N, 9,28; Cl,

11,74. Nalezeno: C, 61,33; H, 6,94; N, 9,17; Cl, 11,27.

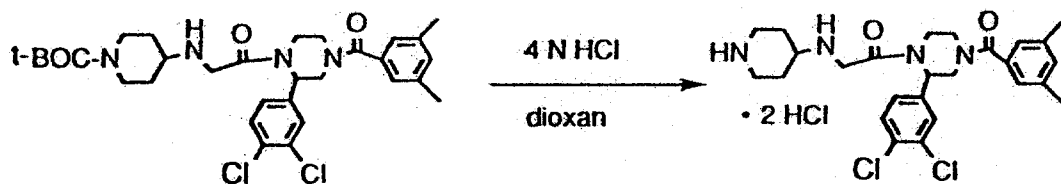
Příklad 8

Příprava (-)-1,1-dimetyl 4-[[2-[2-(3,4-dichlorofenyl)-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-1-piperaziny]-2-oxoetyl]amino]-1-piperidinkarboxylátu (Enantiomeru B)

Pomocí metod analogických těm popsaným v Příkladu 7 za použití chirální bromoacetylované látky (připravené v Příkladu 5), byla připravena titulní sloučenina ve formě pevné bílé látky, t.v. 72-75°C, FAB MS $[M+1]^+ ^{35}\text{Cl}$ 603,2; $[\alpha]_D^{22^\circ\text{C}} = -32,8^\circ$ (MeOH).

Příklad 9.

Příprava (+,-)-2-(3,4-dichlorofenyl)-4-[3,5-dimethylbenzoyl]-1-[(4-piperidinylamino)acetyl] piperazinu, dihydrochloridu.



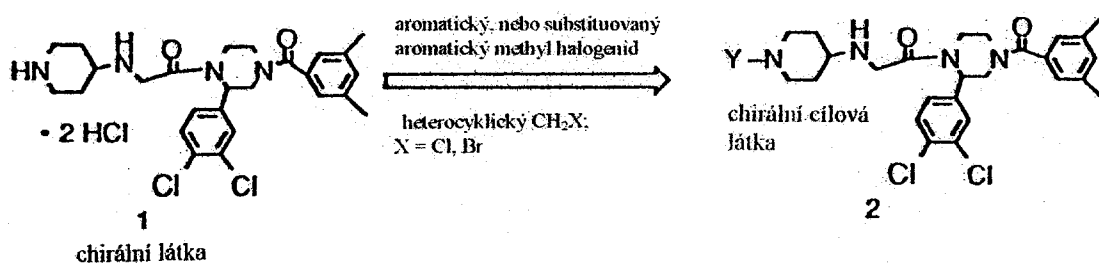
K roztoku (+,-)-1,1-dimetyl-4-[[2-[2-(3,4-dichlorofenyl)-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-1-piperaziny]-2-oxoetyl]amino]-1-piperidinkarboxylátu (Příklad 7) (2,5 g, 4,14 mmol) ve 20 ml CH_2Cl_2 při 0°C byl přidán 4N HCl-dioxan (10,35 ml, 41,4 mmol). Směs byla míchána 1 hod při 0°C a poté byla během 3 hod postupně zahřáta až na RT. Po ukončení reakce byl nadbytek HCl a rozpouštědla odpařen za vzniku bledě žluté pevné látky, která byla použita bez další purifikace. FAB MS $[M+1]^+ ^{35}\text{Cl}$ 503,1.

Příklad 10.

Příprava (-)-2-(3,4-dichlorofenyl)-4-[3,5-dimethylbenzoyl]-1-[(4-piperidiny-l-amino)acetyl] piperazinu, dihydrochloridu (Enantiomeru B).

Za použití metody analogické té, popsané v Příkladu 9 a za použití chirálního materiálu obdrženého v Příkladu 8 byla připravena titulní sloučenina jako bledě žlutá pevná látka, FAB MS $[M+1]^+ ^{35}\text{Cl}$ 503,2; $[\alpha]_D^{22,1^\circ\text{C}} = -38^0$ (MeOH).

Příklad 11.

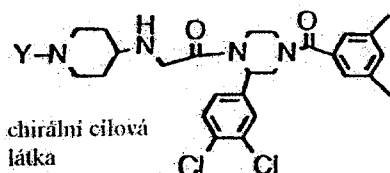


Série Y derivátů (-)-2-(3,4-dichlorofenyl)-4-[3,5-dimethylbenzoyl]-1-[(4-piperidiny-l-amino)acetyl] piperazinu, dihydrochloridu (Enantiomeru B) byla připravena paralelní syntézou.

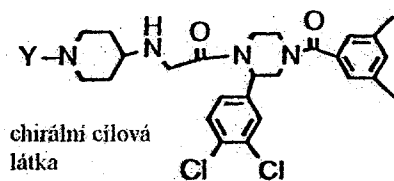
K suspenzi látky 1 získané v Příkladu 10 (1,05 g, 1,822 mmol) v CH_2Cl_2 (40 ml) byla přidána Hünigova báze (1,0 ml, 5,74 mmol). Směs byla rozpuštěna sonikací. Tento roztok byl rozdělen na 20 částí a převeden do 20 zkumavek. Každá zkumavka obsahovala 2-(3,4-dichlorofenyl)-4-[3,5-dimethylbenzoyl]-1-[(4-piperidiny-l-amino)acetyl] piperazin, dihydrochlorid (Enantiomer B) (0,091 mmol), Hünigovu bázi (0,287 mmol) a CH_2Cl_2 (2 ml). Do každé zkumavky byl zvlášť přidána 0,1 mmol aromatického nebo substituovaného aromatického methyl chloridu nebo bromidu nebo

heterocyklického halogenidu. Po ukončení reakce byla směs rozředěna 5 ml CH_2Cl_2 , promyta solankou (3x 2 ml), vysušena (MgSO_4), filtrována a odpařena do sucha.

Takto připravené látky 2 následují.



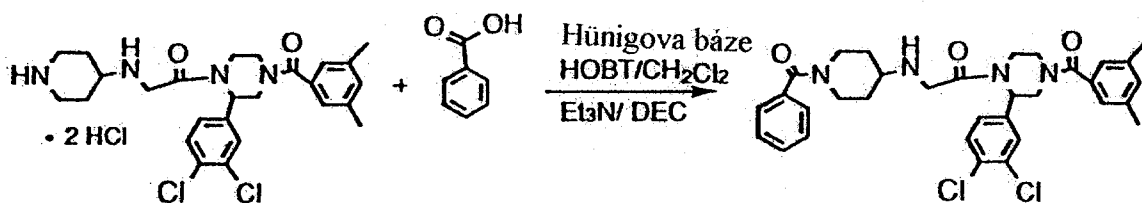
Y	FAB MS [M+1] ⁺ ³⁵ Cl	Y	FAB MS [M+1] ⁺ ³⁵ Cl
	638.2		594.2
	651.2		594.2
	650.2		612.2
	671.2		633.2
	618.1		601.1
	637.2		662.0
	636.2		651.1
	677.2		633.1
	673.9		663
	644.2		



Y	FAB MS [M+1] ⁺ ³⁵ Cl	Y	FAB MS [M+1] ⁺ ³⁵ Cl
	651.1		680.1
	693.1		641.1
	667.1		585.1
	688.1		679.1

Příklad 12.

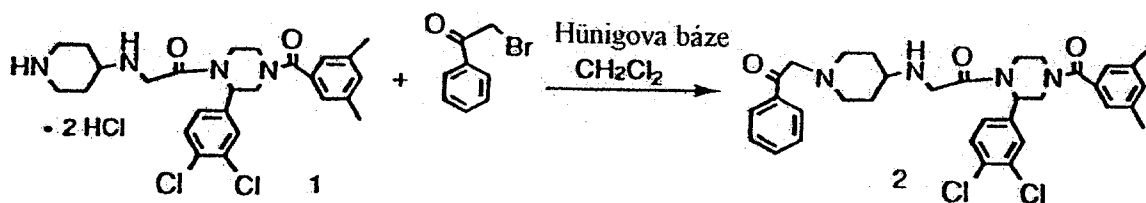
Příprava (+,-)-1-benzoyl-4-[[2-[2-(3,4-dichlorofenyl)-4-(3,5-dimethylbenzoyl)-1-piperazinyl]-2-oxoethyl]amin]piperidinu



K roztoku látky obdržené v Příkladu 9 (0,23 g, 0,4 mmol) v 5 ml CH_2Cl_2 byla přidána Hünigova báze (0,13 g, 1 mmol). Poté byly přidány kyselina benzoová (49 mg, 0,4 mmol), HOBT (54 mg, 0,4 mmol), Et_3N (40 mg, 0,4 mmol) a DEC (77 mg, 0,4 mmol) při 0°C . Roztok byl přes noc za stálého míchání postupně zahříván na pokojovou teplotu. Po ukončení reakce byl roztok rozředěn 50 ml CH_2Cl_2 a promyt nasyceným roztokem NaHCO_3 (2x 30 ml) a solankou (3x 20 ml). Organická vrstva byla vusušena (MgSO_4), filtrována a zakoncentrována za vzniku olejovité látky. Produkt byl dále purifikován chromatografií na silikagelu (50 g), eluován 5% $[\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH} (1:9)]/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, za vzniku titulní sloučeniny ve formě pevné bílé látky (0,18 g), t.v. $94-96^\circ\text{C}$; FAB MS $[\text{M}+1]^+ {}^{35}\text{Cl}$ 607,3.

Příklad 13.

Příprava (+,-)-2-(3,4-dichlorofenyl)-4-(3,5-dimethylbenzoyl)-1-[[[1-(2-oxo-2-fenyletyl)-4-piperidinyl]amino]acetyl]piperazinu

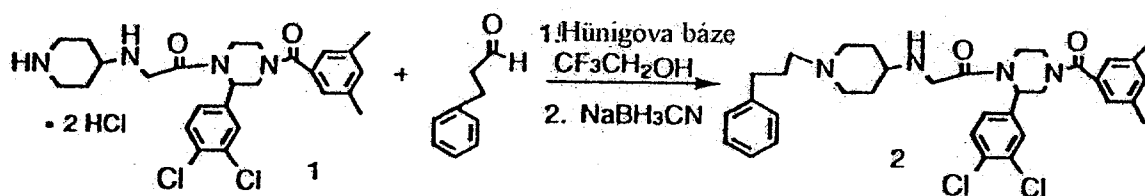


K roztoku látky 1 připravené podle Příkladu 9 (0,23 g, 0,4 mmol) v CH_2Cl_2 (5 ml) byly při RT přidány Hünigova báze (0,21 g,

1.6 mmol) a fenylacetyl bromid (80 mg, 0.4 mmol). Směs byla míchána přes noc při RT pod dusíkovou atmosférou. Po ukončení reakce byl produkt zpracován a purifikován s použitím metod popsanych v příkladu 7 za vzniku titulní sloučeniny **2** jako pevné látky, t.v. 69-71°C, FAB MS $[M+1]^+^{35} \text{Cl}$ 621.3.

Příklad 14.

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

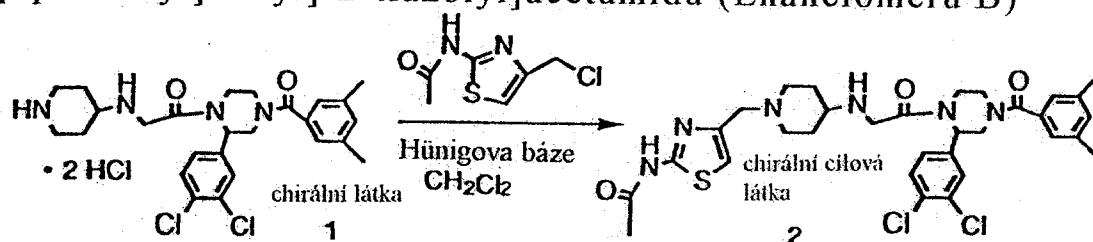


K roztoku látky **1** získané podle Příkladu 9 (0,4 g, 0,7 mmol) in $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (5 ml) byla při 0°C přidána Hünigova báze (0,21 g, 1,6 mmol). Po promíchání 10 min při 0°C byl přidán hydrocinamaldehyd (94 mg, 0,7 mmol). Směs byla míchána dalších 2,5 hod při 0°C a poté byl přidán NaBH_3CN (100 mg, 1,6 mmol). Poté byla směs promíchána při 0°C a postupně přes noc zahřívána až na RT. Po ukončení reakce byl produkt zpracován a purifikován metodami použitými v Příkladu 7 za vzniku pevné bílé látky (+,-)-2-(3,4-dichlorofenyl)-4-(3,5-dimethylbenzoyl)-1-[[[1-(3-fenylpropyl)-4-piperidiny]amino]acetyl]piperazinu, t.v. 52-54°C, FAB MS $[M+1]^+^{35} \text{Cl}$ 621.3.

Příklad 15.

Příprava (-)-N-[4-[[4-[[2-[2-(3,4-dichlorofenyl)-4-(3,5-

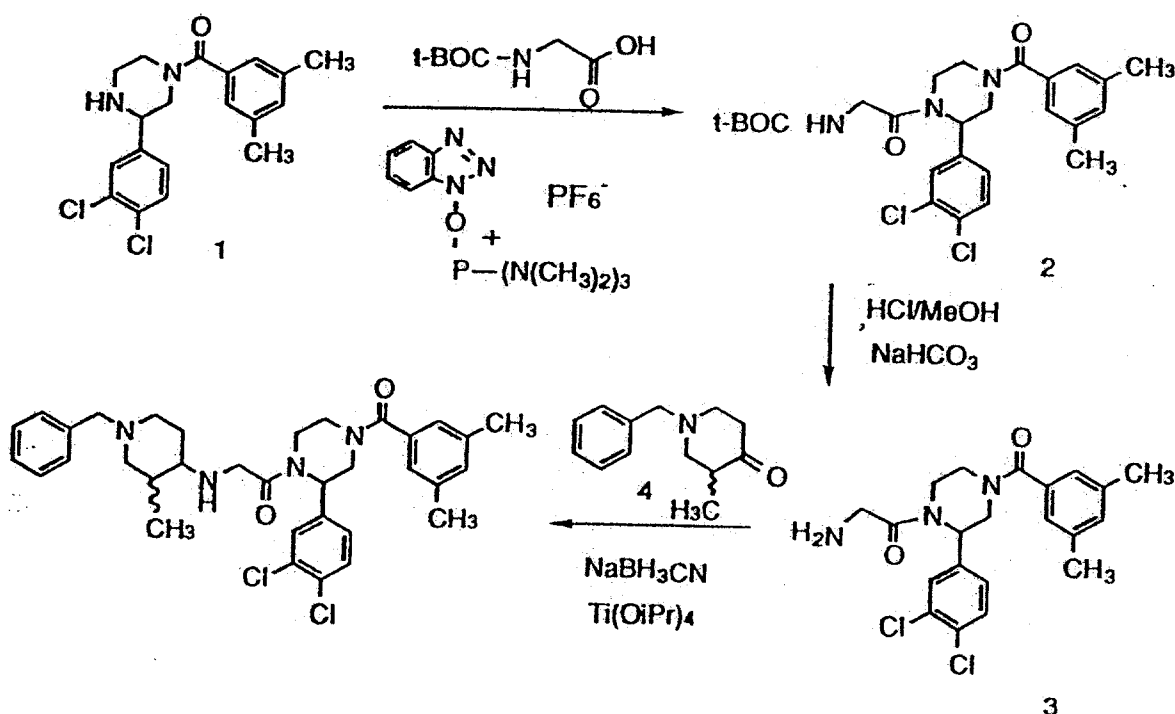
dimethylbenzoyl)-1-piperazinyl]-2-oxoethyl]amino]-1-piperidinyl]metyl]-2-tiazolyl]acetamidu (Enantiomeru B)



Metodou analogickou té, popsané v Příkladu 13 za použití chirálního meziprojektu 1 připraveného podle Příkladu 10 a 2-acetamido-4-(chlorometyl)-tiazolu v přítomnosti Hünigovy báze v CH_2Cl_2 a po purifikaci chromatografií na silikagelu byla získána titulní sloučenina 2 ve formě pevné bílé látky, t.v. $104-107^\circ\text{C}$, HRMS vypočtená pro $[\text{M}+\text{H}^+]^{(2\times 35)}\text{Cl}$ $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{N}_6\text{SO}_3\text{Cl}_2$ je 657.2181; nalezená 657.2172; $[\alpha]_{\text{D}}^{24,1^\circ\text{C}} = -40,1^0$ (MeOH).

Příklad 16.

Příprava (+,-)-2-(3,4-dichlorofenyl)-4-[3,5-dimethylbenzoyl]-1-[[[3-metyl-1-(fenylmetyl)-4-piperidinyl]amino]acetyl]piperazinu (diastereomerů A a B).



Krok 1.

K roztoku BOC glycinu (0,979 g, 5,59 mmol) a Et_3N (0,85 ml, 6,1 mmol) v CH_2Cl_2 (10 ml) byl přidán BOP (benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)fosfonium hexafluorofosfát) (2,46 g, 5,57 mmol). Po promíchání (15 min) byl přidán (+,-)-(3,5-dimethylbenzoyl)-3-(3,4-dichlorofenyl)piperazin (1,83 g, 5,03 mmol) (připravený podle Příkladu 2). Po 5 hodinách byla reakční směs přidána ke 100 ml 0,2N HCl a extrahována CH_2Cl_2 (3x 60 ml). Spojené organické fáze byly promyty solankou, přesušeny MgSO_4 a zakoncentrovány. Hrubý produkt byl purifikován chromatografií na silikagelu a eluován 50:1 až 30:1 CH_2Cl_2 -MeOH. Výsledkem je vznik 2,15 g látky 2 (výše) ve formě bílé pěny (4,1 mmol, 82%).

