(12) **PATENT**

(19) NO (11) **324837** (13) **B1**

**NORGE**

(51) Int Cl.
*C07D 295/14 (2006.01)* *C07D 241/04 (2006.01)*
*A61K 9/08 (2006.01)* *C07D 241/08 (2006.01)*
*A61K 31/495 (2006.01)*

**Patentstyret**

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| (21) | Søknadsnr | 20023954 | (86) | Int.inng.dag og søknadsnr | 2001.02.22 PCT/US01/05606 |
| (22) | Inng.dag | 2002.08.20 | (85) | Videreføringsdag | 2002.08.20 |
| (24) | Løpedag | 2001.02.22 | (30) | Prioritet | 2000.02.22, US, 184182<br>2000.02.22, US, 184306<br>2000.02.22, US, 184457<br>2000.05.23, US, 206396<br>2000.06.05, US, 209262 |
| (41) | Alm.tilgj | 2002.09.30 | | | |
| (45) | Meddelt | 2007.12.17 | | | |

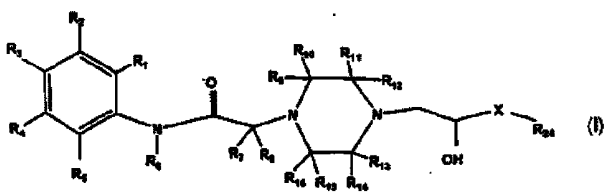
(73) Innehaver CV Therapeutics Inc, 3172 Porter Drive, CA94304 PALO ALTO, US
(72) Oppfinner Prabha N Ibrahim, 3380 Lubich Drive, CA94041 MOUNTAIN VIEW, US
Jeff A Zablocki, 580 Sleeper Avenue, CA94040 MOUNTAIN VIEW, US
Venkata P Palle, 600 Rainbow Drive, Mountain View, CA 94041, US
Vaibhav Varkhedkar, 142 South Bernardo Avenue #2, Sunnyvale, CA 94086, US
Brent K Blackburn, 633 Almond Avenue, CA94022 LOS ALTOS, US
Elfatih O Elzein, 4644 Creekwood Drive, CA94555 FREMONT, US
Grigory Nudelman, 1084 Crespi Drive, Pacifica, CA 94044, US
Tim Marquart, 127 Caine, San Francisco, CA 94112, US
(74) Fullmektig Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO

(54) Benevnelse **Substituerte piperasinforbindelser, anvendelse derav og farmasøytiske sammensetninger innbefattende forbindelsene**

(56) Anførte publikasjoner EP A 407 780, EP A 483 932

(57) Sammendrag

Nye forbindelser med generell formel (I) og farmasøytisk akseptable syreaddisjons-salter derav, hvori forbindelsene er anvendelige ved behandling for å beskytte skjelettmuskler mot skade som resultat av traume eller å beskytte skjelettmuskler etterfølgende- muskel- eller systemisk sykdom slik som periodevis klaudikasjon, og behandle sjokktilstander, og bevare donorvev og organer anvendt i transplantater, ved behandling av kardiovaskulære sykdommer som inkluderer atrial og ventrikulære arytmier, Prinsmetal's (variant) angina, stabil angina og øvelsesindusert angina, kongestiv hjertesykdom og myokardisk infarkt.




(I)

Foreliggende oppfinnelse vedrører substituerte piperazinforbindelser, anvendelse derav og farmasøytiske sammensetninger innbefattende forbindelsene.

US patent nr. 4,567,264, hvor beskrivelsen av denne er innbefattet heri som referanse, beskriver en klasse substituerte piperazinforbindelser som inkluderer en forbindelse kjent som ranolasin, (±)-N-(2,6-dimetylfenyl)-4-[2-hydroksy-3-(2-metoksyfenoksy)-propyl]-1-piperazinacetamid og dens farmasøytisk akseptable salter, og dens anvendelse for behandling av kardiovaskulære sykdommer, som inkluderer arytmier, varierende og øvelsesindusert angina og myokardisk infarkt.

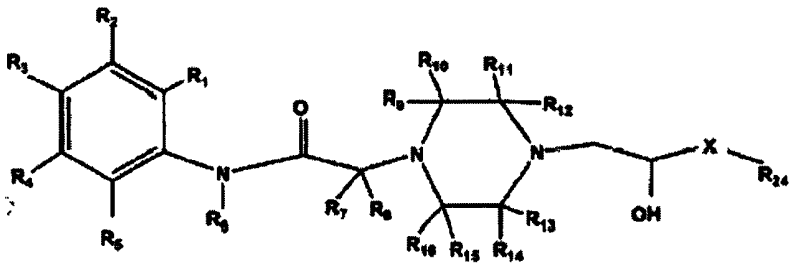
US patent nr. 5,506,229, som er innbefattet heri med referanse, beskriver anvendelsen av ranolasin og det farmasøytisk akseptable salter og estere for behandling av vev som opplever en fysisk eller kjemisk skade, som inkluderer kardoplegi, hypoksisk eller reperfusjonsskade på hjertet eller skjelettmuskel eller hjernevev, og for anvendelse i transplantater. Spesielt er ranolasin særlig anvendelig for behandling av arytmier, varierende og øvelsesindusert angina, og myokardisk infarkt ved delvis å inhibere hjertefettsyreoksidasjon. Vanlige orale og parenterale ranolasinformuleringer er beskrevet, hvilket inkluderer kontrollert frigivelsesformuleringer. Spesielt beskriver eksempel 7D i US patent nr. 5,506,229 en kontrollert frigivelsesformulering i kapselform som innbefatter mikrosfærer av ranolasin og mikrokrystallinsk cellulose belagt med frigivelseskontrollerende polymerer.

Til tross for den viktige oppdagelsen at ranolasin er et svært anvendelig hjerte-terapeutisk middel er det behov for forbindelser som er spesielle fettsyreoksidasjons-inhibitorer som har en halveringstid større enn ranolasin og som har aktiviteter minst tilsvarende ranolasin.

Foreliggende oppfinnelse inkluderer nye substituerte piperazinforbindelser som er delvise fettsyre oksidasjonsinhibitorer med gode terapeutiske halveringstider.

Foreliggende oppfinnelse angir nye substituerte piperazinforbindelser som kan administreres til et pattedyr for å beskytte skjelettmuskler overfor skade som resultat av traumer, og beskytte skjelettmuskler etterfølgende muskel- eller systemiske sykdommer slik som periodisk klaudikasjon, for å behandle sjokktilstander, for å ivareta donorvev og organer anvendt i transplantater, og å behandle kardiovaskulære sykdommer som inkluderer atrial og ventrikulære arytmier, Prinzmetal's (variant) angina, stabil angina, og treningsindusert angina, kongestiv hjertesykdom, og myokardisk infarkt.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en klasse av substituerte piperazinforbindelse kjennetegnet ved følgende formel:



hvori X er utvalgt fra gruppen som består av:



og

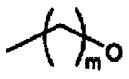
hvori m = 1 eller 2 eller 3;

$R_1$, $R_2$, $R_3$, $R_4$ og $R_5$ er hver uavhengig utvalgt fra gruppen som består av hydrogen, halo, $CF_3$, $SR_{23}$, $N(R_{23})_2$, $COR_{23}$, $NR_{23}SO_2R_{22}$, $C_{1-5}$alkyl, morfolinyl og pyrrolyl, hvori alkylsubstituenten eventuelt er substituert med 1 substituent utvalgt fra $OR_{23}$, hvori $R_2$ og $R_3$ kan bindes sammen og danne et sammensmeltet ringsystem som har fra tre til fire karbonatomer, hvori $R_4$ og $R_5$ kan bindes sammen og danne –CH=CH-CH=CH-;

$R_6$, $R_7$ og $R_8$ er hver uavhengig utvalgt fra gruppen som består av hydrogen og $C_{1-6}$ alkyl;

$R_9$, $R_{10}$, $R_{11}$, $R_{12}$, $R_{13}$, $R_{14}$, $R_{15}$ og $R_{16}$ er hver uavhengig utvalgt fra gruppen som består av hydrogen, $C_{1-4}$ alkyl, hvori $R_9$ og $R_{10}$ sammen kan danne et karbonyl, eller $R_{11}$ og $R_{12}$ kan sammen danne et karbonyl, eller $R_{13}$ og $R_{14}$ kan sammen danne et karbonyl, eller $R_{15}$ og $R_{16}$ kan sammen danne et karbonyl hvori $R_{11}$ og $R_{13}$ eller $R_9$ og $R_{15}$ og $R_{11}$ eller $R_{11}$ og $R_{15}$ eller $R_9$ og $R_{13}$ kan binde sammen og danne et brodannet ringsystem som har fra 1 til 4 karbonatomer hvori $R_9$ og $R_{10}$ eller $R_{11}$ eller $R_{12}$ eller $R_{13}$ og $R_{14}$ eller $R_{15}$ og $R_{16}$ kan binde sammen og danne et brodannende ringsystem som har fra 1 til 5

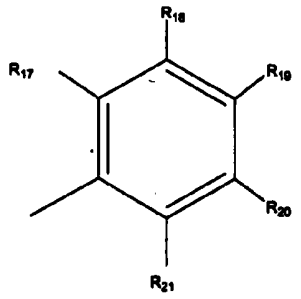
karbonatomer med den betingelsen at $R_9$, $R_{10}$, $R_{11}$, $R_{12}$, $R_{13}$, $R_{14}$, $R_{15}$ og $R_{16}$ ikke alle er hydrogen når $R_{24}$ er fenyl og når X er