Krok 2.

Látka 2 (1,32 g, 2,5 mmol) byla opracována 15 ml MeOH nasycenou HCl 2,5 hod. a zakoncentrována. Vzniklý prášek byl rozpuštěn v CH_2Cl_2 , promyt nasyceným NaHCO_3 , přesušen MgSO_4 a zakoncentrován za vzniku látky 3 ve formě volné báze.

Krok 3.

K -78°C chladnému roztoku LDA (10,79 mmol) v THF (30 ml) byl přidán 1-benzyl-4-piperidon (2,0 ml, 10,8 mmol). Reakční směs byla zahřáta na 0°C po dobu 20 min a znovu ochlazena na -78°C . K roztoku enolátu, který byl míchán 2 hod. při 0°C a potom zahříván přes noc až na RT, byl přidán metyl jodid (0,67 ml, 10,8 mmol). Reakční směs byla poté prudce zchlazena nasyceným NH_4Cl a zakoncentrována. Produkt byl purifikován chromatografií

na silikagelu a eluován 1:1 hexanem-EtOAc za vzniku 1-benzyl-3-metyl-4-piperidonu 4ve formě žlutého oleje (0,65 g, 30%).

Krok 4.

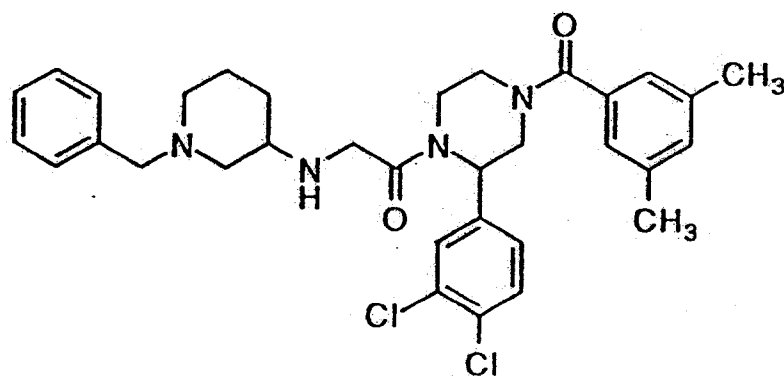
Směs ketonu 4 z kroku 3 (70 mg, 0,13 mmol) a látky 3 (34 mg, 0,17 mmol) byla míchána v isopropoxidu titanu (45 mg, 0,16 mmol) 1,5 hod. Do směsi byl přidán 1 ml etanolu a NaCNBH₃ (5,4 mg, 8,6 mmol) a směs byla míchána přes noc. Reakční směs byla přefiltrována a promyta EtOAc. Filtrát byl promyt H₂O a solankou, přesušen MgSO₄ a zakoncentrován. Výsledná látka byla přečištěna chromatografií na silikagelu a eluována 5% NH₃ nasyceným MeOH v CH₂Cl₂ za vzniku obou čistých diastereomerů.

Diastereomer A (15 mg) HRMS (FAB, M+H⁺): m/e vypočtená pro [C₃₄H₄₁N₄Cl₂O₂]⁺ je 607,2607, skutečná hodnota je 607,2603.

Diastereomer B (17 mg) HRMS (FAB, M+H⁺): m/e vypočtená pro [C₃₄H₄₁N₄Cl₂O₂]⁺ je 607,2607, skutečná hodnota je 607,2597.

Příklad 17.

Příprava 2-(3,4-dichlorofenyl)-4-[3,5-dimetylbenzoyl]-1-[[[1-(fenylmetyl)-3-piperidiny]amino]acetyl]piperazinu, diastereomerů

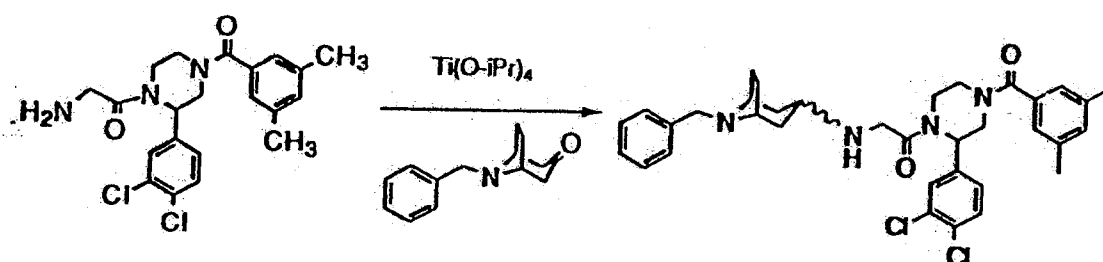


Za použití procedury, analogické metodě popsané v Příkladu 16 kroku 4 a s použitím 3-benzyl piperidinu na místo 1-benzyl-3-metyl-4-piperidonu byla připravena titulní sloučenina ve formě

pevné pěny. HRMS (FAB, $M+H^+$): m/e vypočtená pro $[C_{33}H_{39}N_4Cl_2O_2]^+$ je 593,2450, experimentálně stanovená hodnota je 593,2458.

Příklad 18

Příprava 2-(3,4-dichlorofenyl)-4-(3,5-dimethylbenzoyl)-1-[[[8-(fenylmetyl)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]amino]acetyl]piperazinu

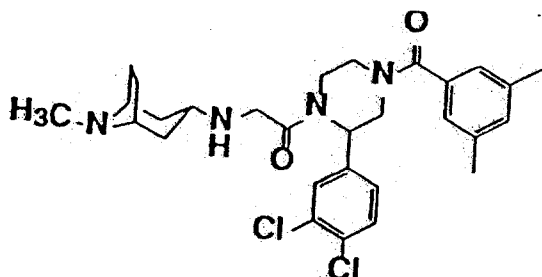


látka 3
z Příkladu 16

Metodou, analogickou té, popsané v Příkladu 16 byla zkombinována látka 3 (185 mg, 0,44 mmol), jeden z produktů Příkladu 16, s 8-benzyl-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-onem (97 mg, 0,45 mmol) a $Ti(O-iPr)_4$ (105 ml, 0,5 mmol) a směs byla míchána 1 hod. H husté reakční směsi byl přidán $NaBH_3CN$ (59,5 mg, 0,95 mmol) a směs byla míchána přes noc. Poté byl k reakční směsi přidán 1 ml H_2O a směs byla filtrována. Filtrát byl promyt EtOH, zakoncentrován a purifikován chromatografií na silikagelu. Produkt byl eluován CH_2Cl_2 -MeOH- NH_3 v poměrech 30:1:0,1 až 15:1:0,1 za vzniku titulní látky ve formě bílé pěny. HRMS (FAB, $M+H^+$): m/e vypočtená pro $[C_{35}H_{41}Cl_2 N_4O_2]^+$ je 619,2607, experimentálně stanovená potom 619,2594.

Příklad 19

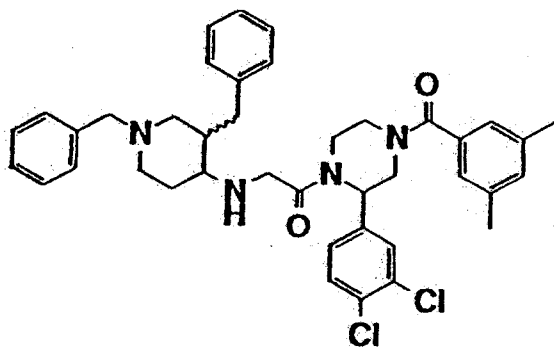
Příprava 2-(3,4-dichlorofenyl)-4-(3,5-dimetylbenzoyl)-1-[[[8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]amino]acetyl]piperazinu (Enantiomeru B).



Tato látka byla připravena procedurou analogickou té v Příkladu 16, jen v kroku 1 byl použit (+)-[3,5-dimetylbenzoyl]-3-(3,4-dichlorofenyl)piperazin (Enantiomer B) a místo 1-benzyl-3-metyl-4-piperidonu byl použit tropinon. HRMS (FAB, $M+H^+$): m/e vypočtená pro $[C_{29}H_{37}Cl_2 N_4 O_2]^+$ je 543,2294, experimentálně stanovená potom 543,2282.

Příklad 20

Příprava 2-(3,4-dichlorofenyl)-4-[3,5-dimetylbenzoyl]-1-[[[1,3-bis(fenylmetyl)-4-piperidinyl]amino]acetyl]piperazinu, diastereomerů z enantiomeru B



Krok 1.

Roztok 1-benzyl-3-karbometoxy-4-piperidonu (1,0 g, 4,0



mmol) v THF (10 ml) byl opracován 0,5 M bis(trimetylsilyl)amidem draselným v toluenu (9,6 ml, 4,8 mmol) 15 min a poté byl přidán benzyl bromid (1,2 g, 4,8 mmol). Po 2 hodinách byla reakce prudce zchlazena nasyceným NH_4Cl a extrahována eterem. Spojené organické fáze byly promyty solankou, přesušeny MgSO_4 a zakoncentrovány. Produkt byl purifikován chromatografií na silikagelu a eluován hexan-EtOAc 4:1 za vzniku 3-karbomethoxy-1,3-dibenzyl-4-piperidonu (0,61 g) ve formě světle žlutého oleje.

Krok 2.

V roztoku 3-karbomethoxy-1,3-dibenzyl-4-piperidonu (0,61 g, 1,78 mmol), MeOH (10 ml) a 5M HCl aq. (25 ml, 125 mmol) proběhla přes noc zpětná reakce. Poté byla reakční směs zakoncentrována a purifikována chromatografií (silikagel, 4:1 hexan-EtOAc) za vzniku 1,3-dibenzyl-4-piperidonu (0,31 g).

Krok 3.

Roztok 1,3-dibenzyl-4-piperidonu (0,033 g, 0,12 mmol) a [[2-(3,4-dichlorofenyl)-4-(3,5-dimethylbenzoyl)-1-amino]acetyl]piperazinu (Enantiomeru B) (0,05 g, 0,12 mmol) [připravených podle metod, popsanych v Příkladu 16 s výjimkou použití (+)-[3,5-dimethylbenzoyl]-3-(3,4-dichlorofenyl)piperazinu (Enantiomeru B) (Příklad 4) v kroku 1] v CH_2Cl_2 (1 ml) byl opracován $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,035 g, 0,16 mmol) a kyselinou octovou (0,07 ml, 0 12 mmol). Směs byla míchána přes noc. Po zreadování byla reakční směs prudce zchlazena 1N NaOH a vyextrahována CH_2Cl_2 . Spojené organické extrakty byly promyty solankou, přesušeny MgSO_4 , zakoncentrovány a purifikovány chromatografií na silikagelové koloně, eluovány 5% NH_3 saturovaným

MeOH/CH₂Cl₂ za vzniku 32 mg produktu ve formě pevné bílé látky. HRMS (FAB, M+H⁺): m/e vypočtená pro [C₄₀H₄₅Cl₂ N₄O₂]⁺ je 683,2920, experimentálně stanovená hmotnost je 683,2932.

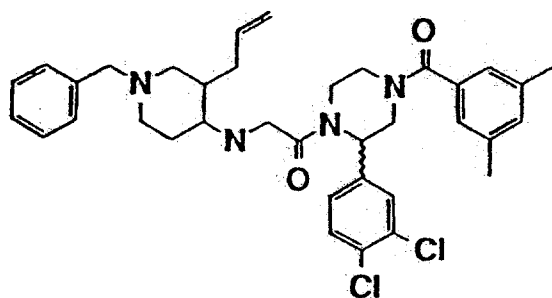
Příklad 21

Příprava 2-(3,4-dichlorofenyl)-4-[3,5-dimethylbenzoyl]-1-[[[3-methyl-1-(fenylmethyl)-4-piperidiny]amino]acetyl]piperazinu (diastereomeru A z enantiomeru B).

Tato látka byla připravena metodou analogickou té z Příkladu 16 kromě použití (+)-[3,5-dimethylbenzoyl]-3-(3,4-dichlorofenyl)-piperazinu (Enantiomeru B) v Příkladu 16, kroku 1. HRMS (FAB, M+H⁺): m/e vypočtená pro [C₃₄H₄₁Cl₂ N₄O₂]⁺ je 607,2607, experimentálně určená hodnota je 607,2594.

Příklad 22

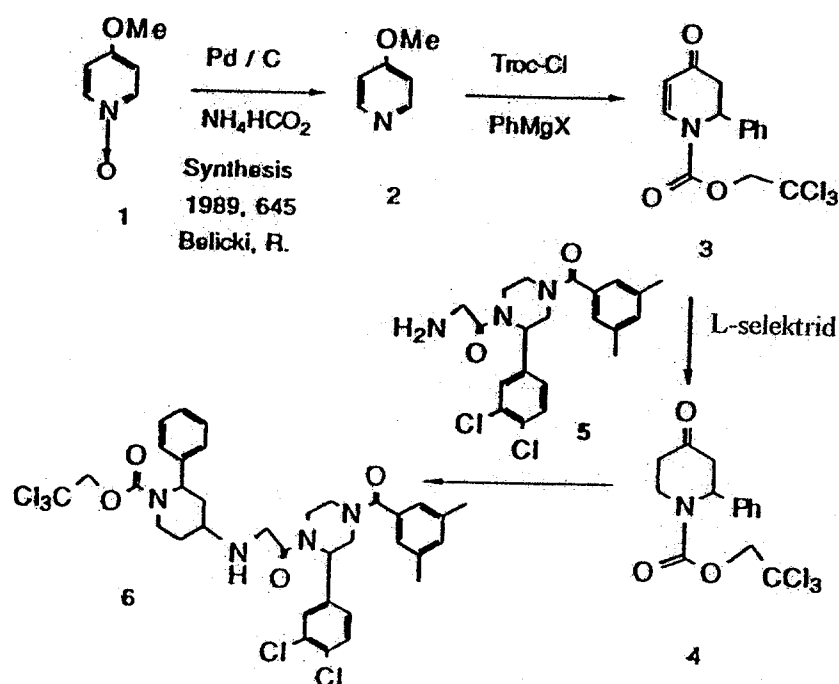
Příprava 2-(3,4-dichlorofenyl)-4-[3,5-dimethylbenzoyl]-1-[[[1-(fenylmethyl)-3-(2-propenyl)-4-piperidiny]amino]acetyl]piperazinu (diastereomerů z enantiomeru B).



Tato látka byla připravena procesem analogickým tomu, popsanému v Příkladu 20 s výjimkou záměny alyl bromidu na místo benzyl bromidu v kroku 1. HRMS (FAB, M+H⁺): m/e vypočtená pro [C₃₆H₄₃Cl₂ N₄O₂]⁺ je 633,27, experimentálně určená hodnota je 633,2763.

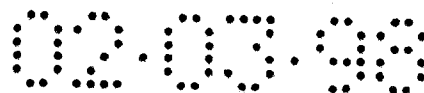
Příklad 23

Příprava trichloroetyl-4-[[2-(dichlorofenyl)-4-(3,5-dimethylbenzoyl)-1-piperazinyl]-2-oxoethyl]amino]-2-fenyl-1-piperidinkarboxylátu (diastereomerů z enantiomeru B).



Krok 1.

K vychlazenému roztoku THF (100 ml) obsahujícímu 4-metoxypyridin (3,5 g, 32,5 mmol) (přípravený podle *Synthesis* 1989, 645) byl při -15°C přirán 2,2,2-trichloroetyl chloroformát (4,5 ml, 32,7 mmol). Po 30 min při -15°C byl přidán 2M PhMgCl v THF (19,5 ml, 39 mmol) a směs byla míchána 30 min při -15°C a



poté 30 min při RT. Reakční směs byla prudce zchlazena 10% vodným roztokem HCl (100 ml), přidána k solance (200 ml) a frakcionována. Vodná fáze byla extrahována Et₂O (50 ml). Spojené organické fáze byly přesušeny MgSO₄ a zakoncentrovány za vzniku 11,4 g látky 3 (viz. obr. výše) ve formě světle žlutohnědé pevné látky.

Krok 2.

K vychlazenému roztoku látky 3 z kroku 1 (8,65 g, 34,8 mmol) v THF (100 ml) při -23°C bylo přidáno 27,8 ml 1M L-selektridu (27,8 mmol). Směs byla míchána při -23°C 2 hod. Po zahřátí na pokojovou teplotu byl k reakční směsi přidán nasycený NaHCO₃ a směs byla rozdělena. Vodná fáze byla extrahována Et₂O (2 x 50 ml). Spojené organické fáze byly promyty solankou (50 ml), přesušeny MgSO₄ a zakoncentrovány. Produkt byl purifikován chromatografií na silikagelu a eluován směsí hexan-EtOAc 6:1 až 3:1 za vzniku 2,47 g látky 4 a 2,75 g obnovenoveného výchozího materiálu.

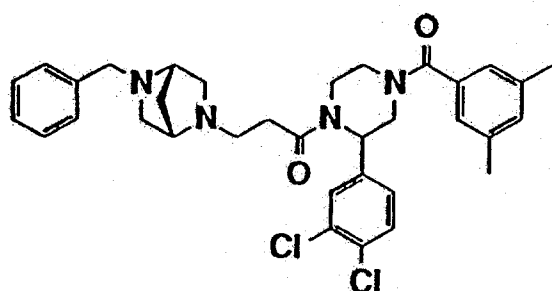
Krok 3.

K roztoku obsahujícímu látku 4 z kroku 2 (284 mg, 0,81 mmol) v 1,2-dichloroetanu (3 ml) a látku 5 (324 mg, 0,81 mmol) [připravenou v Příkladu 16, kroku 3 s vyjímkou použití (+)-(3,5-dimetylbenzoyl)-3-(3,4-dichlorofenyl)piperazinu (Enantiomeru B) v kroku 1] byl přidán NaBH(OAc)₃ (179 mg, 0,84 mmol) a kyselina octová (50 ml, 0,87 mmol). Směs byla míchána přes noc, poté byl k reakční směsi přidán 1N NaOH (40 ml) a směs byla extrahována Et₂O (3 x 15 ml). Sloučené organické fáze byly promyty solankou (15ml), zakoncentrovány a purifikovány chromatografií na silikagelu (eluze 25:1:0,1 CH₂Cl₂-MeOH-NH₃) za vzniku 423 mg

titulní látky ve formě bílé pěny. HRMS (FAB, $M+H^+$): m/e vypočtená pro $[C_{35}H_{38}Cl_4 N_4O_4]^+$ je 753,1336, experimentálně stanovená hodnota je 753,1338.

Příklad 24

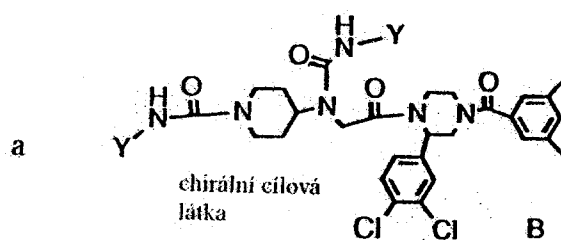
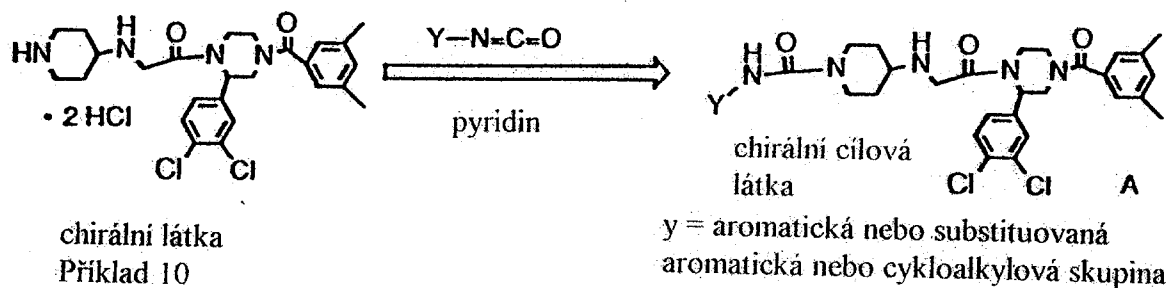
Příprava 2-(3,4-dichlorofenyl)-4-(3,5-dimethylbenzoyl)-1-[3-[5-(fenylmetyl)-(1S,4S)-2,5-diazabicyklo[2.2.1]heptan-2-yl]-1-oxopropyl]piperazinu (diastereomeru A z enantiomeru B).



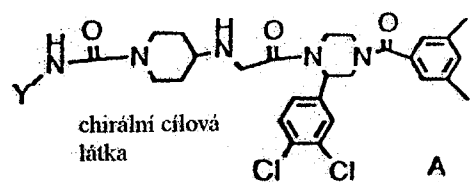
K vychlazenému roztoku CH_2Cl_2 (10 ml) obsahujícímu diisopropyletylamin (0,275 ml, 2,0 mmol) a [3,5-dimethylbenzoyl]-3-(3,4-dichlorofenyl)piperazin (Enantiomer B) (Příklad 4) (305 mg, 0,84 mmol) byl přidán chloropropionylchlorid (0,75 ml, 0,8 mmol). Reakční směs byla ponechána aby se zahřála na RT. Po 20 min byly přidány (1S,4S)-2-benzyl-2,5-diazabicyklo(2.2.1)heptan•2HBr (297 mg, 0,85 mmol) a diisopropyletylamin (0,275 ml, 2,0 mmol), směs byla ponechána přes noc a poté zakoncentrována. Produkt byl purifikován chromatografií na silikagelu (eluce 30:1:0,1 CH_2Cl_2 -MeOH- NH_3) za vzniku pěnové pevné látky (140 mg, 0,23 mmol, 29%). HRMS $[M+1]^+$ vypočtená pro $C_{34}H_{39}Cl_2N_4O_2$ je 605,2450, experimentálně stanovená hodnota je 605,2465.

Příklad 25

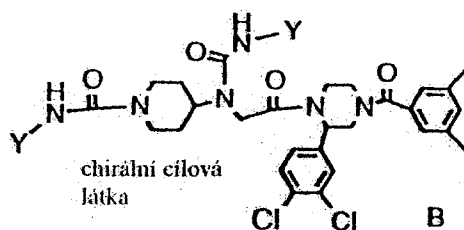
Příprava



Série močovinových analogů (-)-2-(3,4-dichlorofenyl)-4-[3,5-dimethylbenzoyl]-1-[(4-piperidinylo-amino)acetyl]piperazinu, dihydrochloridu (Enantiomeru B) (Příklad 10), tak jak jsou zobrazeny výše, byla připravena paralelní syntézou. Produkt z Příkladu 10 (0,75 g, 1,3 mmol) byl rozpuštěn v suchém pyridinu (13 ml). Tento roztok byl rozdělen po 1 ml zkumavek. Do každé zkumavky byl přidán 0,1 mmol aromatického nebo substituovaného aromatického isokyanátového činidla. Po zreagování byla reakční směs rozředěna CH_2Cl_2 (5 ml), promyta H_2O (3 x 5 ml), přesušena Na_2SO_4 , filtrována a odpařena do sucha. Pro většinu reaktivních činidel je výsledkem 2:1 aduktu B jako hlavního produktu. Pro několik méně reaktivních činidel byl výsledkem produkt A. Hrubé produkty byly identifikovány FAB MS.



a

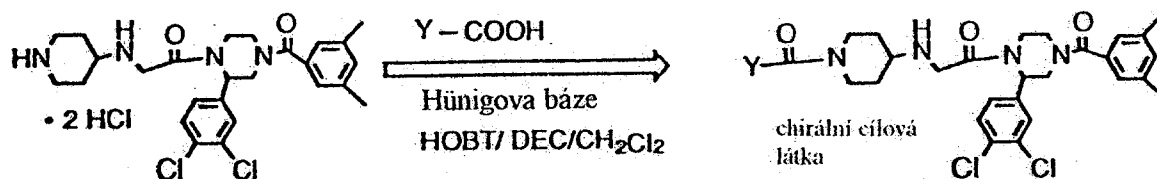


y = aromatická nebo substituovaná
aromatická nebo cykloalkylová skupina

y = aromatická nebo substituovaná
aromatická nebo cykloalkylová skupina

Y	produkt	FAB MS [M+1] ⁺ ³⁵ Cl	Y	produkt	FAB MS [M+1] ⁺ ³⁵ Cl
	B	741.1		A	694.4
	B	833.3		A	692.2
	B	797		B	769.3
	B	909		A	647.3
	A	664.3		B	797.4
	B	841.4		B	753.5
	A	672.3			
	B	801			

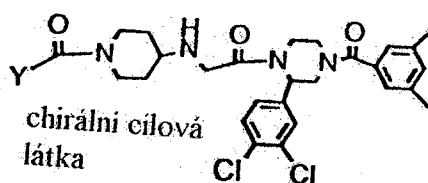
Příklad 26



chirální látka
Příklad 10

y = aromatická nebo substituovaná
aromatická nebo cykloalkylová skupina

Série amidových analogů (-)-2-(3,4-dichlorofenyl)-4-[3,5-dimethylbenzoyl]-1-[(4-piperidiny-amino)acetyl]piperazinu, dihydrochloridu (Enantiomeru B) (Příklad 10), tak jak jsou zobrazeny výše, byla připravena paralelní syntézou. Chirální produkt z Příkladu 10 (1,15 g, 2 mmol) byl rozpuštěn ve směsi suchého CH_2Cl_2 (20 ml) a Hunigovy báze (0,9 g, 7 mmol). Dále byl přidán HOBT (0,3 g, 2,2 mmol). Po 1 hod míchání při RT byla směs rozdělena po 1 ml do hnědých, dostatečně velikých zkumavek. Do každé zkumavky byla přidána odpovídající aromatická nebo heterocyklická kyselina (0,1 mmol). DEC (0,38 g, 2 mmol) byl rozpuštěn v 5 ml CH_2Cl_2 a 0,2 ml Et_3N . Do každé zkumavky byly přidány 0,4 ml (0,2 mmol) připraveného roztoku DEC. Reakční směs byla míchána přes noc při RT. Po zreagování byla každá reakční směs rozředěna CH_2Cl_2 (4 ml) a promyta vodou (2 x 4 ml), přesušena přes Na_2SO_4 , přefiltrována a odpařena do sucha. Hrubé produkty byly identifikovány FAB MS.

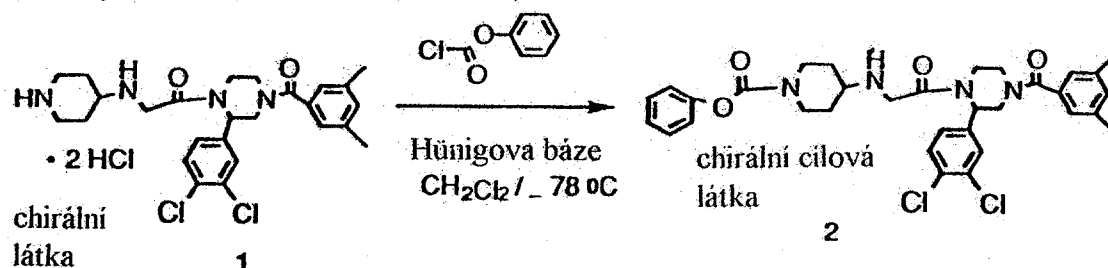


y = aromatická nebo substituovaná
aromatická nebo cykloalkylová skupina

Y	FAB MS [M+1] ⁺ ³⁵ Cl	Y	FAB MS [M+1] ⁺ ³⁵ Cl
	607.5		597.7
	624.4		607.8
	660.2		612.7
	597.6		608.8
	663.1		674.7
	609.5		614.8
	597.6		698.7
	676.3		682.7
	658.2		677.7
	613.5		607.8

Příklad 27

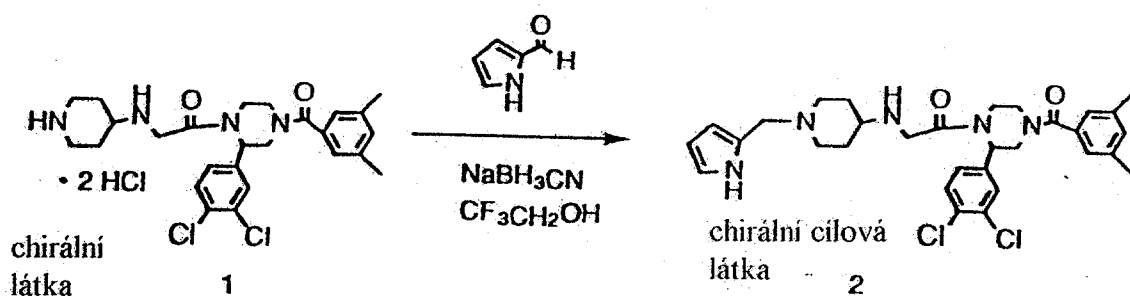
Příprava (-)-fenyl 4-[[2-(3,4-dichlorofenyl)-4-(3,5dimethylbenzoyl)-1-piperazinyl-2-oxoetyl]amino]-1-piperidinkarboxylátu, hemihydrátu (Enantiomeru B)



K chladnému roztoku látky 1 z Příkladu 10 (0,2 g, 0,347 mmol) v CH_2Cl_2 (8 ml) při -78°C byla přidána Hünigova báze (0,193 ml, 1.11 mmol) a fenylchloroformát (0,046 ml, 0,346 mmol). Směs byla míchána 24 hod při -78°C . Poté byla reakce rozředěna CH_2Cl_2 (200 ml), promyta solankou (3 x 80 ml), přesušena MgSO_4 , filtrována a odpařena do sucha. Hrubý produkt byl purifikován chromatografií na silikagelu (50 g), eluován 5% [(1:9) ($\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}$)]/ 95% CH_2Cl_2 s 50% výtěžkem titulní sloučeniny 2 ve formě pevné bílé látky (0,108 g, 0,173 mmol), t.v. $71-75^\circ\text{C}$, FAB MS $[\text{M}+1]^+ {}^{35}\text{Cl}$ je 623,0; vypočtená hodnota pro $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4\text{Cl}_2 \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$, C, 62,66; H, 5,90; N, 8,86; Cl, 11,38, Experimentálně stanovená C, 62,52; H, 5,95; N, 8,87; Cl, 11,01; $[\alpha]_{\text{D}}^{24,2^\circ\text{C}} = -42,0^0$ (MeOH).

Příklad 28

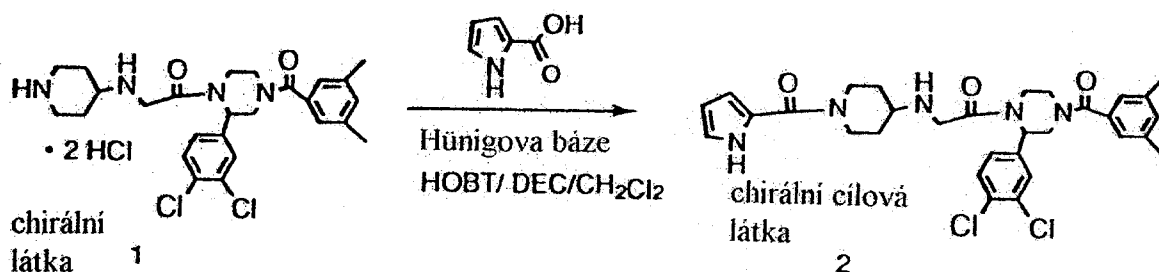
Příprava 2-(3,4-dichlorofenyl)-4-(3,5-dimethylbenzoyl)-1-[[[1-[(1H-pyrol-2-yl)metyl]-4-piperidiny]amino]acetyl]piperazinu, hemihydrátu (Enantiomeru B).



K chladnému roztoku látky 1 z Příkladu 10 (0,2 g, 0,347 mmol) v $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (3,47 ml) byla při RT pod N_2 atmosférou přidána Hünigova báze (0,12 ml, 0,694 mmol) a pyrrol-2-karboxyaldehyd (40 mg, 0,42 mmol). Po 1 hod míchání při RT byl přidán NaBH_3CN (67 mg, 0,694 mmol) a směs byla míchána přes noc. Po zreagování bylo rozpouštědlo odpařeno a zbylá směs byla smísena s roztokem 5% NaHCO_3 (50 ml) a solankou (100 ml) a poté byla extrahována CH_2Cl_2 (3 x 80 ml). Organické fáze byly spojeny, přesušeny (MgSO_4), filtrovány a odpařeny do sucha. Hrubý produkt byl purifikován chromatografií na silikagelu (50 g), eluován 7,5% [(1:9) (NH_4OH / MeOH)]/92,5% CH_2Cl_2 za vzniku titulní látky 2 (výtěžek 43%) ve formě pevné bílé látky s t.v. 73-76°C; HRMS vypočtená pro $[\text{M}+\text{H}^+]$ ^{35}Cl , $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{N}_5\text{O}_2\text{Cl}_2$ je 582,2403, experimentálně stanovená 582,2403.

Příklad 29

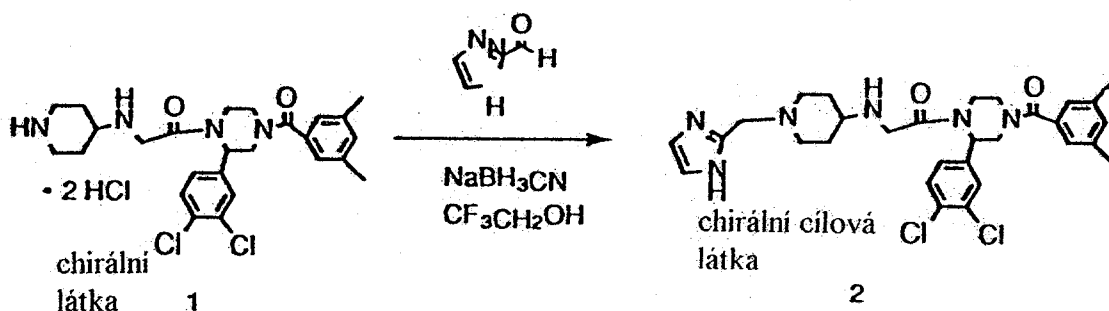
Příprava 2-(3,4-dichlorofenyl)-4-(3,5-dimetylbenzoyl)-1-[[[1-[(1H-pyrol-2-yl)karbonyl]-4-piperidiny]amino]acetyl]piperazinu, hemihydrátu (Enantiomeru B)



Metodou analogickou té popsané v Příkladu 26 za použití chirální sloučeniny 1 z Příkladu 10 (100 mg, 0,173 mmol) a pyrol-2-karboxylové kyseliny (20 mg, 0,178 mmol) byla získána titulní sloučenina 2 ve formě pevné bílé látky (popřečištění chromatografií na silikagelu); t.v. 95-100°C, HRMS vypočtená pro [M+H⁺]³⁵Cl, C₃₁H₃₆N₅O₃Cl₂ je 596,2159, experimentálně určená 596,2204.