$R_{22}$ er $C_{1-6}$ alkyl;

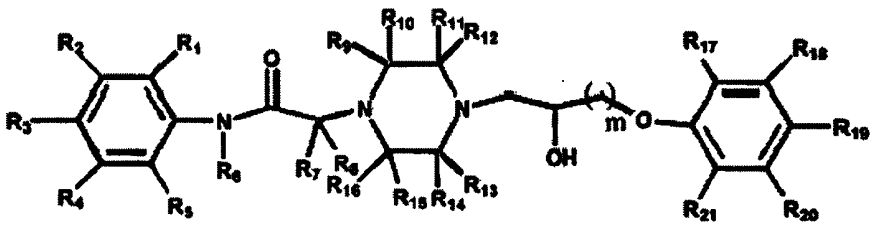
$R_{23}$ er utvalgt fra gruppen som består av H og $C_{1-6}$; og

$R_{24}$ er utvalgt fra gruppen som består av $C_{1-6}$ alkyl, $C_{3-8}$ sykloalkyl, naftyl og



hvori $R_{17}$, $R_{18}$, $R_{19}$, $R_{23}$ og $R_{21}$ hver er uavhengig utvalgt fra gruppen som består av hydrogen, halo, $CF_3$, $OR_{23}$, $C_{1-5}$alkyl eller to av $R_{17}$-$R_{21}$ danner en $C_{1-2}$ alkylendioksyfenyl.

En fordelaktig utførelsesform av oppfinnelsen omfatter substituerte piperazinforbindelser som har følgende formel (I):



I

hvori m = 1 eller 2 eller 3;

$R_1$, $R_2$, $R_3$, $R_4$ og $R_5$ er hver uavhengig utvalgt fra gruppen som består av hydrogen, halo, $CF_3$, $SR_{23}$, $N(R_{23})_2$, $NR_{23}SO_2R_{22}$, $C_{1-5}$alkyl, morfolinyl, pyrrolyl, hvori

alkylsubstituenten eventuelt er substituert med 1 substituent, hvori $R_2$ og $R_3$ kan bindes sammen og danne et sammensmeltet ringsystem som har fra tre til fire karbonatomer, hvori $R_4$ og $R_5$ kan bindes sammen og danne –CH=CH-CH=CH-;

$R_6$, $R_7$ og $R_8$ er hver uavhengig utvalgt fra gruppen som består av hydrogen og $C_{1-6}$ alkyl;

$R_9$, $R_{10}$, $R_{11}$, $R_{12}$, $R_{13}$, $R_{14}$, $R_{15}$ og $R_{16}$ er hver uavhengig utvalgt fra gruppen som består av hydrogen og $C_{1-4}$ alkyl, hvori $R_9$ og $R_{10}$ sammen kan danne et karbonyl, eller $R_{11}$ og $R_{12}$ kan sammen danne et karbonyl, eller $R_{13}$ og $R_{14}$ kan sammen danne et karbonyl, eller $R_{15}$ og $R_{16}$ kan sammen danne et karbonyl hvori $R_{11}$ og $R_{13}$ eller $R_9$ og $R_{15}$ og $R_9$ eller $R_{11}$ og $R_{15}$ eller $R_9$ og $R_{13}$ kan binde sammen og danne et brodannende ringsystem som har fra 1 til 4 karbonatomer hvori $R_9$ og $R_{10}$ eller $R_{11}$ eller $R_{12}$ eller $R_{13}$ og $R_{14}$ eller $R_{15}$ og $R_{16}$ sammen kan danne et brodannende ringsystem som har fra 1 til 5 karbonatomer med den betingelsen at $R_9$, $R_{10}$, $R_{11}$, $R_{12}$, $R_{13}$, $R_{14}$, $R_{15}$ og $R_{16}$ ikke alle er hydrogen når $R_{17}$, $R_{18}$, $R_{19}$, $R_{20}$ og $R_{21}$ alle er hydrogen;

$R_{22}$ er $C_{1-6}$ alkyl;

$R_{17}$, $R_{18}$, $R_{19}$, $R_{20}$ og $R_{21}$ hver er uavhengig utvalgt fra gruppen som består av hydrogen, halo, $CF_3$, $OR_{23}$, $C_{1-5}$alkyl, to av $R_{17}$-$R_{20}$ danner $C_{1-2}$alkendioksyfenyl;

$R_{23}$ er utvalgt fra gruppen som består av H og $C_{1-6}$ alkyl.

Mest foretrukket er substituerte piperazinforbindelser med formel I utvalgt fra:

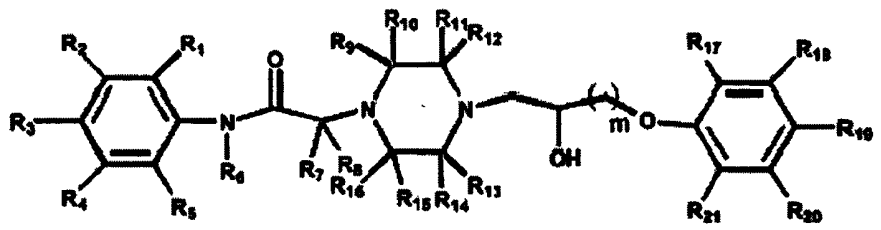
N-(2,6-dimetylfenyl)-2-{4-[2-hydroksy-3-(2-metoksyfenoksy)propyl]-3-oksopiperazinyl}acetamid,
N-(2,6-dimetylfenyl)-2-{4-[2-hydroksy-3-(2-metoksyfenoksy)propyl]-3,5-dimetylpiperazinyl}acetamid,
2-{(5S,2R)-4-[-hydroksy-3-(2-metoksyfenoksy)propyl]-2,5-dimetylpiperazinyl}-N-(2,6-dimetylfenyl)acetamid,
2-{2,5-diasa-5-[2-hydroksy-3-(2-metoksyfenoksy)propyl]bisyklo[4.4.0]des-2-yl}-N-(2,6-dimetylfenyl)acetamid,
N-(2,6-dimetylfenyl)-2-{4-[2-hydroksy-3-(2-metoksyfenoksy)propyl]-3-oksopiperazinyl}acetamid,

N-(2,6-dimetylfenyl)-2-{4-[2-hydroksy-3-(2-metoksyfenoksy)propyl]-3,3-dimetylpiperazinyl}acetamid,
2-{5-[(2S)-2-hydroksy-3-(2-metoksyfenoksy)propyl](1S,4S)-2,5-diazabisyklo[2.2.1]hept-2-yl}-N-(2,6-dimetylfenyl)acetamid,
N-(2,6-dimetylfenyl)-2-{4-[2-hydroksy-3-(2-metoksyfenoksy)butyl]-piperazinyl}acetamid,
N-(2,6-dimetylfenyl)-2-{4-[4-(4-fluorfenoksy)-2-hydroksybutyl]-piperazinyl}acetamid,
2-(4-{4-[4-(tert-butyl)fenoksy]-2-hydroksybutyl}piperazinyl)-N-(2,6-dimetylfenyl)acetamid,
N-(2,6-dimetylfenyl)-2-{4-[2-hydroksy-3-(2-metoksyfenoksy)butyl]-piperazinyl}acetamid,
N-(2,6-dimetylfenyl)-2-{4-[2-hydroksy-3-(2-metoksyfenoksy)butyl]-piperazinyl}acetamid,
2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-3-metylpiperazinyl}-N-(2,6-dimetylfenyl)-acetamid,
2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-3-metylpiperazinyl}-N-(2,6-diklorfenyl)acetamid,
2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-3-metylpiperazinyl}-N-(4-sulfamoyl-fenyl)acetamid,
2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-3-metylpiperazinyl}-N-(5-metoksy-3-(trifluormetyl)fenyl]acetamid,
2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-3-metylpiperazinyl}-N-indan-5-ylacetamid,
2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-3-metylpiperazinyl}-N-naftylacetamid,
2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-3-metylpiperazinyl}-N-(4-klornaftyl)acetamid,
2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-3-metylpiperazinyl}-N-(2-pyrrolylfenyl)acetamid,
2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-3-metylpiperazin}-N-fenylacetamid,
2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-N-(2-klorfenyl)acetamid,
2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-3-metylpiperazinyl}-N-(2-klor-4-metylfenyl)acetamid,
2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-3-metylpiperazinyl}-N-[2-(1-metylvinyl)fenyl]acetamid,

2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-3-metylpiperazinyl}-N-(2-metylfenyl)acetamid,
2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-3-metylpiperazinyl}-N-[6-metyl-2-(metyletyl)fenyl]acetamid,
2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-3-metylpiperazinyl}-N-(3-metyltiofenyl)acetamid,
2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-3-metylpiperazinyl}-N-(4-klor-2-metoksy-5-metylfenyl)acetamid,
2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-3-metylpiperazinyl}-N-[4-(dimetylamino)fenyl]acetamid,
2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-3-metylpiperazinyl}-N-(2,4-dimetoksyfenyl)acetamid,
2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-3-metylpiperazinyl}-N-(3,4-diklorfenyl)acetamid,
2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-3-metylpiperazinyl}-N-(4-klorfenyl)acetamid,
2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-3-metylpiperazinyl}-N-(3-klorfenyl)acetamid,
2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-3-metylpiperazinyl}-N-(3,5-diklorfenyl)acetamid,
2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-3-metylpiperazinyl}-N-(4-metoksyfenyl)acetamid,
2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-3-metylpiperazinyl}-N-(4-metylfenyl)acetamid,
2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-3-metylpiperazinyl}-N-(3-metylfenyl)acetamid,
2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-3-metylpiperazinyl}-N-(4-fluorfenyl)acetamid,
2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-3-metylpiperazinyl}-N-(4-syanofenyl)acetamid,
2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-3-metylpiperazinyl}-N-84-asetylfenyl)acetamid,
2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-3-metylpiperazinyl}-N-(2-metoksyfenyl)acetamid,
2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-3-metylpiperazinyl}-N-[4-(trifluormetyl)fenyl]acetamid,