Příklad 30

Příprava (-)-2-(3,4-dichlorofenyl)-4-(3,5-dimetylbenzoyl)-1-[[[1-[(1H-imidazol-2-yl)metyl]-4-piperidiny]amino]acetyl]piperazinu, dihydrátu (Enantiomeru B).



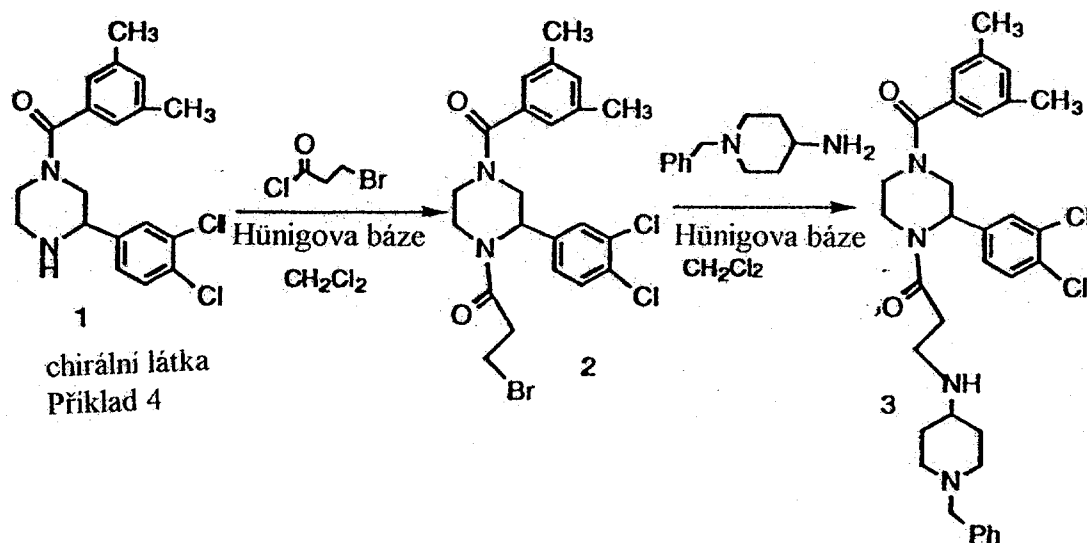
Metodou analogickou té popsané v Příkladu 28 za použití chirální sloučeniny 1 z Příkladu 10 (200 mg, 0,347 mmol) a 2-

imidazolkarboxaldehydu (34 mg, 0,347 mmol) byla připravena titulní sloučenina **2** ve formě pevné bílé látky (po přečištění chromatografií na silikagelu); t.v. 73-76°C, HRMS vypočtená pro $[M+H]^+$ ^{35}Cl , $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_6\text{O}_2\text{Cl}_2$ je 583,2355, experimentálně určená 583,2369.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23,7^\circ\text{C}} = -46,5^0$ (MeOH).

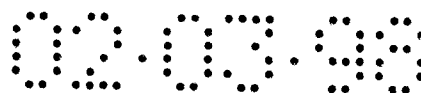
Příklad 31

Příprava 2-(3,4-dichlorofenyl)-4-(3,5-dimetylbenzoyl)-1-[1-oxo-3-[[1-(fenylmetyl)-4-piperidinyl]amino]propyl]piperazinu (Enantiomeru B)



Krok 1.

K vychlazenému roztoku [3,5-dimetylbenzoyl]-3-(3,4-dichlorofenyl)piperazinu (Enantiomeru B) **1** (3,0 g, 8,26 mmol) (Příklad 4) v CH_2Cl_2 (82,6 ml) při -78°C byla přidána Hunigova báze (1,582 ml, 9,08 mmol) a bromopropionylchlorid (0,874 ml, 8,67 mmol). Reakce byla míchána 5 hod při -78°C , poté byla rozředěna 300 ml CH_2Cl_2 , promyta solankou (2 x 150 ml),



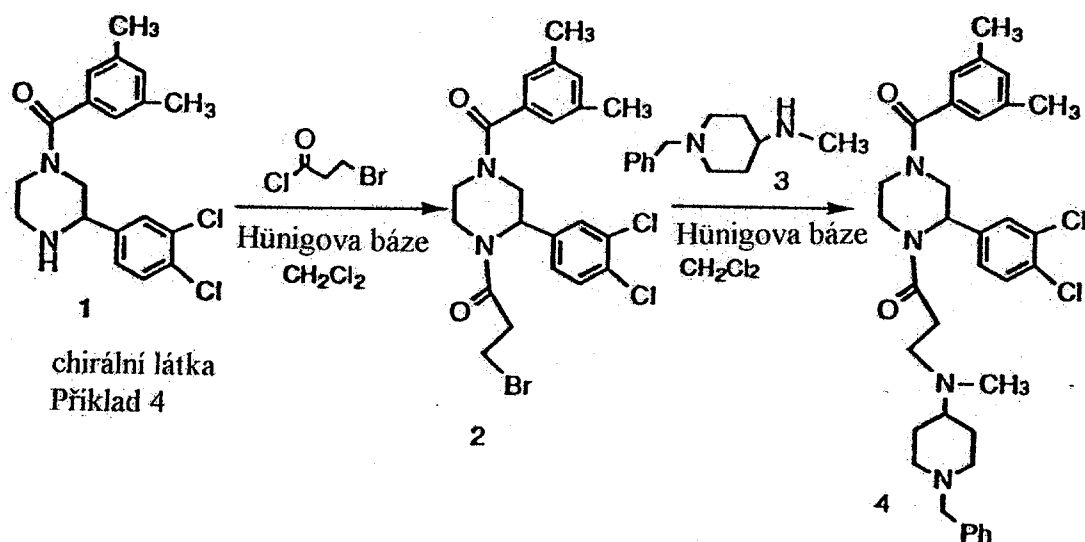
přesušena MgSO_4 , filtrována a zkoncentrována do sucha za vzniku hrubého bromopropionylového meziproduktu 2 (3,2 g).

Krok 2.

K roztoku látky 2 (300 mg, 0,6 mmol) v CH_2Cl_2 (6 ml) byly při 0°C přidány 4-amino-1-benzyl piperidin (0,245 ml, 1,2 mmol) a Hünigova báze (0,1 ml, 0,6 mmol). Reakce byla postupně zahřívána až na pokojovou teplotu a míchána 3 dny. Po zreagování byla směs rozředěna CH_2Cl_2 (200 ml), promyta solankou (2 x 50 ml), přesušena MgSO_4 , filtrována a zkoncentrována do sucha za vzniku světle žluté pevné látky. Hrubý materiál byl purifikován chromatografií na silikagelu (80 g) a eluován 6,5% [(1:9) $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}$] / 93,5% CH_2Cl_2 za vzniku titulní sloučeniny jako pevné bílé látky (0,18 g, 0,3 mmol, 50%), t.v. $51-54^\circ\text{C}$ HRMS vypočtená pro $[\text{M}+\text{H}^+]^{35}\text{Cl}$, $\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{N}_4\text{O}_2\text{Cl}_2$ je 607,2607, experimentálně stanovená hodnota je 607,2600.

Příklad 32

Příprava 2-(3,4-dichlorofenyl)-4-(3,5-dimethylbenzoyl)-1-[1-oxo-3-N-metyl-[[1-(fenylmetyl)-4-piperidiny]amino]propyl] piperazinu
(Enanciomeru B)

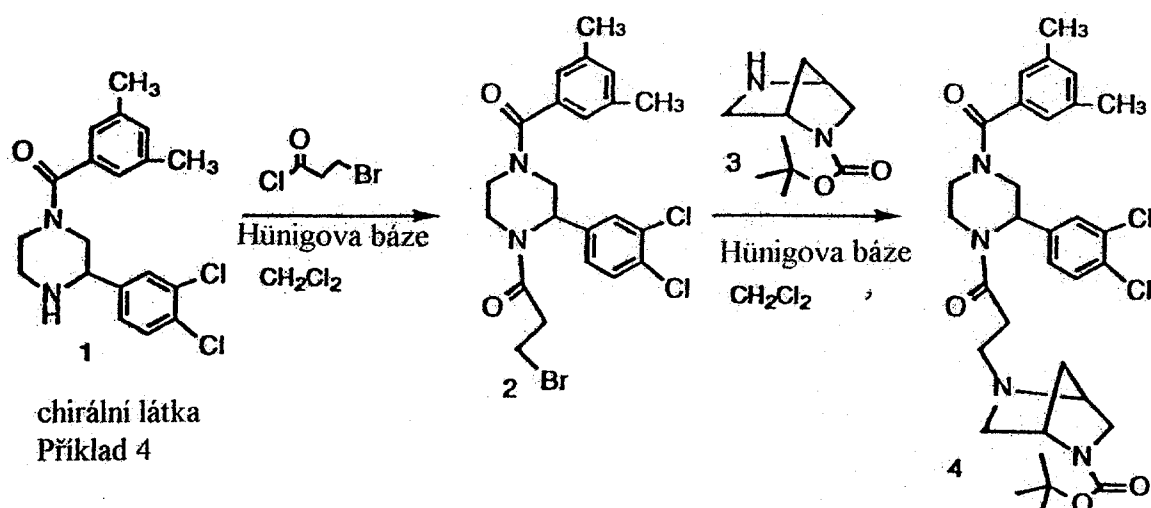


4-metylamino-1-benzyl piperidin 3 byl připraven analogickou reduktivní aminací jako v Příkladu 28 za použití 4-amino-1-benzyl piperidinu a metylamino hydrochloridu jako vstupních látek.

Titulní sloučenina 4 byla připravena ve formě pevné bílé látky metodou analogickou té, popsané v Příkladu 31. Na místo 4-amino-1-benzyl piperidinu byl v kroku 2 použit 4-metylamino-1-benzyl piperidin 3. T.v. 47-49°C; FAB MS $[M+1]^+ ^{35}\text{Cl}$ je 621,2; vypočtená hodnota pro $\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_2\text{Cl}_2 \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$: C, 66,66; H, 6,87; N, 8,88; Cl, 11,24, experimentálně stanovené hodnoty jsou: C, 67,02; H, 7,07; N, 8,81; Cl, 10,75.

Příklad 33

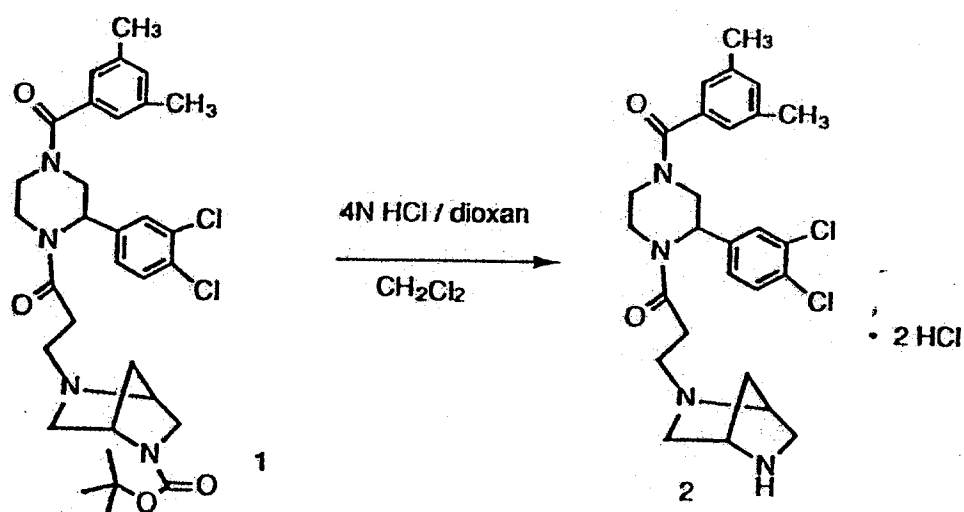
Příprava (-)-1,2-dimetyletyl 5-[3-[2-(3,4-dichlorofenyl)-4-(3,5-dimethylbenzoyl)-1-piperaziny]-3-oxopropyl]-(1S,4S)-2,5-diazabicyklo[2.2.1]heptan-2-karboxylátu (diastereomeru A z enantiomeru B).



Titulní sloučenina 4 byla připravena jako pevná bílá látka analogickými metodami jako v Příkladu 31 s výjimkou použití (1S,4S)-N-t-BOC-2,5-diazabicyklo[2.2.1]-heptanu na místo 4-amino-1-benzyl-piperidinu v kroku 2. T.v. 78-82°C, , FAB MS $[M+1]^+ {}^{35}\text{Cl}$ je 615,1; $[\alpha]_{\text{D}}^{22,0^\circ\text{C}} = -51,1^\circ$ (MeOH).

Příklad 34

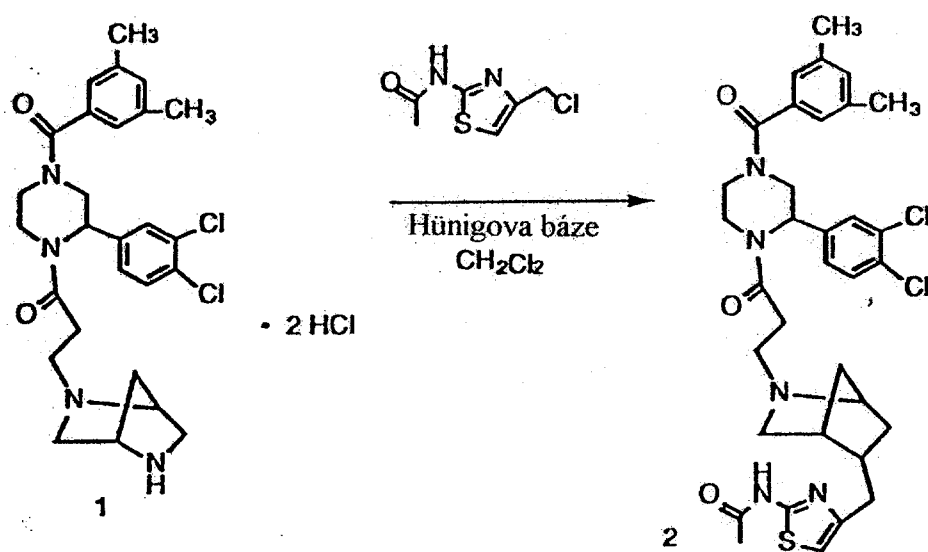
Příprava (-)-1-[3-(1S,4S)-(2,5-diazabicyklo[2.2.1]heptan-2-yl)-1-oxopropyl]-2-(3,4-dichlorofenyl)-4-(3,5-dimethylbenzoyl)piperazinu dihydrochloridu (diastereomeru A z enantiomeru B)



K roztoku látky 1 získané v Příkladu 33 (0,74 g, 1,2 mmol) v CH_2Cl_2 (6 ml) byla při RT přidána 4N HCl (3 ml, 12 mmol). Směs byla míchána 4 hod při RT, nadbytečná kyselina a rozpouštědla byly odpařeny za vzniku světle žluté pevné látky 2, t.v. 60-64°C, , FAB MS $[\text{M}+1]^+ {}^{35}\text{Cl}$ je 515,1; $[\alpha]_{\text{D}}^{22,0^\circ\text{C}} = -34,4^\circ$ (MeOH).

Příklad 35

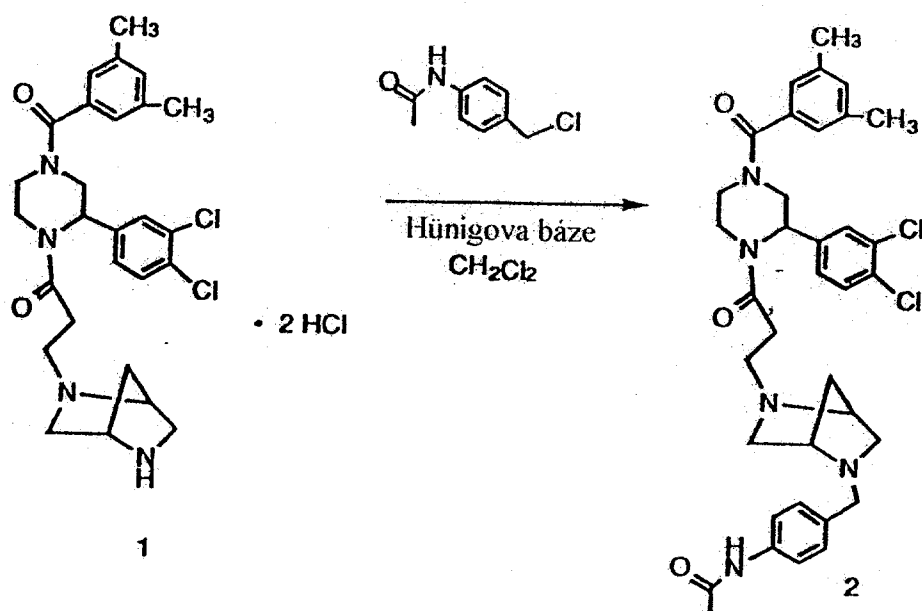
Příprava (-)-N-[4-[[5-[3-[2-(3,4-dichlorofenyl)-4-(3,5-dimethylbenzoyl)]-1-piperazinyl]-3-oxopropyl]-(1S,4S)-2,5-diazabicyklo[2.2.1]heptan-2-yl]metyl-2-tiazolyl]]acetamidu (diastereomeru A z enantiomeru B)



Analogickou metodou jako v Příkladu 13 za použití chirálního intermediátu 1 připraveného v Příkladu 34 a 2-acetamido-4-chlorometyl tiazolu, v přítomnosti Hünigovy báze v CH_2Cl_2 byla připravena titulní sloučenina 2. Po chromatografii na silikagelu byla látka 2 získána ve formě pevné bílé látky s t.v. $105-110^\circ\text{C}$, , FAB MS $[\text{M}+1]^+ {}^{35}\text{Cl}$ je 669,0; $[\alpha]_{\text{D}}^{24,7^\circ\text{C}} = -23,4^0$ (MeOH).

Příklad 36

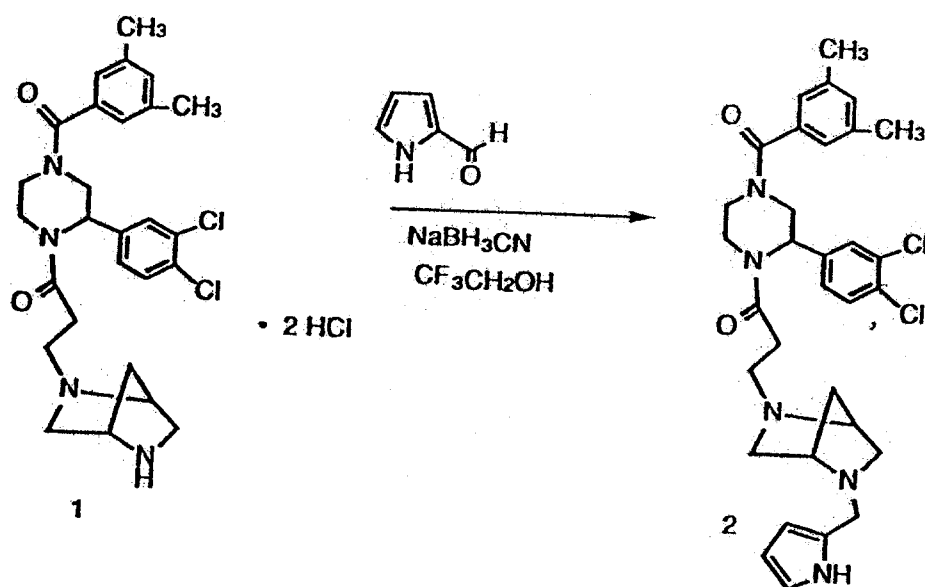
Příprava (-)-N-[4-[[5-[3-[2-(3,4-dichlorofenyl-4-(3,5-dimethylbenzoyl)-1-piperazinyl]-3-oxopropyl]-(1S,4S)-2,5-diazabicyklo[2.2.1]heptan-2-yl]metyl]fenyl]acetamidu (diastereomeru A z enantiomeru B)



Analogickou metodou jako v Příkladu 13 za použití chirálního intermediátu připraveného v Příkladu 34 a 4-acetamidobenzyl chloridu, v přítomnosti Hünigovy báze v CH_2Cl_2 byla připravena titulní sloučenina 2, po chromatografii na silikagelu ve formě pevné bílé látky s t.v. $101\text{--}106^\circ\text{C}$, FAB MS $[\text{M}+1]^+$ ^{35}Cl je 662,1; $[\alpha]_{\text{D}}^{23,3^\circ\text{C}} = -27,3^0$ (MeOH).

Příklad 37

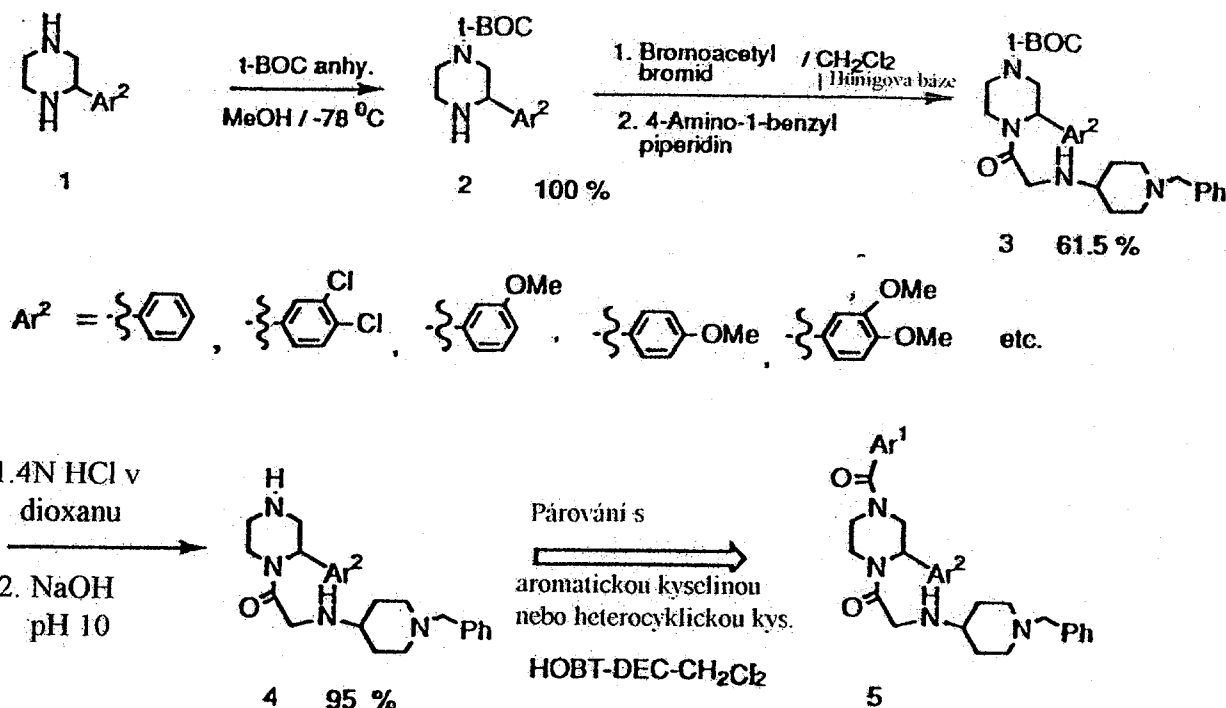
Příprava 2-(3,4-dichlorofenyl)-4-(3,5-dimethylbenzoyl)-1-[3-[5-(1H-pyrol-2-yl)methyl]-(1S,4S)-2,5-diazabicyklo[2.2.1]heptan-2-yl]-1-oxopropyl]piperazinu (diastereomeru A z enantiomeru B)



Analogickou metodou jako v Příkladu 28, za použití chirálního intermediátu z Příkladu 34 byla připravena titulní sloučenina 2, po purifikaci chromatografií na silikagelu ve formě pevné bílé látky s t.v. 81-83°C; FAB MS $[\text{M}+1]^+ {}^{35}\text{Cl}$ 594,1.

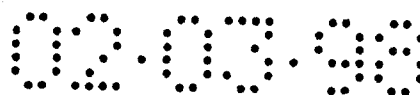
Příklad 38

Příprava (+,-)-2-(3,4-dichlorofenyl)-4-[(4-fluoro-1-naftalenyl)karbonyl]-1-[[[1-(fenylmetyl)-4-piperidiny]amino]acetyl]piperazinu



Obecná metoda

K vychlazenému roztoku (-78°C) (+,-)-2-(3,4-dichlorofenyl) piperazinu (1; Ar² = 3,4-dichlorofenyl) (20 g, 86,53 mmol) v MeOH (900 ml) byl přidáván po kapkách po dobu 3 hod pod N₂ atmosférou roztok t-BOC anhydridu (19,47 g, 86,53 mmol) v MeOH (263 ml). Roztok byl přes noc postupně zahříván až na RT. Po zreagování bylo rozpouštědlo odpařeno a zbytek byl přes noc vysušen ve vysokém vakuu za vzniku sloučeniny 2 (28 g) ve formě pevné bílé látky. (Ar² = 3,4-dichlorofenyl) FAB MS [M+1]⁺ ³⁵Cl je 331,2.



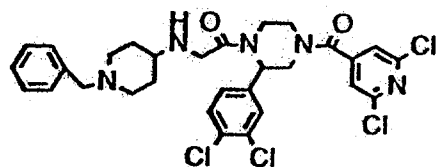
K vychlazenému roztoku (-78°C) látky **2** (23,8 g, 71,85 mmol) v CH_2Cl_2 (500 ml) byl přidáván po kapkách pod N_2 roztok bromoacetyl bromidu (6,88 ml, 79,04 mmol) v CH_2Cl_2 (10 ml) po dobu 10 min. Po 3 hod míchání při -78°C TLC ukázala že reakce je ukončena. K takto vychlazenému roztoku byla přidána Hünigova báze (13,76 ml, 79 mmol) a 4-amino-1-benzylpiperidin (29,3 ml, 143,7 mmol). Směs byla ponechána 1 hod při -78°C a poté postupně přes noc zahřívána až na RT. Po zreagování byl přidán CH_2Cl_2 (200 ml) a směs byla promyta solankou (3 x 200 ml), přesušena MgSO_4 , filtrována a zkoncentrována za vzniku světle hnědé látky **3** (46 g) ($\text{Ar}^2 = 3,4\text{-dichlorofenyl}$). Látka **3** byla purifikována chromatografií na silikagelu (400 g), eluována 3,5% $\text{NH}_3\text{-MeOH/CH}_2\text{Cl}_2$ za vzniku 24,8 g (44,2 mmol, 61,5%) čisté látky **3** ($\text{Ar}^2 = 3,4\text{-dichlorofenyl}$). FAB MS $[\text{M}+1]^+ {}^{35}\text{Cl}$ 561,3.

K roztoku látky **3** ($\text{Ar}^2 = 3,4\text{-dichlorofenyl}$) (16 g, 28,49 mmol) v CH_2Cl_2 (142,5 ml) byl při 0°C přidáván po kapkách roztok 4N HCl-dioxanu (71,24 ml, 284,9 mmol). Reakce byla postupně zahřívána až na RT a po dobu 4 hod míchána. Po zreagování byla rozpouštědla odpařena za vzniku světle žluté pevné látky. Ta byla rozpuštěna v H_2O (400 ml), pH 10 bylo upraveno 1N NaOH. Produkt byl extrahován ze základního vodného roztoku CH_2Cl_2 (200 ml, 4x), vysušen přes MgSO_4 , filtrován a zkoncentrován za vzniku hrubého produktu **5** ($\text{Ar}^2 = 3,4\text{-dichlorofenyl}$, $\text{Ar}^1 = 4\text{-fluoro-1-naftyl}$), který byl purifikován chromatografií na silikagelu (50 g), eluován 4% nas. $\text{NH}_3\text{-MeOH}$ v CH_2Cl_2 za vzniku čisté látky **5** FAB MS $[\text{M}+1]^+ {}^{35}\text{Cl}$ 633,2; t.v. $78\text{-}81^{\circ}\text{C}$.

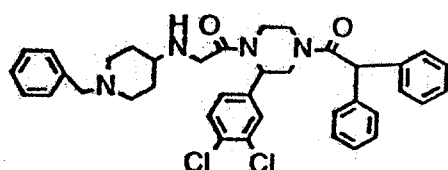
Příklad 39

Následující sloučeniny byly připraveny metodami popsanými v Příkladu 38. Klíčový meziprodukt látka 4 ($\text{Ar}^2 = 3,4\text{-dichlorofenyl}$) byl zpárovan s odpovídající aromatickou kyselinou za vzniku cílových látek. Tyto látky byly připraveny cestou paralelní syntézy.

FAB a / nebo CI MS $[\text{M}+1]^+ {}^{35}\text{Cl}$ T.v. °C

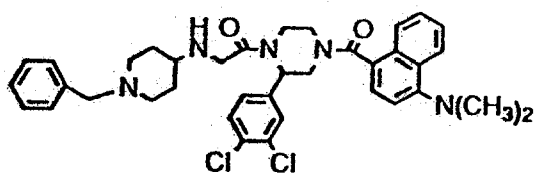


634 / 636 $[\text{M}+1]^+$
pro $(4 \times {}^{35}\text{Cl}) / (3 \times {}^{35}\text{Cl} + 1 \times {}^{37}\text{Cl})$



655.1

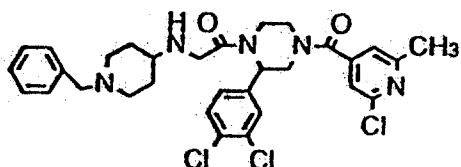
70-73



658

Vyp. pro $\text{C}_{37}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_2\text{Cl}_2 \cdot 3 \text{HCl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$
C, 54,06; H, 6,13; N, 8,52
exp. stan. C, 54,28; H, 6,23; N, 8,77

Purifikováno z chirálního enantiomeru B
intermediátu 4 analogicky jako v Příkladu 38



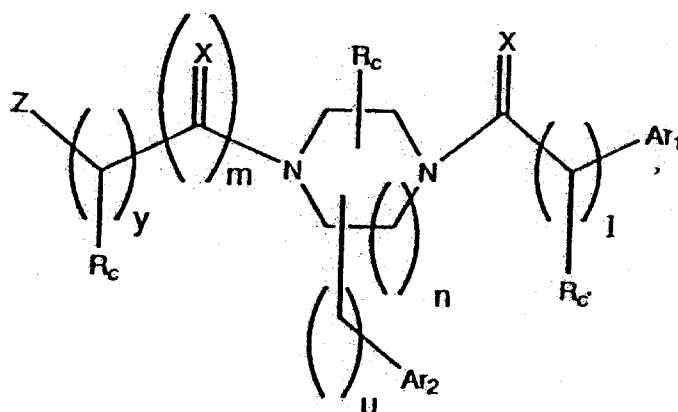
614

Vyp. pro $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2\text{Cl}_4 \cdot 2 \text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
C, 48,41; H, 5,01; N, 9,41
exp. stan. C, 48,16; H, 5,41; N, 9,30

Purifikováno z chirálního enantiomeru B
intermediátu 4 analogicky jako v Příkladu 38

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Látka se vzorcem:

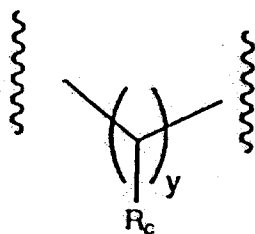


(I)

každé X je nezávisle O, (H.H), Nr_d nebo S;

n je 0 až 2; u je 0 až 2; l je 0 až 2;

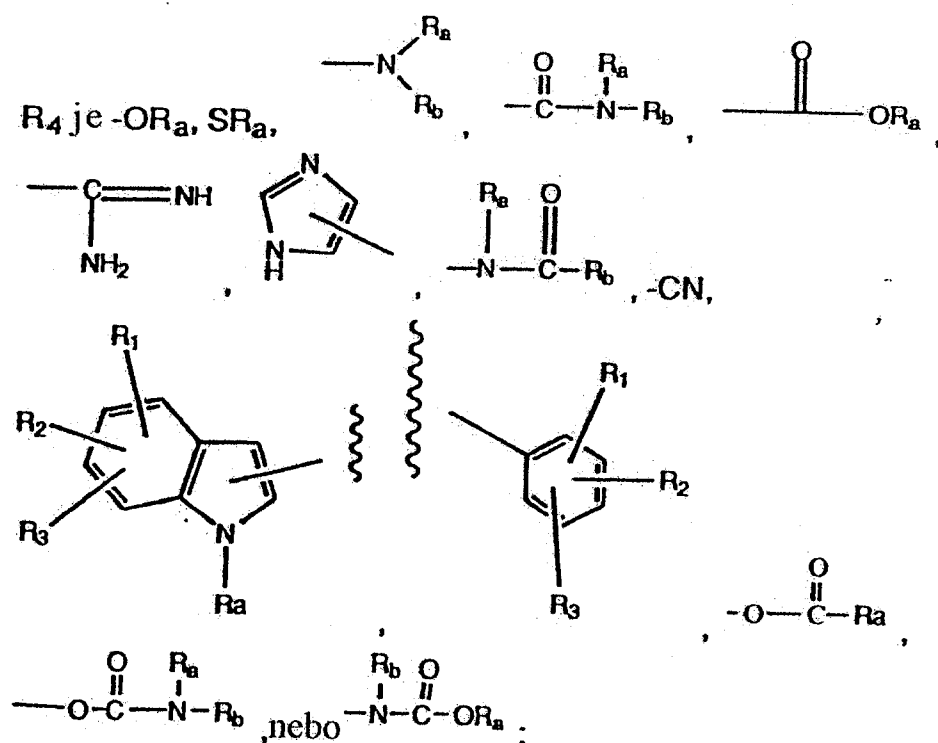
m je 1 a y je 1 až 3; nebo m je 2 a y je 0;

a s následující výhradou, že ne více než jeden R_c jiný než H v

skupině;

každý R_c je nezávisle H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{-R}^4$ kde n_1 je 1-6; R_d je nezávisle vybrán ze skupiny obsahující H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, CN, Or_a ,

fenyl, substituovaný fenyl, benzyl, substituovaný benzyl nebo alyl;



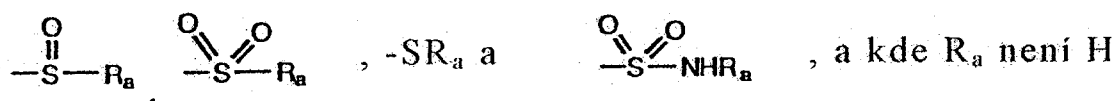
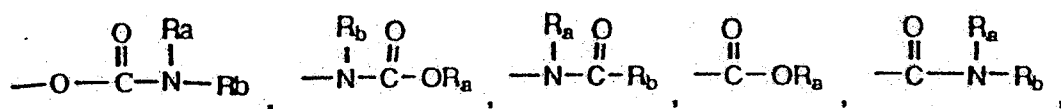
R_c je H, C_1-C_6 alkyl nebo $(CH_2)_nOR_a$, s podmínkou, že ne více než jeden R_c je jiný než H;