2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-3-metylpiperazinyl}-N-[4-klor-3-(trifluormetyl)fenyl]acetamid,
2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-3-metylpiperazinyl}-N-(3,5-dimetoksyfenyl)acetamid,
2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-3-metylpiperazinyl}-N-(4-morfolin-4-ylfenyl)acetamid,
2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-3-metylpiperazinyl}-N-(3-fluor-4-metoksyfenyl)acetamid,
2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-3-metylpiperazinyl}-N-(3,4,5-trimetoksyfenyl)acetamid,
2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-3-metylpiperazinyl}-N-(3,4-dimetoksyfenyl)acetamid,
2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-3-metylpiperazinyl}-N-(4-klor-2-fluorfenyl)acetamid,
2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-3-metylpiperazinyl}-N-[2-(hydroksy-metyl-6-metylfenyl]acetamid.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer videre en substituert piperazinforbindelse, kjennetegnet ved at den har følgende formel:



I

hvori m = 0, 1 eller 2 eller 3;

$R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$ og $R^5$ er hver uavhengig utvalgt fra gruppen som består av hydrogen, halo, $CF_3$, $SR_{23}$, $N(R_{23})_2$, $COR_{23}$, $NR_{23}SO_2R_{22}$, $C_{1-5}$ alkyl, morfolinyl, pyrrolyl, hvori alkylsubstituenten eventuelt er substituert med 1 substituent $OR_{23}$;

$R^6$, $R^7$ og $R^8$ er uavhengig utvalgt fra gruppen som består av hydrogen og $C_{1-6}$ alkyl;
$R^9$, $R^{10}$, $R^{11}$, $R^{12}$, $R^{13}$, $R^{14}$, $R^{15}$ og $R^{16}$ er hver uavhengig utvalgt fra gruppen som består av hydrogen og $C_{1-4}$ alkyl, hvori $R^9$ og $R^{10}$ sammen kan danne en karbonyl, eller $R^{11}$ og $R^{12}$ kan sammen danne en karbonyl, eller $R^{13}$ og $R^{14}$ kan sammen danne en karbonyl,

eller $R^{15}$ og $R^{16}$ kan sammen danne en karbonyl, hvori $R^{11}$ og $R^{13}$ eller $R^9$ og $R^{13}$ eller $R^9$ og $R^{11}$ eller $R^{11}$ og $R^{15}$ eller $R^9$ og $R^{13}$ sammen kan danne et brodannet ringsystem hvori de to R gruppene sammen omfatter fra 1 til 4 karbonatomer og hvori $R^9$ og $R^{10}$ eller $R^{11}$ og $R^{12}$ eller $R^{13}$ og $R^{14}$ eller $R^{15}$ og $R^{16}$ sammen kan danne et spiro ringsystem hvori de to R gruppene sammen omfatter fra 1 til 5 karbonatomer;

$R^{17}$, $R^{18}$, $R^{19}$, $R^{20}$ og $R^{21}$ har betydningen angitt i krav 1;

$R_{22}$ er $C_{1-5}$ alkyl; og

$R_{23}$ er utvalgt fra gruppen som består av H og $C_{1-6}$ alkyl.

I en foretrukket sammensetning er m = 1 eller 2;

$R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$ og $R^5$ hver er uavhengig utvalgt fra gruppen som består av hydrogen, halo, $CF_3$, $OR^{23}$ og $C_{1-2}$ alkyl, hvori $R^{23}$ er $C_{1-2}$ alkyl;

$R^6$, $R^7$ og $R^8$ er hver uavhengig utvalgt fra gruppen som består av hydrogen og metyl; $R^9$, $R^{10}$, $R^{11}$, $R^{12}$, $R^{13}$, $R^{14}$, $R^{15}$ og $R^{16}$ er hver uavhengig utvalgt fra gruppen som består av hydrogen og $C_{1-2}$ alkyl, eller $R^9$ og $R^{10}$ sammen kan danne et karbonyl, eller $R^{15}$ og $R^{16}$ sammen danner et karbonyl, hvori $R^{11}$ og $R^{13}$ eller $R^9$ og $R^{13}$ eller $R^9$ og $R^{11}$ eller $R^{11}$ og $R^{15}$ eller $R^9$ og $R^{13}$ kan bindes sammen og kan danne en ring som inkluderer fra 1 til 4 karbonatomer; og

$R^{17}$, $R^{18}$, $RR^{19}$, $R^{20}$ og $R^{21}$ er hver uavhengig utvalgt fra gruppen som består av hydrogen, halo, $CF_3$, $OR_{23}$ eller $C_{1-3}$ alkyl.

I en andre mer foretrukket utførelsesform er m = 1 eller 2;

$R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$ og $R^5$ hver er uavhengig utvalgt fra gruppen som består av hydrogen metyl;

$R^6$, $R^7$ og $R^8$ er hver hydrogen;

$R^9$, $R^{10}$, $R^{11}$, $R^{12}$, $R^{13}$, $R^{14}$, $R^{15}$ og $R^{16}$ er hver uavhengig utvalgt fra gruppen som består av hydrogen og $C_{1-4}$ alkyl, eller $R^9$ og $R^{10}$ sammen kan danne en karbonyl, eller $R^{11}$ og $R^{12}$ kan sammen danne en karbonyl, eller $R^{13}$ og $R^{14}$ kan sammen danne en karbonyl, eller $R^{15}$ og $R^{16}$ kan sammen danne en karbonyl, hvori $R^{11}$ og $R^{13}$ eller $R^9$ og $R^{13}$ eller $R^9$ og $R^{11}$ eller $R^{11}$ og $R^{15}$ eller $R^9$ og $R^{13}$ kan bindes sammen og danne en ring som inkluderer fra 1 til 4 karbonatomer;

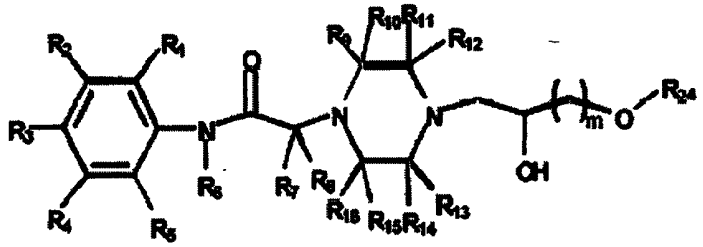
$R^{17}$, $R^{18}$, $R^{19}$, $R^{20}$ og $R^{21}$ er hver uavhengig utvalgt fra gruppen som består av hydrogen, halo, $C_{1-4}$ alkyl, $CF_3$, og $OR^{23}$; og

$R^{23}$ er $C_{1-2}$ alkyl.

Mest foretrukket er substituerte piperazinforbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse utvalgt fra

N-(2,6-dimetylfenyl)-2-[4-(2-hyddroksy-4-fenylbutyl)piperazinyl]acetamid;
N-(2,6-dimetylfenyl)-2-{4-[2-hydroksy-3-(2-metoksyfenyl)propyl]piperazinyl}acetamid;
2-[4-(3-(2H-benzo[d]1,3-dioksolen-5-yl)-2-hydroksypropyl)piperazinyl]-N-(2,6-dimetylfenyl)acetamid;
N-(2,6-dimetylfenyl)-2-{4-[2-hydroksy-3-(4-[2-hydroksy-3-fenylpropyl]piperazinyl}acetamid,
N-(2,6-dimetylfenyl)-2-{4-[4-(4-metoksyfenyl)-2-hydroksybutyl]piperazinyl}acetamid,
2-{4-[4-(2,6-difluorfenyl)-2-hydroksybutyl]piperazinyl}-N-(2,6-dimetylfenyl)-acetamid,
N-(2,6-dimetylfenyl)-2-{4-[4-(2-klorfenyl)-2-hydroksybutyl]piperazinyl}acetamid,
2-(4-{4-[4-(tert-butyl)fenyl]fenyl-2-hydroksybutyl}piperazinyl)-N-(2,6-dimtylfenyl)acetamid,
N-(2,6-dimetylfenyl)-2-{4-[4-(2-fluorfenyl)-2-hydroksybutyl]piperazinyl}acetamid,
N-(2,6-dimetylfenyl)-2-(4-{2-hydroksy-4-[4-(trifluormetyl)fenyl]butyl}piperazinyl)acetamid,
2-[4-(3-(2H-benzo[d]1,3-dioksolen-5-yl)-2-hydroksypropyl)piperazinyl]-N-(2,6-dimetylfenyl)-2-metylpropanamid,
N-(2,6-dimetylfenyl)-2-[4-(2-hydroksy-3-fenylpropyl)piperazinyl]-2-metylpropanamid,
N-(2,6-dimetylfenyl)-2-{4-[2-hydroksy-3-(3,4,5-trimetoksyfenyl)propyl]piperazinyl}-2-metylpropanamid,
N-(2,6-dimetylfenyl)-2-[4-(2-hydroksy-5-fenylpentyl)pipeasinyl]acetamid,
N-(2,6-dimetylfenyl)-2-{4-[5-(2-fluorfenyl)-2-hydroksy-pentyl]piperazinyl}acetamid
og
N-(2,6-dimetylfenyl)-2-{4-[5-(2-klorfenyl)-2-hydroksy-pentyl]piperazinyl}acetamid.