Každý R_a a R_b jsou nezávisle vybrány ze skupiny obsahující H, C_1-C_6 alkyl, fenyl, substituovaný fenyl, benzyl, substituovaný benzyl, alyl;

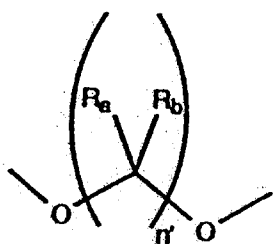
s podmínkou že když R_4 je $-\overset{\overset{R_b}{\mid}}{\underset{\underset{O}{\parallel}}{N}}-OR_a$, R_a není H; nebo když R_a a R_b jsou vázány na stejném dusíku, pak R_a a R_b spolu s dusíkem na kterém jsou vázány tvoří 4 až 7 četný kruh;

zde jsou každý R_1 a R_2 nezávisle H, C_1-C_6 alkyl, CF_3 , C_2F_5 ,

Cl, Br, I, F, NO_2 , OR_a , CN, NR_aR_b , $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-Ra$, $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-OR_a$,

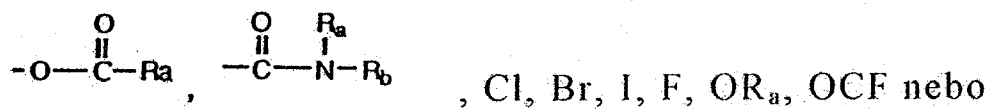


nebo když R_1 a R_2 jsou vázány na sousedních atomech uhlíku, mohou tvořit



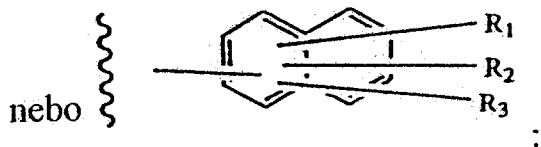
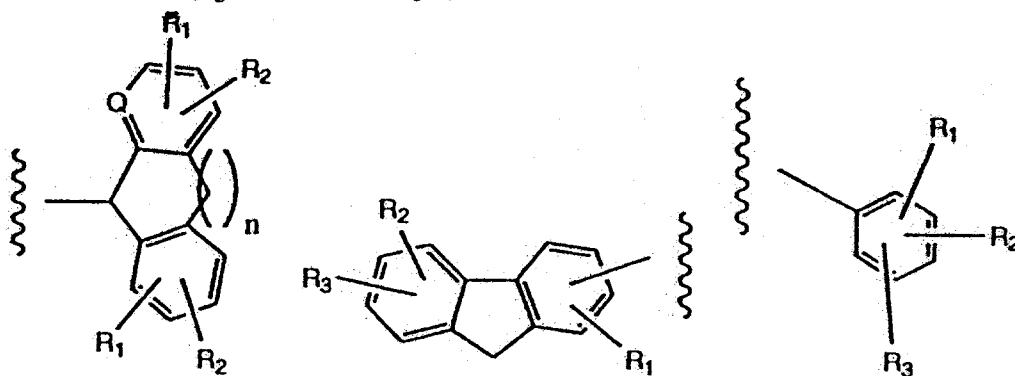
kde je n' 1 nebo 2;

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



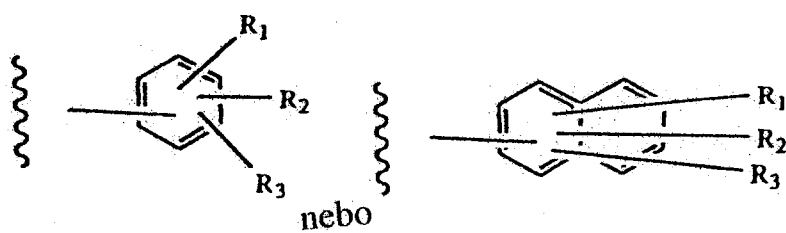
fenyl;

Ar_1 je heteroaryl, nebo substituovaný heteroaryl,

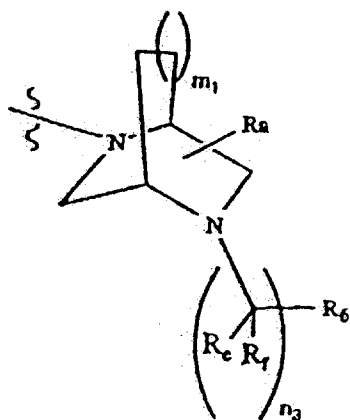
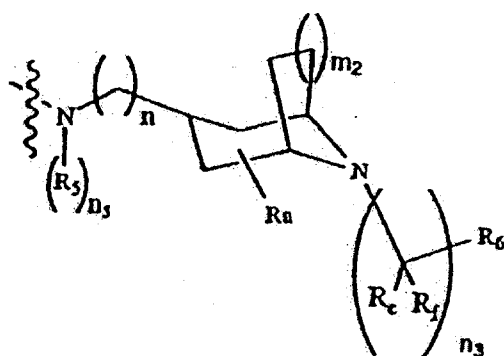
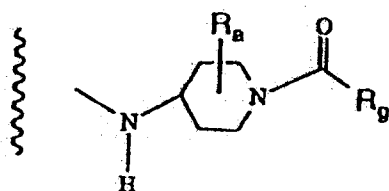


Q je N nebo CH;

Ar₂ je heteroaryl nebo substituovaný heteroaryl;



Z je

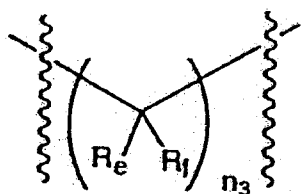


$m_1 = 0-1$; $m_2 = 1-2$; n_3 je 0-4;

R_q je $-OR_a$ s podmínkou, že R_a není H, aryl, substituovaný aryl, heteroaryl, substituovaný heteroaryl, $-NR_aR_b$, $-O-(CR_a,R_b)^{n_7}$ -aryl, $-O-(CR_a,R_b)^{n_7}$ -substituovaný aryl, $-O-(CR_a,R_b)^{n_7}$ -heteroaryl, $-O-(CR_a,R_b)^{n_7}$ -substituovaný heteroaryl, $-NR_a-(CR_a,R_b)^{n_7}$ -heteroaryl, $-NR_a-(CR_a,R_b)^{n_7}$ -substituovaný heteroaryl, $-O-(CR_a,R_b)^{n_7}$ -heterocykloalkyl, $-O-(CR_a,R_b)^{n_7}$ -substituovaný heterocykloalkyl, $-NR_a-(CR_a,R_b)^{n_7}$ -aryl, $-NR_a-(CR_a,R_b)^{n_7}$ -substituovaný aryl, $-NR_a-(CR_a,R_b)^{n_7}$ -heterocykloalkyl, $-NR_a-(CR_a,R_b)^{n_7}$ -substituovaný heterocykloalkyl;

n_7 je 0 až 4;

Každý R_e a R_f jsou nezávisle vybrány ze skupiny obsahující H, C_1 - C_6 alkyl, fenyl, substituovaný fenyl, benzyl, substituovaný benzyl nebo alyl; nebo R_e a R_f dohromady spolu s uhlíkem, na který jsou vázány mohou tvořit karbonylovou skupinu s podmínkou, že ve skupině:



není víc než jedna karbonylová skupina;

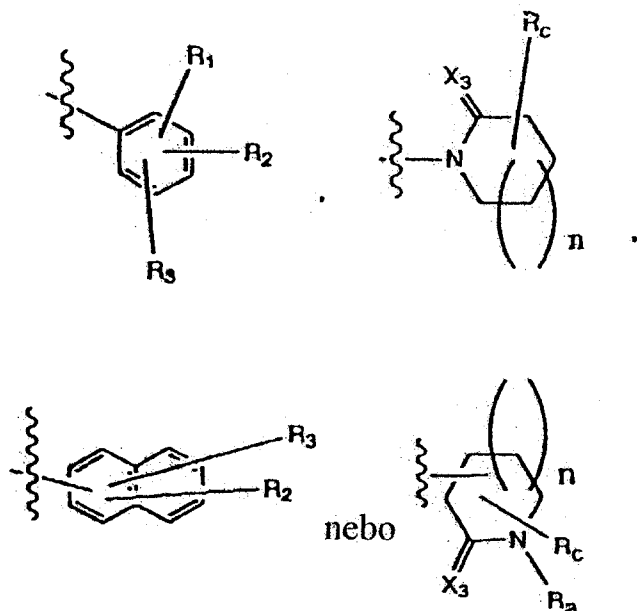
n_5 je 1 až 2;

každý R_5 je nezávisle vybrán ze skupiny, obsahující H, OH,

$\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{—}R_a$, C_1 - C_6 alkyl, $(CH_2)_{n_1}$ - R_4 , kde n_1 je 1-6 s podmínkou, že když n_1 je 1, R_4 není OH nebo NR_aR_b ; a také s podmínkou, že n_5

je 2, R_5 je C_1 - C_6 alkyl, a dva R_5 mohou být vázány na dusík a tvořit kvartérní sůl;

R_6 je H, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl,



kde X_3 je (H,H), O, NR_d , nebo S;

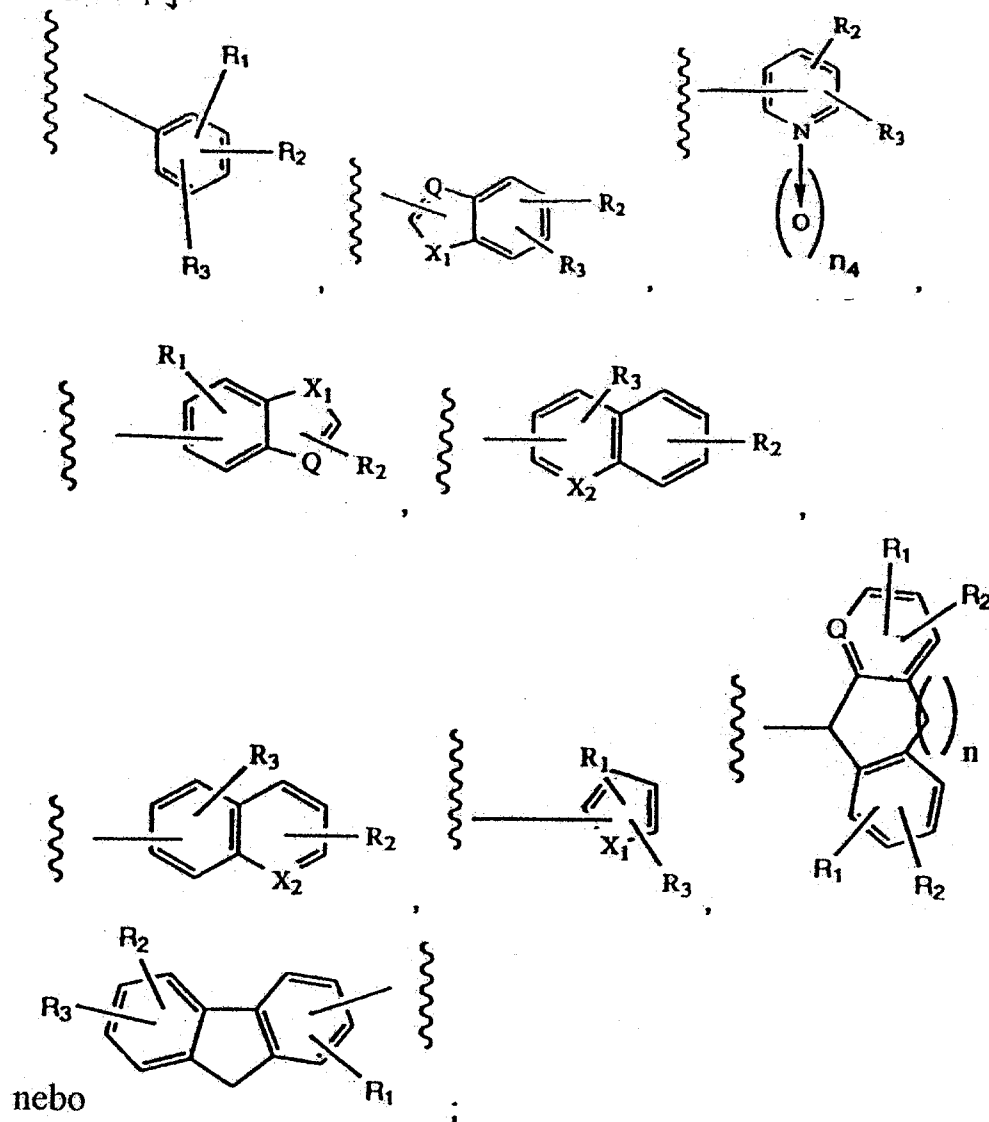
nebo R_6 je heteroaryl, substituovaný heteroaryl, heterocykloalkyl či substituovaný heterocykloalkyl, když n_3 je 0-4; když R_e a R_f spolu s atomem uhlíku, ke kterému jsou vázány tvoří karbonylovou skupinu a n_3 je 1, R_6 může být také $-OR_a$ kde R_a není H, nebo R_6 je $-NR_aR_b$, $-O-(R_aR_b)_{n_7}$ -heteroaryl, $-O-(R_aR_b)_{n_7}$ - substituovaný heteroaryl, $-O-(R_aR_b)_{n_7}$ - heterocykloalkyl, $-O-(R_aR_b)_{n_7}$ - substituovaný heterocykloalkyl, $-O-(R_aR_b)_{n_7}$ -aryl, $-O-(R_aR_b)_{n_7}$ - substituovaný aryl, $-NR_a-(R_aR_b)_{n_7}$ - heteroaryl, $-NR_a-(R_aR_b)_{n_7}$ - substituovaný heteroaryl, $-NR_a-(R_aR_b)_{n_7}$ - aryl, $-NR_a-(R_aR_b)_{n_7}$ - substituovaný aryl, $-NR_a-(R_aR_b)_{n_7}$ - heterocykloalkyl, $-NR_a-(R_aR_b)_{n_7}$ - substituovaný heterocykloalkyl kde R_a a R_b jsou každý nezávisle vybrány ze skupiny obsahující H a C_1 - C_6 alkyl;

nebo nějaký jejich enantiomer,

nebo jejich farmaceuticky přijatelnou sůl.

2. Látka podle nároku 1, kde m je 1; obě X jsou O; l je 0; n je 1; u je 0; a y je 1 až 3;

a Ar₁ je

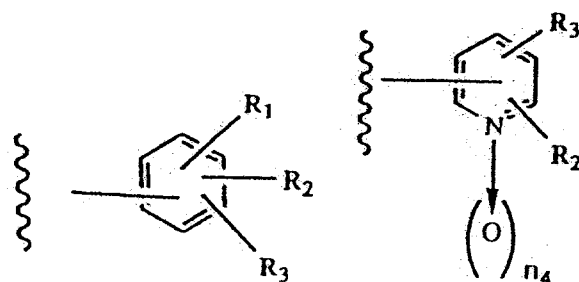


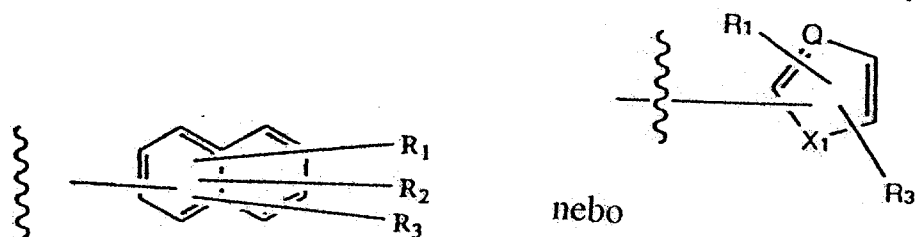
kde Q je N nebo CH;

každé X₁ je nezávisle O, S nebo NR_a;

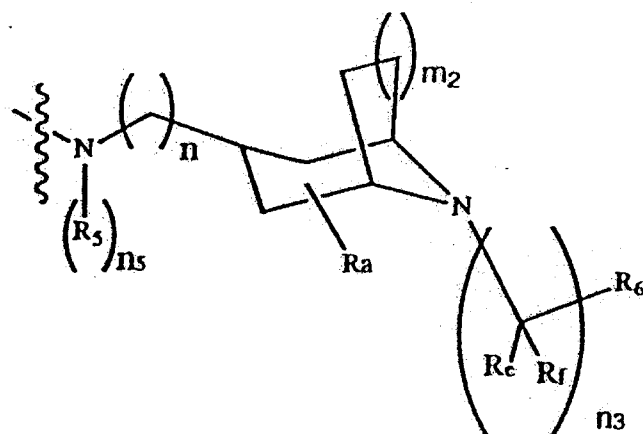
každé X₂ je nezávisle CH nebo N; n₄ je 0 nebo 1;

a kde Ar₂ je

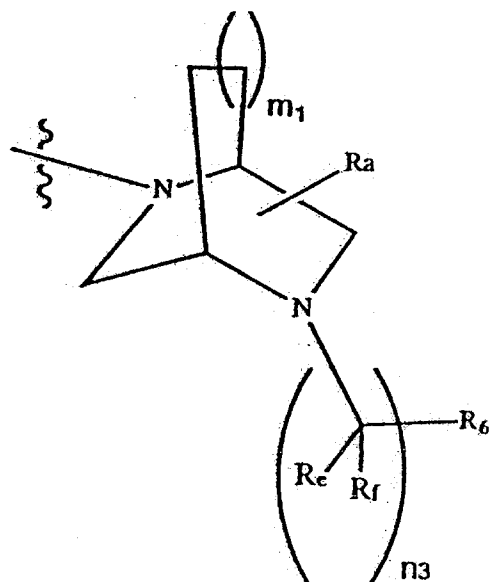




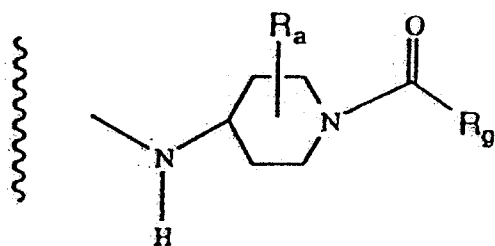
3. Látka jako v nároku 2 kde Z je



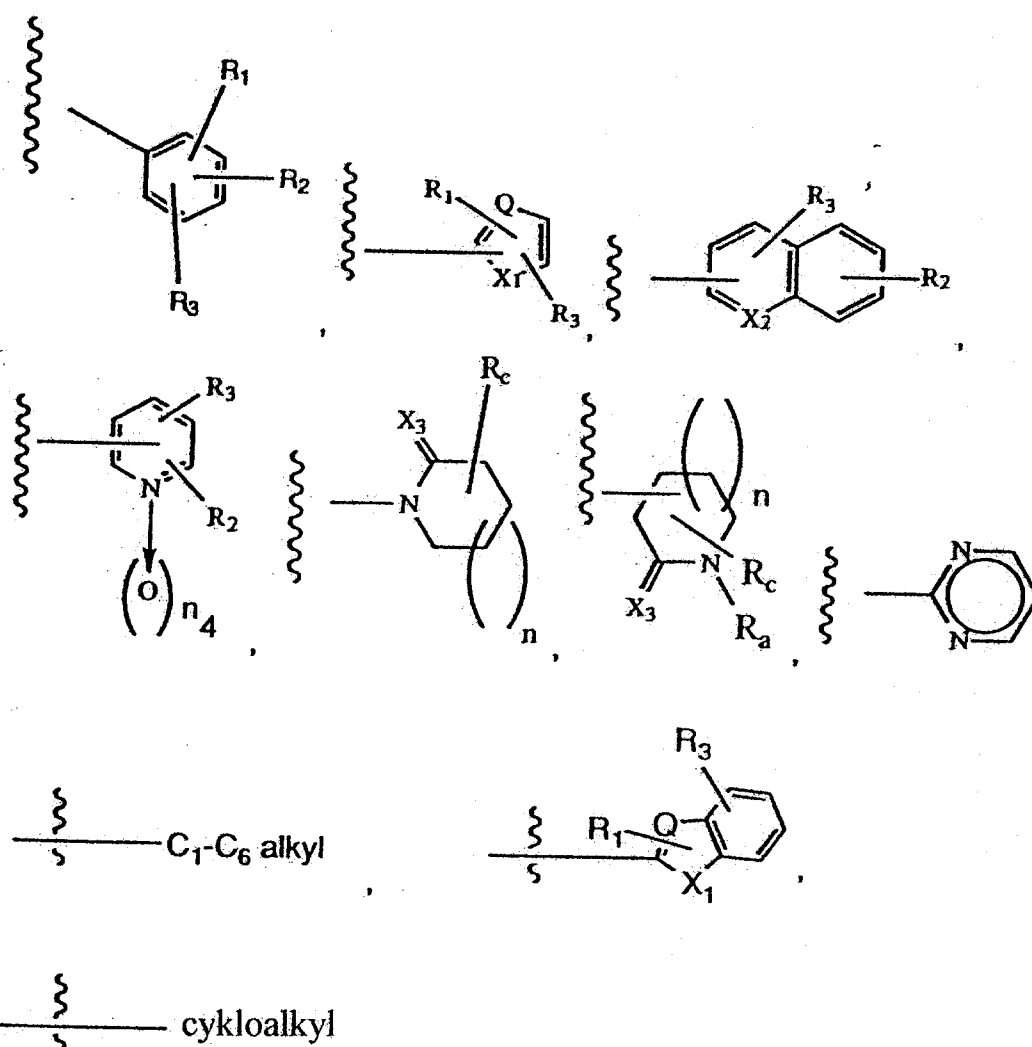
4. Látka jako v nároku 2 kde Z je



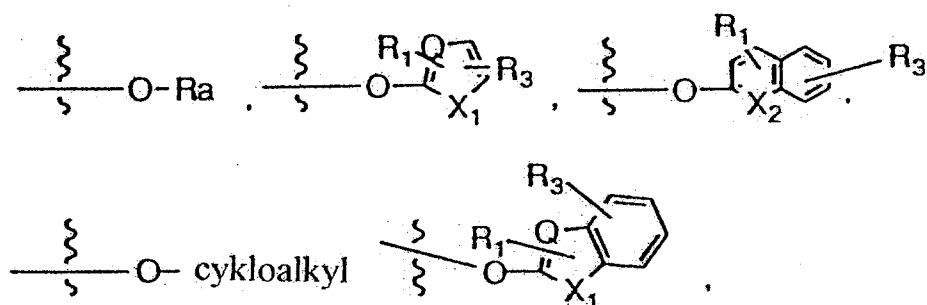
5. Látka jako v nároku 2 kde Z je



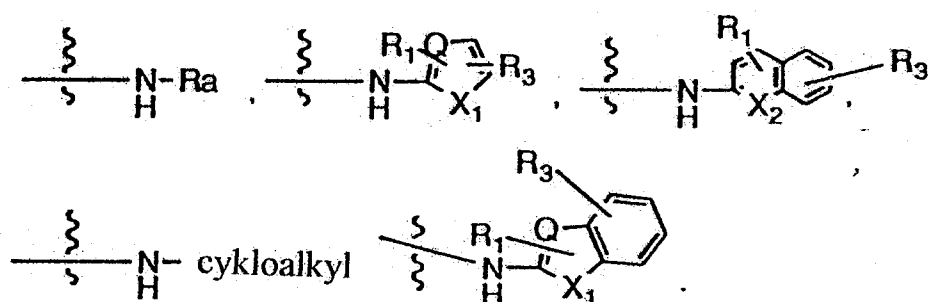
6. Látka jako v nároku 2 kde R_e nebo R_f je H nebo C_1 - C_6 alkyl nebo alyl, n_3 je 0 až 4, n_7 je 0 až 4 a R_6 je



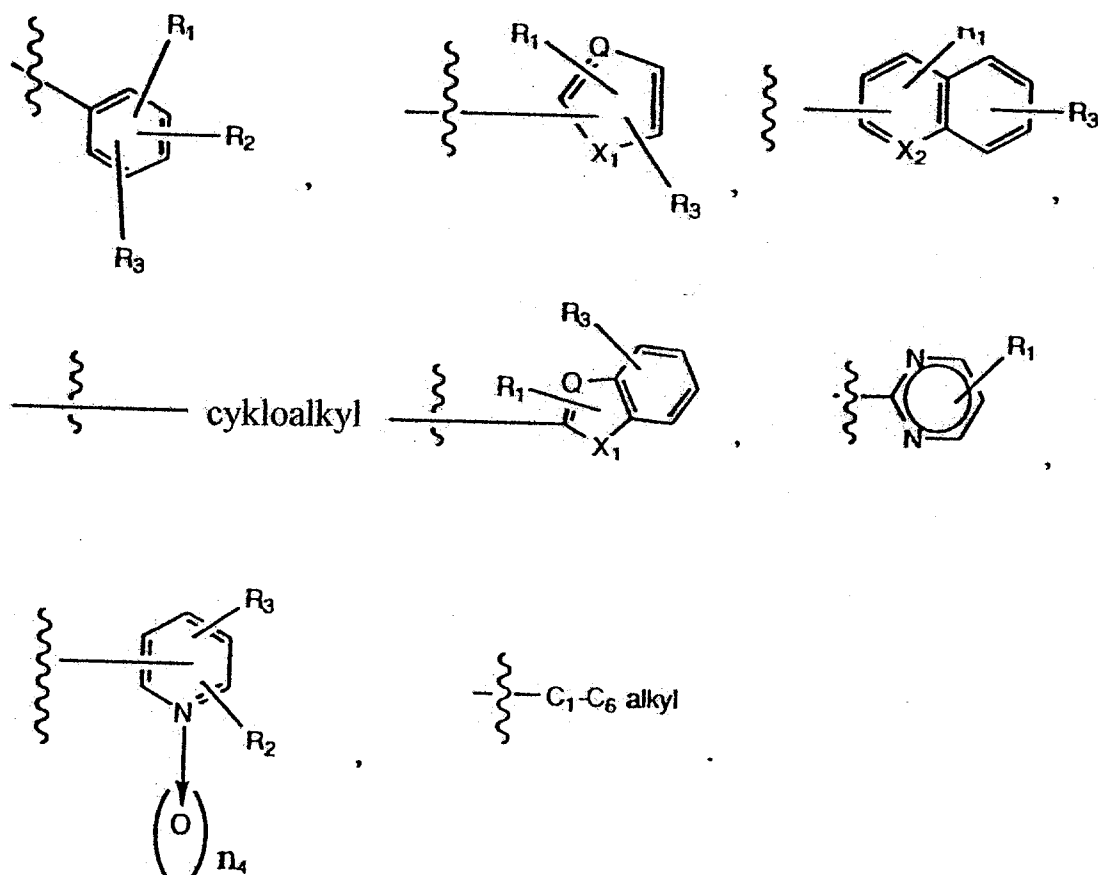
nebo kde R_e a R_f spolu s uhlíkem ke kterému jsou vázány tvoří karbonylovou skupinu, n_3 je 1 a R_6 je $-O-(CR_aR_b)n_7-L$, kde L je



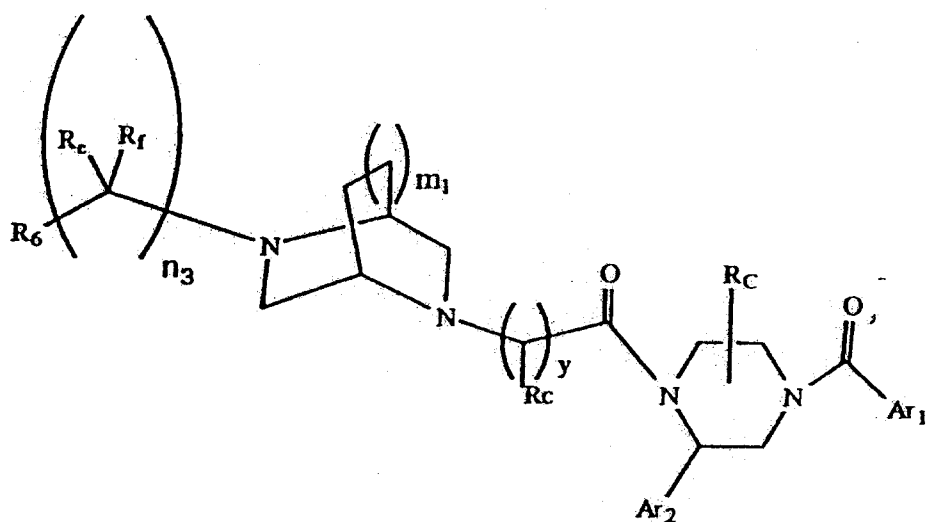
nebo kde R_e a R_f spolu s uhlíkem ke kterému jsou vázány tvoří karbonylovou skupinu, n_3 je 1 a R_6 je $-\text{O}-(\text{CR}_a\text{R}_b)_{n_7}-\text{L}$, kde L je



nebo kde R_e a R_f spolu s uhlíkem ke kterému jsou vázány tvoří karbonylovou skupinu, n_3 je 1 a R_6 je $-\text{O}-(\text{CR}_a\text{R}_b)_{n_7}-\text{L}$, kde L je



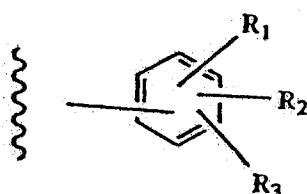
7. Látka podle nároku 1 se vzorcem II



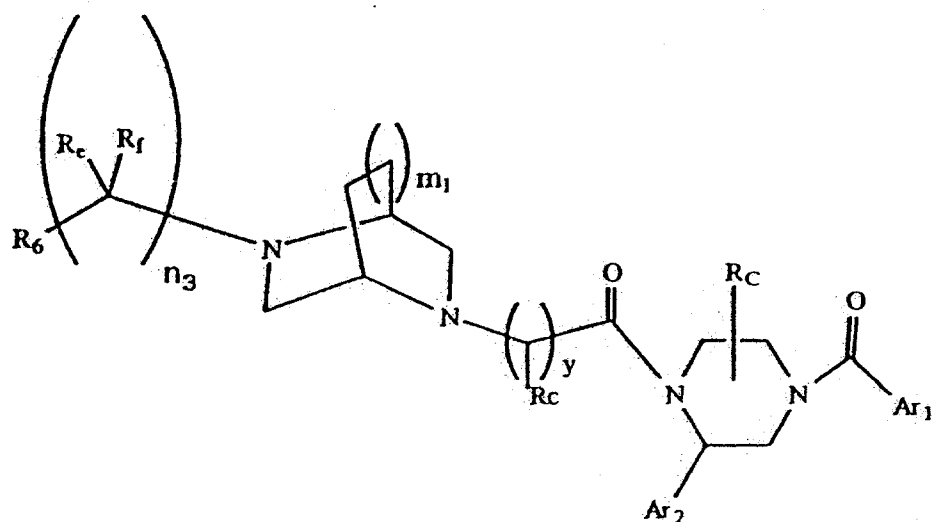
II

kde R_c je H; m_1 je 0 nebo 1; y je 1 až 3;

Ar_1 a Ar_2 jsou oba

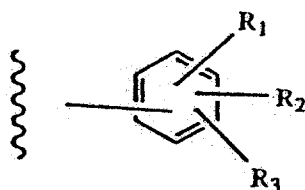


8. Látka podle nároku 4 se vzorcem

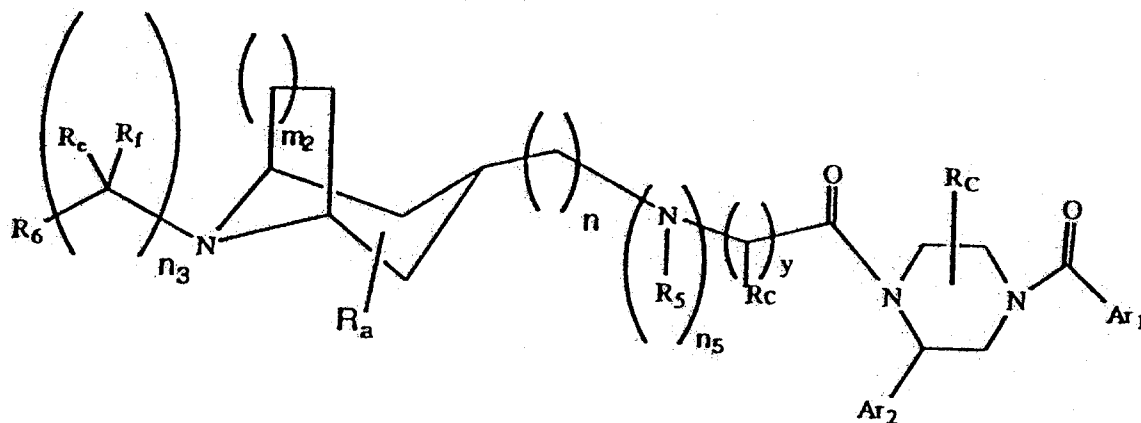


II

kde Ar_1 a Ar_2 jsou oba

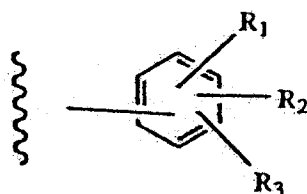


9. Látka podle nároku 1 se vzorcem

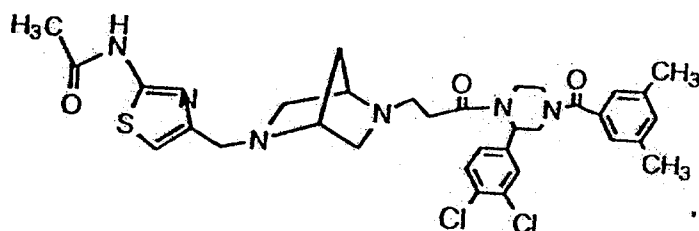
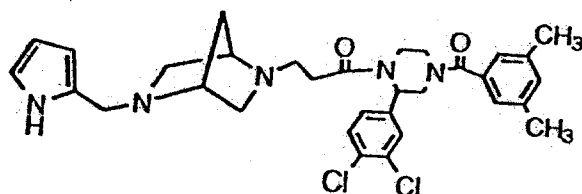