Foreliggende oppfinnelse omfatter ytterligere forbindelser av formel I:



I

hvori m = 1, 2 eller 3;

$R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$ og $R^5$ er hver uavhengig utvalgt fra gruppen som består av hydrogen, halo, $CF_3$, $SR^{20}$, $N(R^{20})_2$, $COR^{20}$, $NR^{20}SO_2R^{22}$, $C_{1-5}$alkyl, morfolinyl og pyrrolyl, hvori alkylsubstituenten eventuelt er substituert med 1 substituent utvalgt fra gruppen som består av $OR^{20}$;

$R^6$, $R^7$ og $R^8$ er hver uavhengig utvalgt fra gruppen bestående av hydrogen eller $C_{1-3}$ alkyl;

$R^9$, $R^{10}$, $R^{11}$, $R^{12}$, $R^{13}$, $R^{14}$, $R^{15}$ og $R^{16}$ er hver uavhengig utvalgt fra gruppen som består av $C_{1-4}$ alkyl, hvori $R^9$ og $R^{10}$ sammen kan danne en karbonyl, eller $R^{11}$ og $R^{12}$ sammen kan danne en karbonyl, eller $R^{13}$ og $R^{14}$ kan sammen danne en karbonyl, eller $R^{15}$ og $R^{16}$ kan sammen danne en karbonyl hvori $R^{11}$ og $R^{13}$ eller $R^9$ og $R^{15}$ eller $R^9$ og $R^{11}$ eller $R^{11}$ og $R^{15}$ eller $R^9$ og $R^{13}$ sammen kan danne en ring som inkluderer fra 1 til 3 karbonatomer;

$R^{24}$ er utvalgt fra $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_3$-$C_8$ sykloalkyl og naftyl;

$R^{20}$ er utvalgt fra gruppen som består av H eller $C_{1-6}$ alkyl; og

$R^{22}$ er $C_{1-6}$ alkyl.

I forbindelsene er det foretrukket at $R^6$, $R^7$ og $R^8$ hver er uavhengig utvalgt fra gruppen som består av hydrogen eller metyl.

I foretrukne sammensetninger med formel I er m =1;

$R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$ og $R^5$ hver uavhengig utvalgt fra gruppen som består av hydrogen eller metyl;

$R^6$, $R^7$ og $R^8$ er hver hydrogen;

$R^{11}$ og $R^{12}$ er hver utvalgt fra gruppen som består av hydrogen og metyl, $R^9$, $R^{10}$, $R^{13}$, $R^{14}$, $R^{15}$ og $R^{16}$ er hver hydrogen og $R^9$ og $R^{10}$ kan sammen danne en karbonyl;

$R^{24}$ er utvalgt fra gruppen som består av $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_3$-$C_8$ sykloalkyl og naftyl; og
$R^{20}$ er metyl eller H.

I andre foretrukne forbindelser er m =1;

$R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$ og $R^5$ hver uavhengig utvalgt fra gruppen som består av hydrogen eller metyl;

$R^6$, $R^7$ og $R^8$ er hver hydrogen;

$R^9$, $R^{10}$, $R^{11}$, $R^{12}$, $R^{13}$, $R^{14}$, $R^{15}$ og $R^{16}$ er hver hydrogen; og
$R^{24}$ er utvalgt fra gruppen som består av alkyl som har fra 1 til 6 karbonatomer, sykloalkyl som har fra 4 til 6 karbonatomer og naftyl.

Mest foretrukket er de substituerte piperazinforbindelsene med formel I utvalgt fra gruppen som består av:

2-({2-[4-(3-isopropoksy-2-hydroksypropyl)piperazinyl]-N-({2,6-dimetylfenyl)acetamid;
N-(2,6-dimetylfenyl)-2-[4-(2-hydroksy-3-indan-2-yloksypropyl)piperazinyl]acetamid;
N-(2,6-dimetylfenyl)-2-{4-[2-hydroksy-3-(fenylmetoksy)propyl]piperazinyl}acetamid;
2-[4-(3-{[4-(tert-butyl)fenyl]metoksy}-2-hydroksypropyl)piperazinyl]-N-(2,6-dimetylfenyl)acetamid;
N-(2,6-dimetylfenyl)-2-(4-{3-[(2-fluorfenyl)metoksy]-2-hydroksypropyl}piperazinyl) acetamid;
2-(4-{3-[(2,4-difluorfenyl)metoksy]-2-hydroksypropyl}piperazinyl)-N-(2,6-dimetylfenyl)acetamid;
N-(2,6-dimetylfenyl)-2-[4-(2-hydroksy-3-{[4-(trifluormetyl)fenyl]metoksy}propyl) piperazinyl]acetamid;
N-(2,6-dimetylfenyl)-2-(4-{2-hydroksy-3-[(2-metoksyfenyl)metoksy]propyl}acetamid;
2-(4-{3-[(2,4-dimetoksyfenyl)metoksyl]-2-hydroksypropyl}piperazinyl)-N-(2,6-dimetylfenyl) acetamid;

N-(2,6-dimetylfenyl)-2-(4-{2-hydroksy-3-[(4-metoksyfenyl)metoksy]propyl}piperazin) acetamid;
N-(2,6-dimetylfenyl)-2-(4-{3-[(4-fluorfenyl)metoksy]-2-hydroksypropyl}piperazinyl) acetamid;
N-(2,6-dimetylfenyl)-2-(4-{2-hydroksy-3-[(4-metoksyfenyl)metoksy}propyl}piperazinyl) acetamid;
N-(2,6-dimetylfenyl)-2-(4-{2-hydroksy-3-[(4-fenylfenyl)metoksy]propyl}piperazinyl) acetamid;
N-(2,6-dimetylfenyl)-2-(4-{3-[(4-butylfenyl)metoksy]-2-hydroksypropyl}piperazinyl) acetamid;
N-(2,6-dimetylfenyl)-2-{4-[2-hydroksy-3-(2-naftylmetoksy)propyl]piperazinyl}acetamid;
N-(2,6-dimetylfenyl)-2-{4-[3-(sykloheksylmetoksy)-2-hydroksypropyl]piperazinyl} acetamid, og
N-(2,6dimetylfenyl)-2-(4-{3-[(4-fluorfenyl)metoksy]-2-hydroksypropyl}-3,3-dimetyl-piperazinyl)acetamid.

Følgende definisjoner gjelder for begrepene slik de er anvendt heri:

"Halo" eller "halogen" – alene eller i kombinasjon betyr alle halogener, dvs. klor (Cl), fluor (F), brom (Br), jod (I).

"Hydroksyl" refererer til gruppen –OH.
"Tiol" eller "merkapto" refererer til gruppen –SH.

"Eventuell " og "eventuelt" betyr at det som er den etterfølgende beskrevne hendelsen eller omstendigheten kan eller ikke kan finne sted, og beskrivelsen inkluderer tilfeller hvor begivenheten eller omstendigheten finner sted og tilfeller hvor den ikke gjør det. For eksempel indikerer "eventuelle farmasøytiske eksipienter" at en formulering beskrevet kan eller ikke kan inkludere farmasøytiske eksipienter forskjellig fra de som spesifikt er angitt å være tilstede, og at formuleringen beskrevet på denne måten inkluderer tilfeller hvori de eventuelle eksipientene er tilstede og tilfeller hvori de ikke er det.

"Behandle" og "behandling" refererer til en hvilken som helst behandling av en sykdom hos et pattedyr, som inkluderer mennesket, som inkluderer:

(i) hindre sykdommen fra å finne sted hos et subjekt som kan være forhåndsdisponert for sykdommen, men ikke ennå er blitt diagnostisert for å ha den;

(ii) inhibere sykdommen, dvs. stoppe dens utvikling; eller

(iii) oppheve sykdommen, dvs. forårsake tilbakegang av sykdommen.

Sammensetninger ifølge oppfinnelsen er anvendelige for behandling av pattedyr i en behandling av en utvalgt gruppe som består av beskyttelse av skjelettmuskler og skade som resultat av traume, beskytte skjelettmuskler etterfølgende muskel eller systemisk sykdom slik som periodisk klaudikasjon, for å behandle sjokktilstander, for å opprettholde donorvev og organer anvendt i transplantater, og å behandle kardiovaskulære sykdommer som inkluderer atriale og ventrikulære arrytmier, Prinzmetal's (variant) angina, stabil angina, og øvelsesindusert angina, kongestiv hjertesykdom og myokardisk infarkt. Behandlingen utføres ved anvendelse av terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge oppfinnelsen og/eller et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav i blanding med en farmasøytisk akseptabel eksipient.

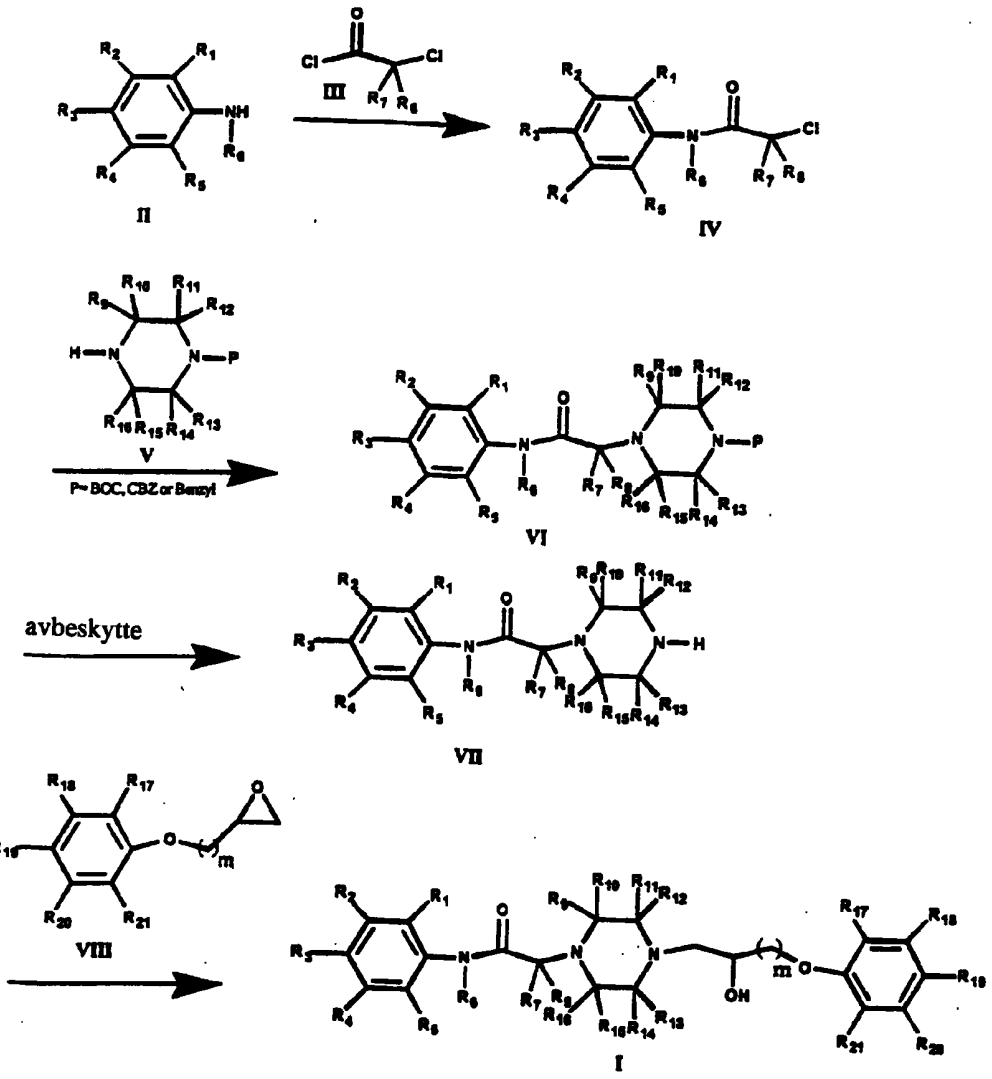
Forbindelser som faller innenfor omfanget av oppfinnelsen inkluderer det optiske isomerene (+) og (-) og R- og S-isomerene av de ovenfor-identifiserte forbindelsene og blandinger derav. Oppfinnelsen inkluderer de enkelte isomerene og alle mulige blandinger derav.

Alle av de tidligere angitte utførelsesformene inkluderer farmasøytisk akspetable syreaddisjonssalter derav, særlig mono- og dihydroklorider, og blandinger derav.

Forbindelsene som har den generelle formel I kan fremstilles som angitt i skjemaene IA-7A. En generell syntese av forbindelser ifølge oppfinnelsen er angitt i skjema IA. Forbindelse IV kan fremstilles ved N-acylering av substituert anilin II med 2-substituert kloracetylklorid III. Forbindelse II er kommersielt tilgjengelig og fremstilles enkelt ved reduksjon av det korresponderende nitrobenzenderivatet (syre/$SnCl_2$ eller katalytisk hydrogenering, se Advanced Organic Chemistry, (Ed. J. March, (1992) A. Wiley-Interscience. Noen eksempler på kommersielt tilgjengelige substituerte aniliner som korresponderer til generell struktur II inkluderer 2,6-dimetylanilin, 2,3-dimetylanilin, 2-metylanilin, 4-metylanilin, 4-metylanilin, 2,4-dikloranilin, 3,4-dikloranilin, 2,5-dikloranilin, 2,4-dikloranilin, 2-kloranilin, 3-klor-anilin, 2,6-difluoranilin, 2,5-

difluoranilin, 3,4-difluoranilin, 2-fluoranilin, 4-fluoranilin, 3-fluoranilin, 2-fluor-6-kloranilin, 4-fluro-3-kloranilin.

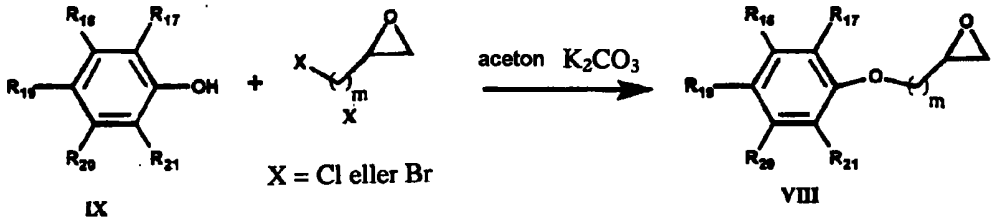
**SKJEMA 1A**




Forbindelse VI kan oppnås ved å omsette forbindelse IV med N-beskyttet substituert piperazin V gjennom oppvarming i et passende løsemiddel (for eksempel DMF, EtOH). Beskyttelse av nitrogenet i forbindelse V er kun påkrevet når det er nødvendig å kontrollere regiokjemien ved addisjon av forbindelse V med forbindelse IV. I noen tilfeller kan forbindelse V oppnås fra kommersielle kilder. Eksempler på kommersielle

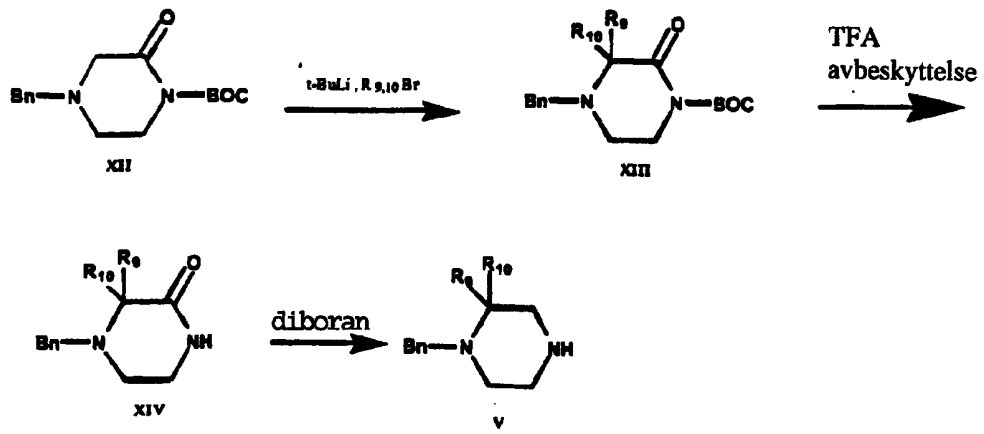
tilgjengelige forbindelser som korresponderer til generell struktur V inkluderer 2-metylpiperazin, 2,5-dimetylpiperazin og 2,6-dimetylpiperazin. Avbeskyttelse av forbindelse VI kan utføres ved anvendelse av standard betingelser (for eksempel for Boc gruppe anvend TFA, for CBZ og benzyl anvend hydrogenering). Forbindelse I kan fremstilles ved å omsette en forbindelse VII med epoksid VIII ved oppvarming i et passende løsemiddel (etanol, DMF).