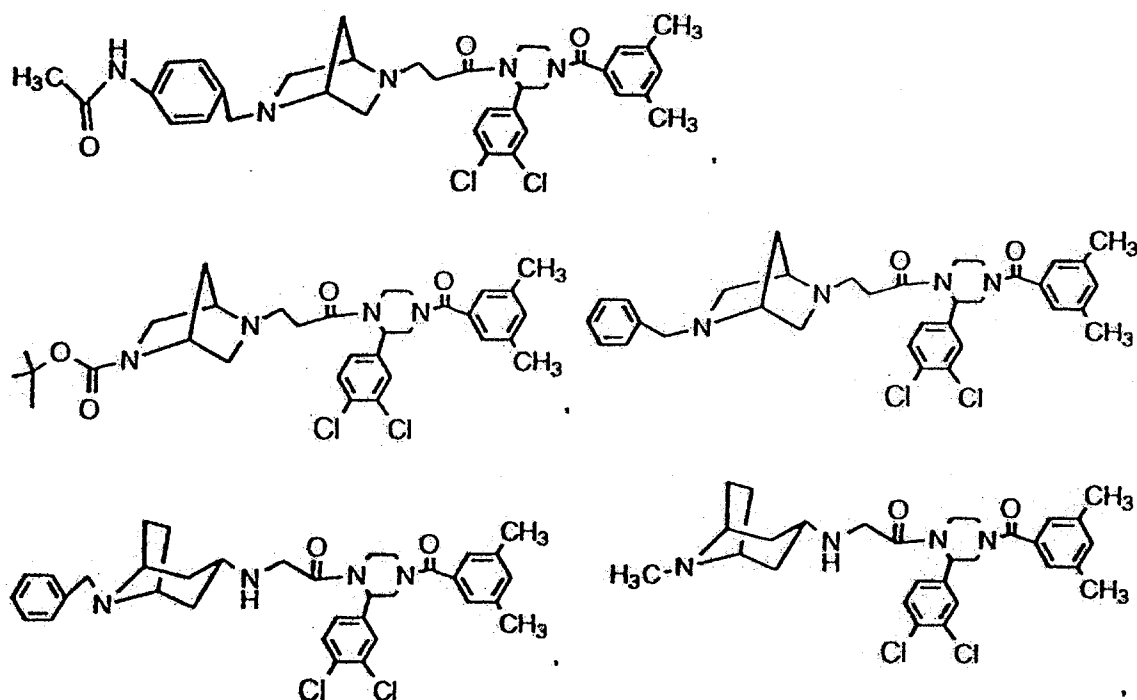
III

kde Ar_1 a Ar_2 jsou oba



10. Látka podle nároku 1 vybraná ze skupiny sestávající se z

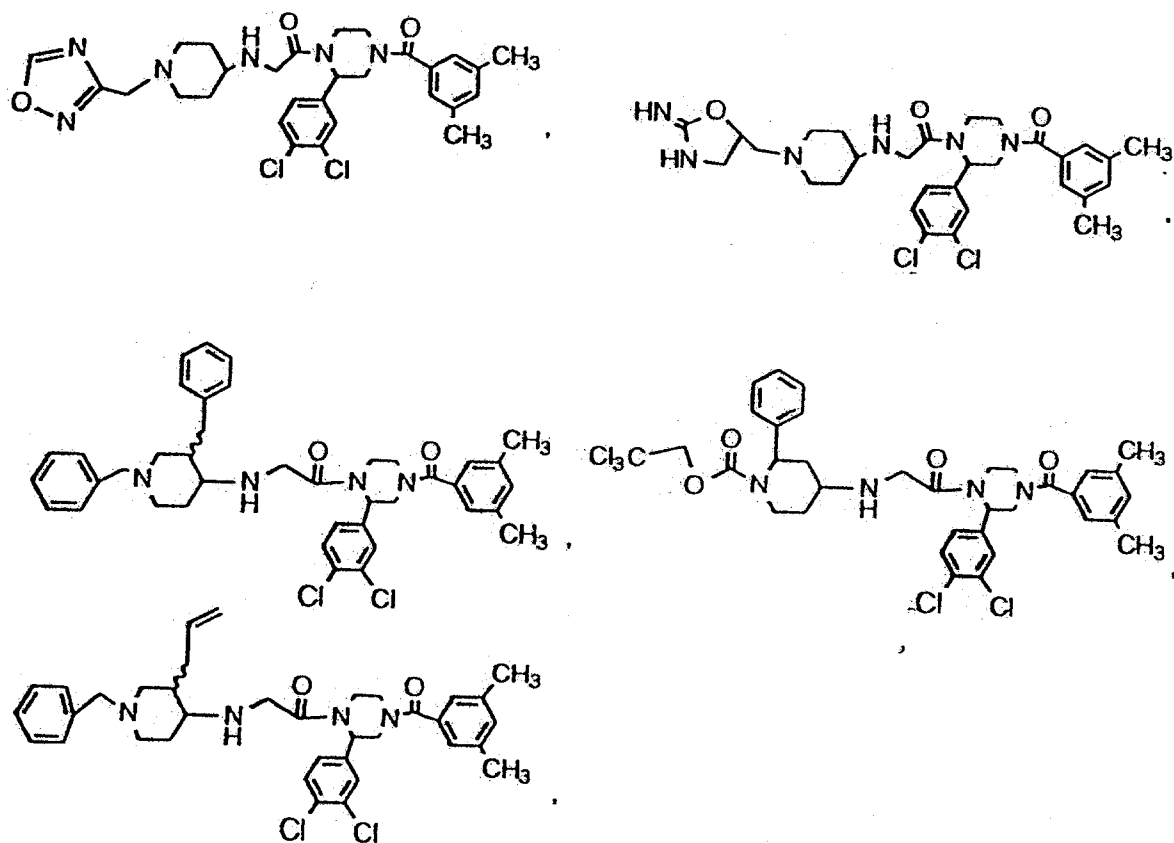


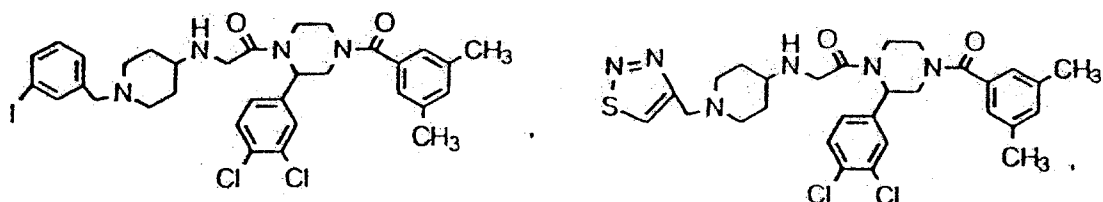
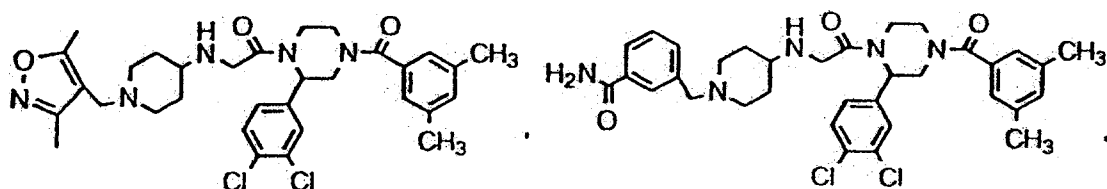
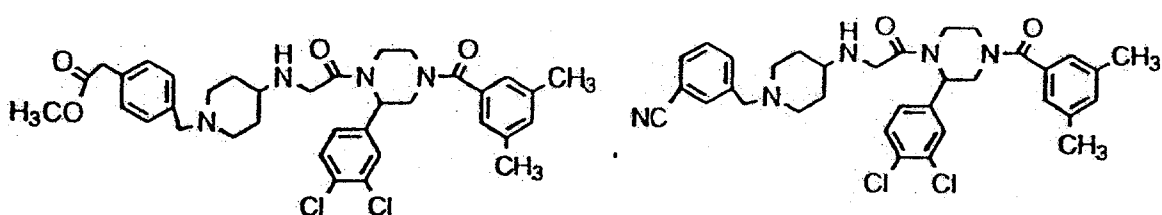
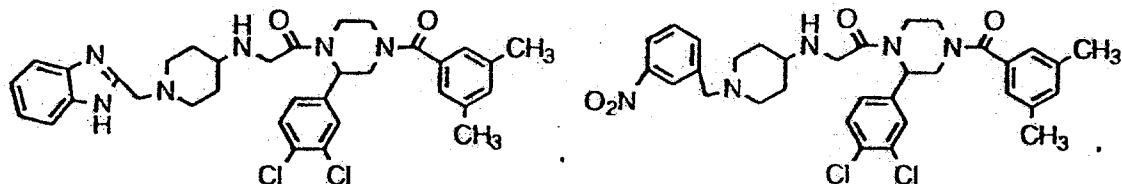
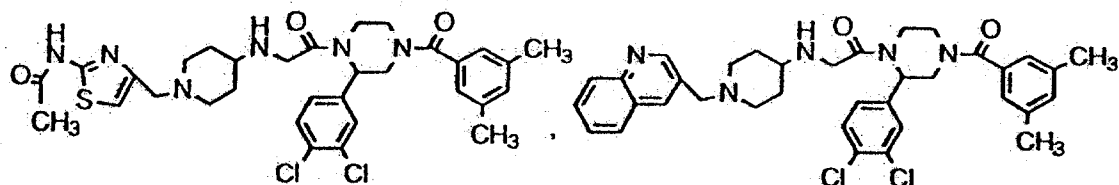
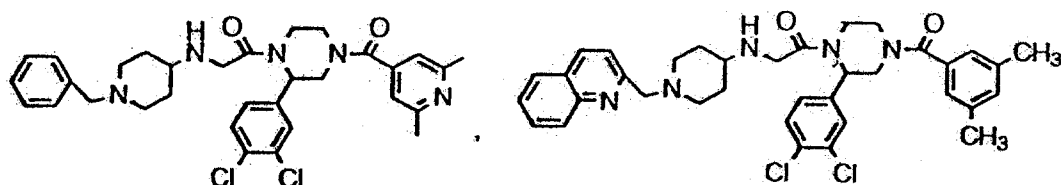
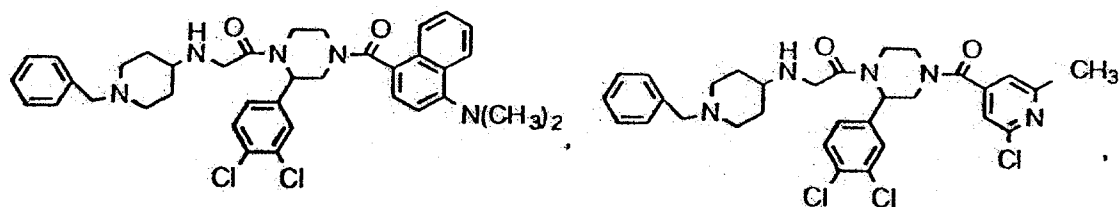


nebo některého jejich enantiomeru

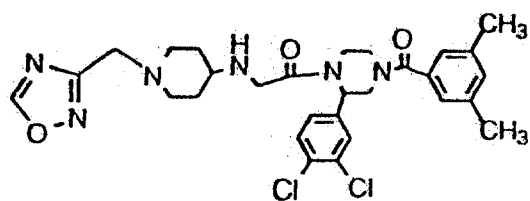
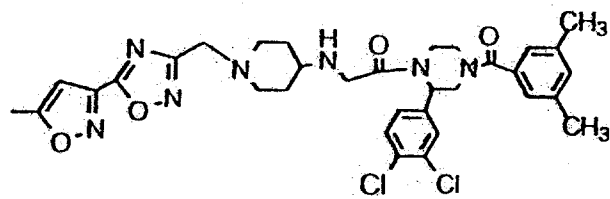
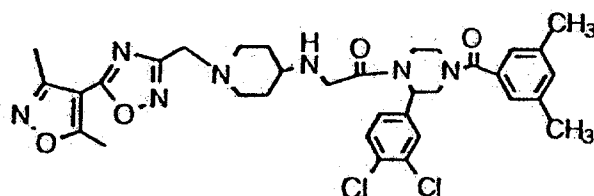
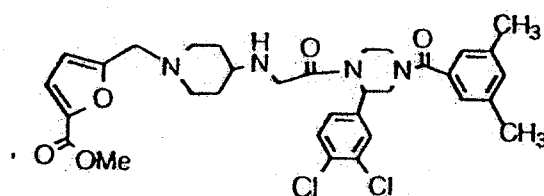
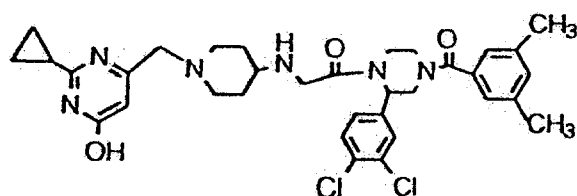
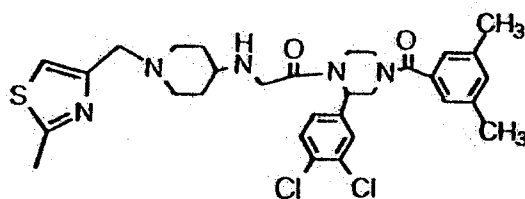
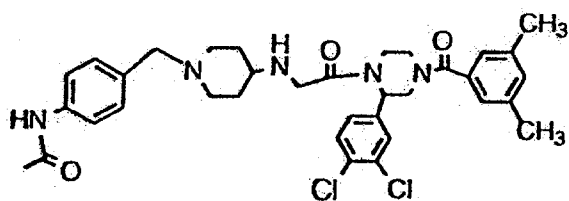
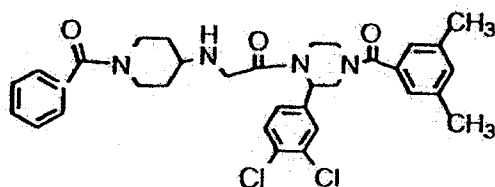
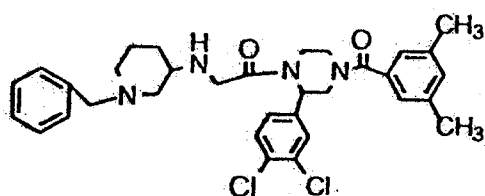
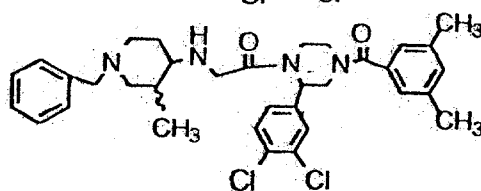
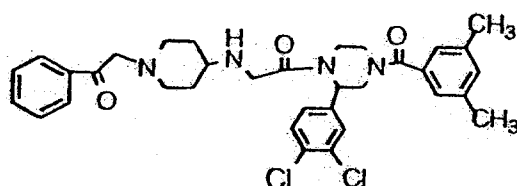
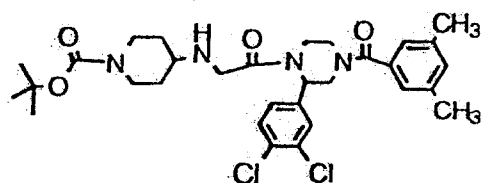
nebo některé jejich farmaceuticky přijatelné soli.

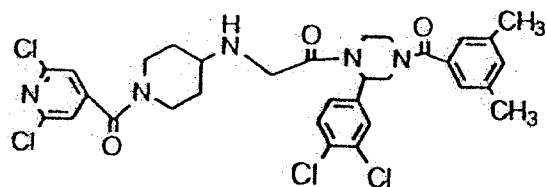
11. Látka vybraná ze skupiny sestávající se z

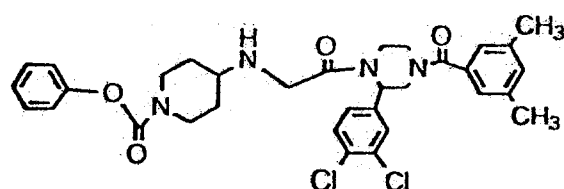
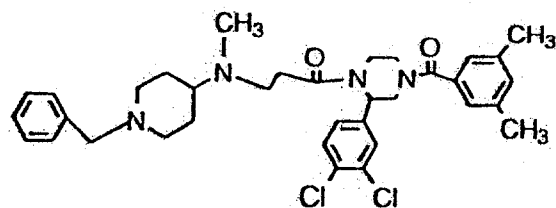
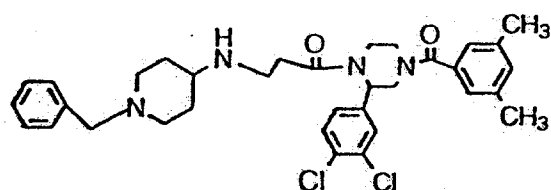




02.03.98





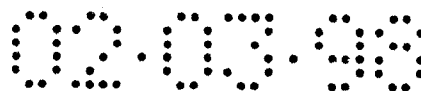


nebo některého jejich enantiomeru
nebo některé jejich farmaceuticky přijatelné soli.

12. Směs obsahující neurokinin antagonisticky účinné množství
látky podle nároku 1 a farmaceuticky přijatelný nosič.

13. Metoda pro indukci neurokininového antagonismu která
zahrnuje podání neurokinin antagonisticky účinného množství látky
podle nároku 1 savci v případě potřeby.

14. Metoda pro léčení chronických onemocnění dýchacích cest,
jako jsou astma a alergie, zánětlivých onemocnění jako jsou



zánětlivá onemocnění střev, psoriáza, fibrozitida, osteoartritida a revmatoidní artritida; migrény, onemocnění centrálního nervového systému, jako jsou deprese, psychózy, deprese a Alzheimerova choroba; Downova syndromu; neuropatie; roztroušené sklerózy, zrakových poruch; zánětu oční spojivky; autoimunitních onemocnění, rejekce štěpu; SLE, gastrointestinálních poruch jako jsou Crohnova choroba a ulcerativní kolitida, poruchy funkce močového měchýře a onemocnění oběhového systému jako jsou angina, Raynaudova choroba, kašel a bolest, která zahrnuje podání terapeuticky účinného množství látky podle nároku 1.