**SKJEMA 2A**



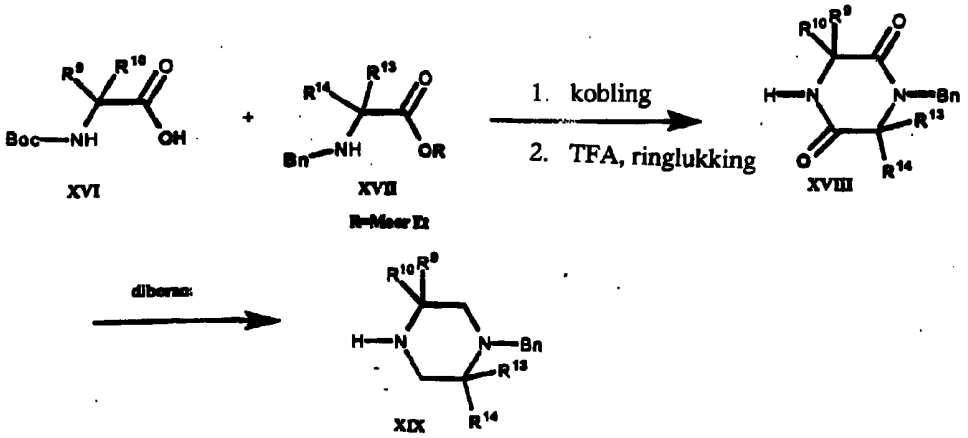

Epoksid VIII (hvor m = 1 eller 2) kan fremstilles som angitt i skjema 2. Oppvarming av substituert fenol IX med epiklorhydrin, epibromhydrin, eller 4-brom-1,2-epoksybutan og kalium karbonat i aceton kan gi epoksid VIII. Forbindelse IX kan oppnås fra forskjellige kilder. Eksempler på kommersielt tilgjengelige forbindelser av forbindelse IX inkluderer 2-klorfenol, 2-fluorfenol, 2-metoksyfenol, 2-metylfenol, sesamol, 2,6-diklorfenol, 3,5-diklorfenol, 2,6-difluorfenol, 2,4-difluorfenol5-indanol, 3-klor-4-fluorfenol, 2-klor-4-fluorfenol og 5,6,7,8-tetrahydro-2-naftol. I noen tilfeller kan forbindelse VIII oppnås fra kommersielle kilder. Eksempler på kommersielt tilgjengelige forbindelser som korresponderer til generell struktur VIII inkluderer bensyl, glycidyleter, glycidyl 2-metylfenyleter, glycidyl 4-metoksyfenyleter, glycidyl 4-klorfenyleter, glycidyl 2-klorfenyleter, glycidyl 2-metoksyfenyleter, glycidyl 4-metylfenyleter, glycidyl 3,4-diklorfenyleter og glycidyl 4-fluorfenyleter.

**SKJEMA 3A**




Forbindelse V kan fremstilles som beskrevet i skjema 3. Alkylering av forbindelse XII med alkylhalogenider ved anvendelse av t-BuLi som base kan gi forbindelse XIII som beskrevet av Pohlman et al. (J. Org. Chem. (1997), 62, 1016-1022). Reduksjon av XIV ved anvendelse av diboran kan gi N-benzylbeskyttet versjon av forbindelse V etter N-boc avbeskyttelse med trifluoreddiksyre (TFA) [for diboranreduksjon se Jacobson et al., J. Med. Chem. (1999), 42, 1123-1144].

**SKJEMA 4A**




Forbindelse V kan også fremstilles ved standard kobling (for eksempel EDC eller PyBroP) av D eller L aminosyre og standard avbeskyttelse som angitt i skjema 4. [For fremstilling av diketopiperaziner se P. Cledera et al., Tetrahedron (1998) s. 12349-12360 og R.A. Smith et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. (1998) s. 2369-2374]. Reduksjon

av diketopiperazinet med diboran kan gi forbindelse XIX den N-benzyl beskyttede versjon av forbindelse V.

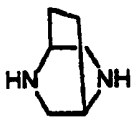
Forbindelse V inkluderer også de bisykliske homologene av piperazin (1S, 4S)-(+)-2,5-diazabisykl[2.2.1]heptan **83**, 3,8-diazabisyklo[3.2.1] oktan **84**, og 2,5-diazabisyklo[2.2.2] oktan **85.**




**83**




**84**

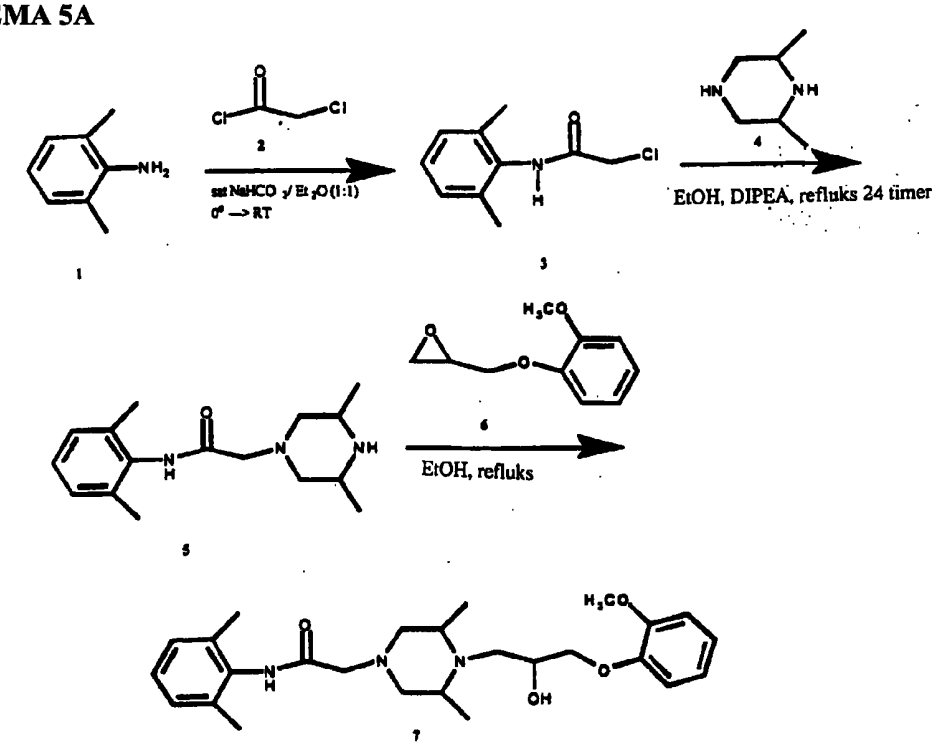



**85**

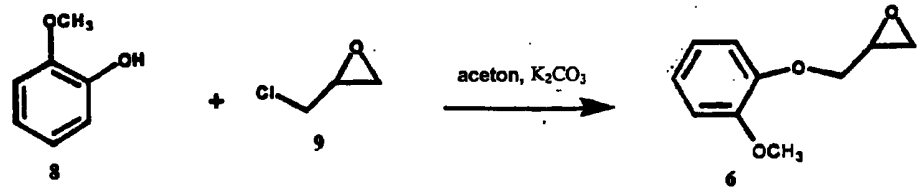
Kommersielt tilgjengelige bisykliske analoger inkluderer (1S, 4S)-(+)-2,5-diazabisyklo[2.2.1]heptan **83**. Forbindelsene **84, 85** og (1R,4R) isomer av **83** kan fremstilles ved publiserte fremgangsmåter (for **84** og **85**, se Sturm, P.A. et al., J. Med. Chem., 1974, 17, 481-487; for **83** se, Barish, T.F. og Fox, D.E. J. Org. Chem., 1990, 55, 1684-1687.

Et spesifikt eksempel på fremstilling av en forbindelse med formel I er beskrevet i skjemaene 5A, 6A og 7A for ytterligere å illustrere hvordan forbindelser ifølge oppfinnelsen fremstilles. Spesielt ble 2,6-dikloranilin acylert med 2-kloracetylklorid 2 ved anvendelse av mettet bikarbonat og eter (1:1) som base og ko-løsemiddel, respektivt, for å gi kloracetamidderivatet 3. Ytterligere reaksjon mellom forbindelse 3 og 2,6-dimetylpiperazin ga forbindelse 5 ved oppvarming i etanol. Reaksjon mellom forbindelse 5 og epoksy 6 ved oppvarming av begge komponenter i etanol til refluks ga 2,6-dimetylpiperazinderivat 7. Forbindelse 6 ble i sin tur fremstilt ved oppvarming av epiklorhydrin med 2-metoksyfenol i aceton under nærvær av $K_2CO_3$ som beskrevet i skjema 6.

**SKJEMA 5A**

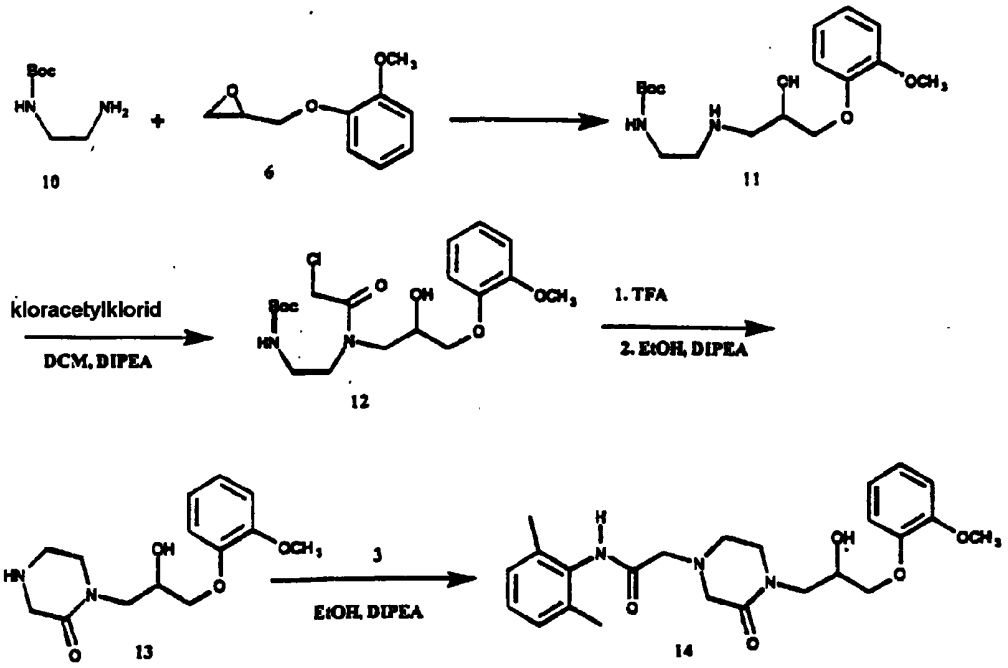



**SKJEMA 6A**



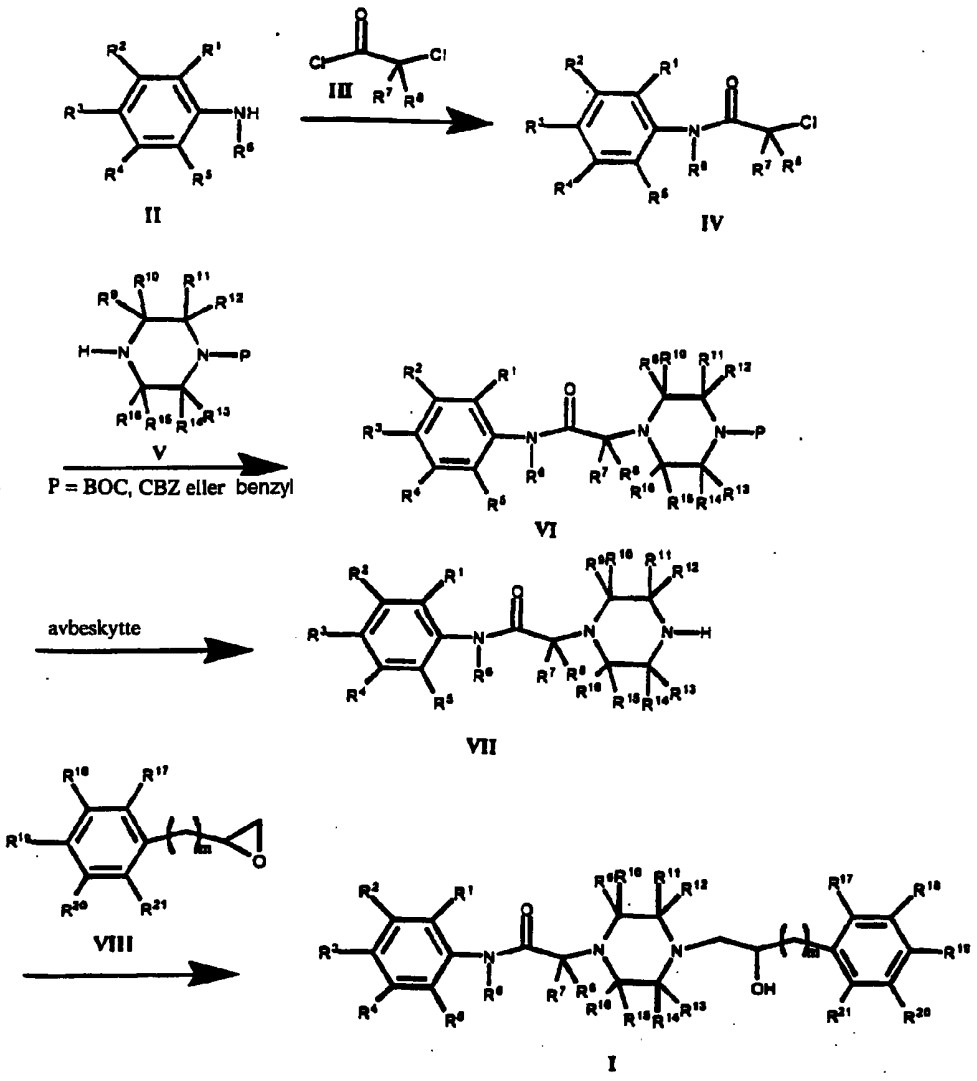

En spesifikk syntese av forbindelse 14 er beskrevet i skjema 7. Forbindelse 11 ble fremstilt ved åpning av epoksid 6 med Boc-etylendiamin ved oppvarming i EtOH. Acylering av forbindelse 11 ble utført ved anvendelse av kloracetylklorid i diklormetan ved anvendelse av diisopropyletylamin som base. Fjerning av Boc gruppen ved anvendelse av TFA fulgt av ringlukning ved oppvarming i EtOH ga forbindelse 13. Reaksjon mellom forbindelse 13 og 3 slik det er beskrevet ovenfor ga forbindelse 14.

**SKJEMA 7A**



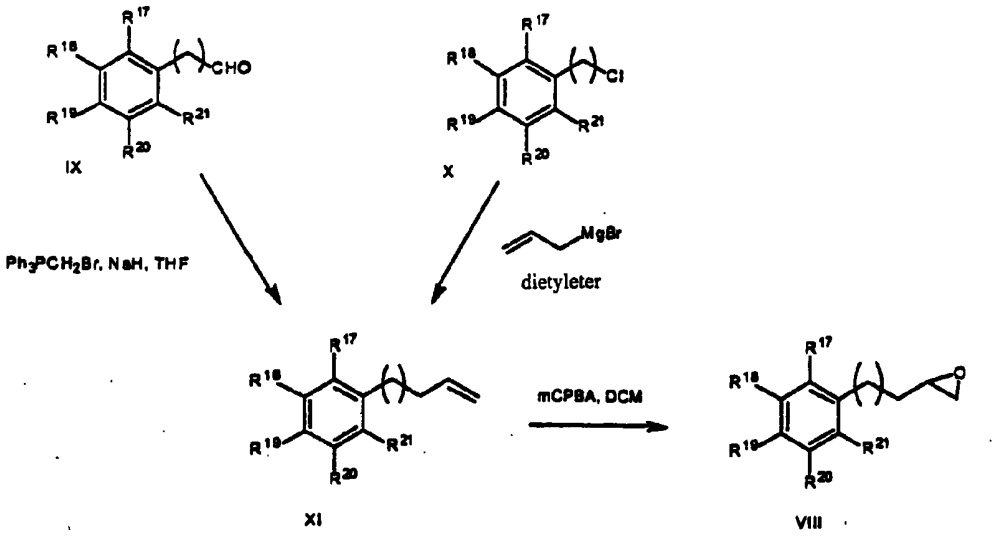

Forbindelsene som har generell formel **I** kan fremstilles som angitt i skjema IB-7B. En generell syntese av forbindelsen ifølge oppfinnelsen er angitt i skjema IB. Forbindelse **IV** kan fremstilles ved N-acylering av substituerte aniliner med generell struktur **II** med 2-substituert kloracetylklorid **III**. Forbindelse **II** er tilgjengelig kommersielt eller fremstilles enkelt gjennom reduksjon av det korresponderende nitrobenzenderivatet (syre/$SnCl_2$, eller katalytisk hydrogenering, se Advanced Organic Chemistry, Ed. J. March, (1992) A. Wiley-Interscience). Noen eksempler på kommersielt tilgjengelige aniliner med generell struktur **II** inkluderer 2,6-dimetylanilin, 2,3-dimetylanilin, 2-metylanilin, 4-metylanilin, 2,4-dikloranilin, 3,4-dikloranilin, 2,5-dikloranilin, 2,4-difluoranilin, 2-fluoranilin, 4-fluroanilin, 3-fluoranilin, 2-fluor-6-kloranilin, 4-fluor-3-kloranilin.

**SKJEMA 1B**



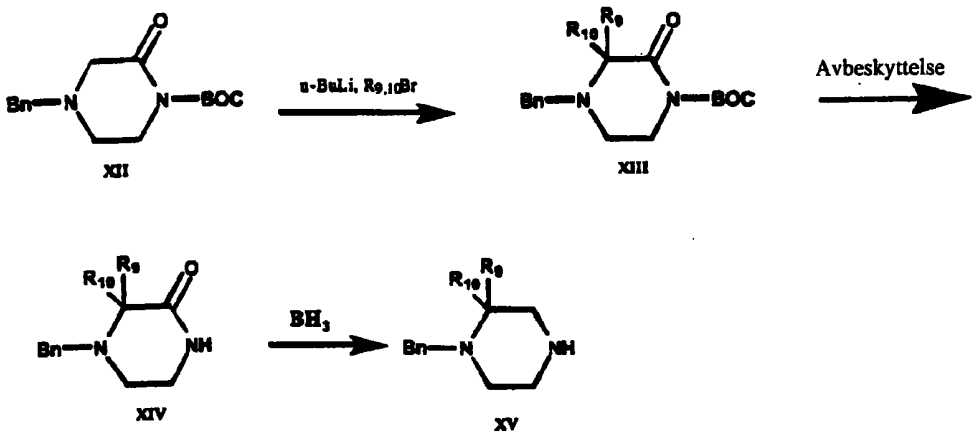

Forbindelse **VI** kan oppnås ved å reagere forbindelse **IV** med et N-beskyttet substituert piperazin **V** ved oppvarming i et passende løsemiddel (for eksempel DMF, EtOH). Beskyttelse av nitrogenet i forbindelse **V** er kun påkrevet når det er nyttig å kontrollere regiokjemien av tilsettingen av forbindelse **V** med forbindelse **IV**. I noen tilfeller kan forbindelse **V** oppnås fra kommersielle kilder. Eksempler på kommersielt tilgjengelige forbindelser med generell struktur **V** inkluderer 2-metylpiperazin, 2,5-dimetylpiperazin og 2,6-dimetylpiperazin. Avbeskyttelse av forbindelse **VI** kan utføres ved anvendelse av standardbetingelser (for eksempel for Boc gruppe anvend TFA, for CBZ og benzyl anvend hydrogenering). Forbindelse **I** kan fremstilles ved omsette forbindelse **VII** med epoksid **VIII** ved oppvarming i passende løsemiddel (etanol, DMF).

**SKJEMA 2B**



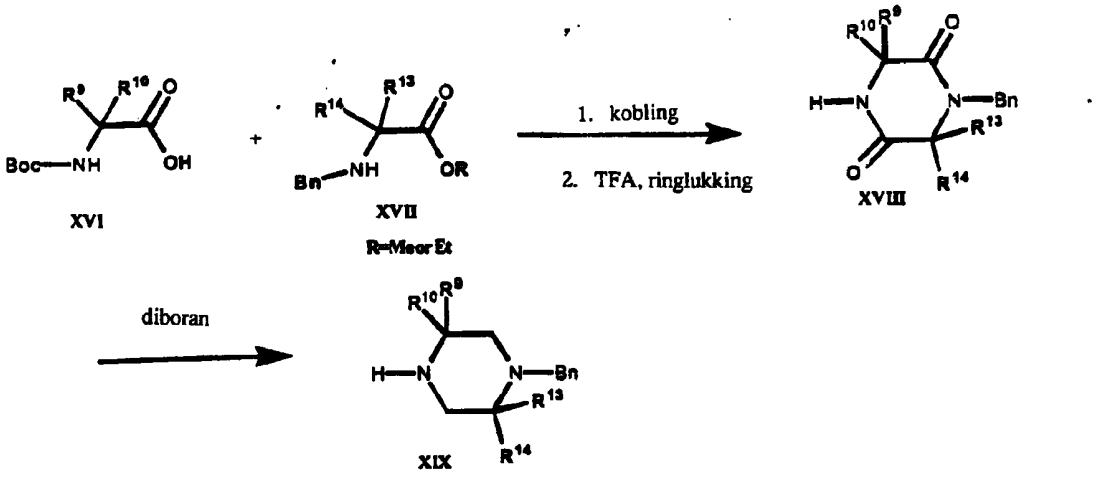

Epoksid **VIII** kan fremstilles som angitt i skjema 2B. Epoksidering av substituert allylbenzen **XI** ved anvendelse av mCPBA eller hydrogenperoksid kan gi epoksid **VIII** (G. Majetich, R. Hicks, G. Sun og P. McGill, (1998), 63, 2564-2573). Forbindelse **XI** kan i sin tur fremstilles ved å omsette aldehyd **IX** og metylentrifenylfosforan under Wittig-betingelser eller Horner Emmons betingelser [Advanced Organic Chemistry, Eds. J. March, (1992), Wiley-Interscience publication og S. Pine, G. Shen og H. Hoang, Synthesis, (1991), 1]. Forbindelse XI kan også fremstilles enkelt ved å koble et halogenid med den generelle formel **X** og allylmagnesiumbromid. I noen tilfeller kan forbindelse **XI** oppnås fra kommersielle kilder. Eksempler på kommersielt tilgjengelige forbindelser som korresponderer til generell struktur **XI** inkluderer (hvor m = 0) 3-fluorstyren, 4-fluorstyren, 2-klorstyren, 3-klorstyren, 4-klorstyren, 2,6-diklorstyren, 3,4-diklorstyren og 3,4-dimetoksystyren. Andre eksempler på kommersielt tilgjengelige forbindelser med generell struktur **XI** inkluderer (hvor m = 1) 4-metoksyallylbenzen, 2-hydroksyallylbenzen, 4,5-dimetoksyallylbenzen, 2-metylallylbenzensafrol og 1-allylnaftalen.

**SKJEMA 3B**




Forbindelse V kan fremstilles som beskrevet i skjema 3B. Alkylering av forbindelse **XII** med alkylhalogenider ved anvendelse av t-BuLi som base kan gi forbindelse **XIII** som beskrevet av Pohlman et al. (J. Org. Chem. (1997), 62, 1016-1022). Reduksjon av **XIII** ved anvendelse av diboran kan gi N-benzylbeskyttet versjon av forbindelse V etter N-boc avbeskyttelse med trifluoreddiksyre (TFA, for diboranreduksjon se Jacobson et al., J. Med. Chem., (1999), 42, 1123-1144).

**SKJEMA 4B**




Forbindelse V kan også fremstilles ved standard kobling (for eksempel EDC eller PyBroP) av D eller L aminosyrer og standard avbeskyttelse (for eksempel Boc-fjerning ved TFA behandling) som angitt i skjema 4. [For fremstilling av diketopiperaziner se P. Cledera et al., Tetrahedron, (1998) s. 12349-12360 og R.A. Smith et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. (1998) s. 2369-2374]. Reduksjon av diketopiperazinet med diboran kan gi N-bensyl-beskyttet versjon av forbindelse V.

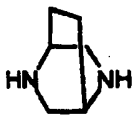
Forbindelse **V** kan også inkludere de bisykliske homologene av piperazin (1S,4S)-(+)-2,5-diazabisyklo[2.2.1]heptan **83**, 3,8-diazabisyklo[3.2.1]oktan **84**, og 2,5-diazabisyklo[2.2.2]oktan **85.**




**83**




**84**

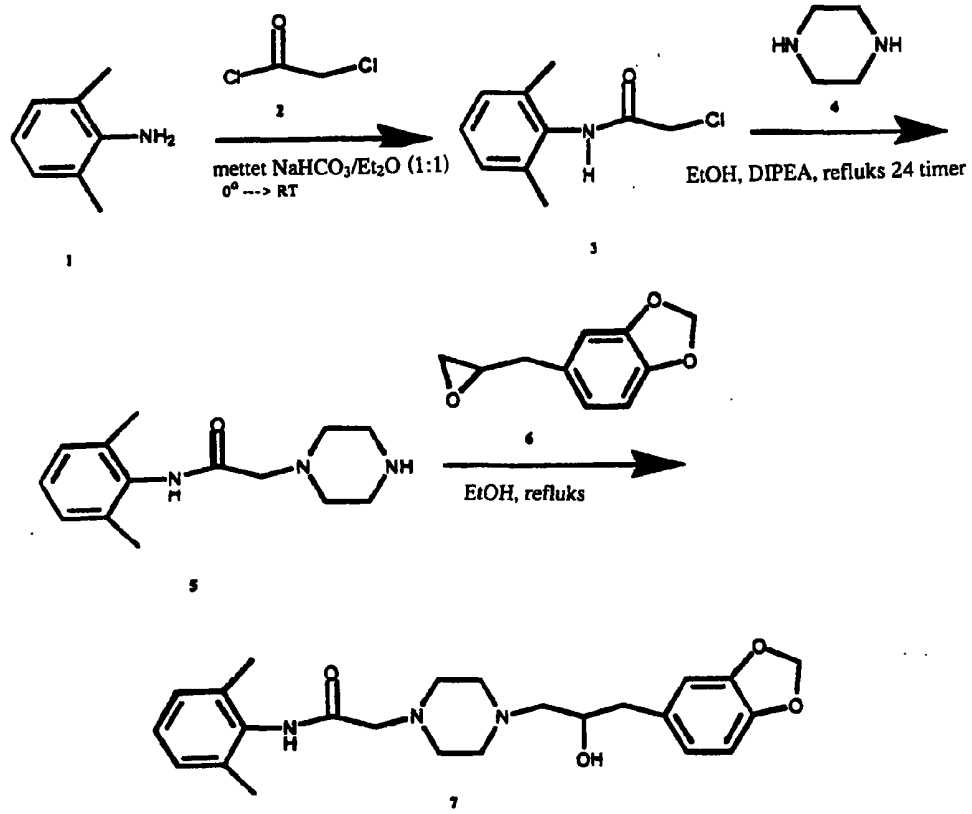



**85**

Kommersielt tilgjengelige bisykliske analoger inkluderer (1S,4S)-(+)-2,5-diazabisyklo[2.2.1]heptan **83**. Forbindelsene **85, 85** og (1R,4R) isomer av **83** kan fremstilles ved publiserte fremgangsmåter (for **84** og **85** se Sturm, P.A. et al., J. Med. Chem., **1974**, 17, 481-487; for **83** se Barish, T.F. og Fox, D.E. J. Org. Chem., **1990**, 55, 1684-1687).

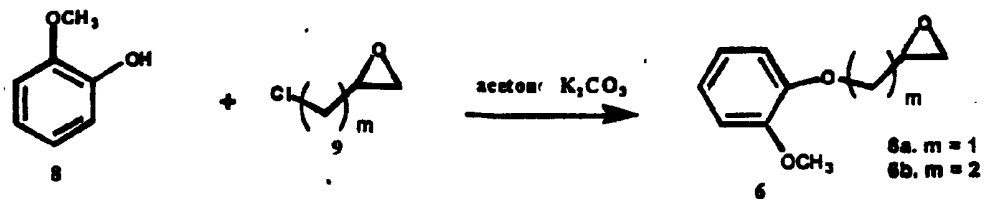
Et spesifikt eksempel på fremstilling av forbindelsen ifølge oppfinnelsen er beskrevet i skjema 5B for ytterligere å illustrere hvordan forbindelsene ifølge oppfinnelsen fremstilles. Spesielt ble 2,6-dikloranilin acylert med 2-kloractylklorid **2** ved anvendelse av mettet bikarbonat og eter (1:1) som base og ko-løsemiddel, respektivt, for å gi kloracetamidderivatet **3**. Ytterligere reaksjon med forbindelse **3** og piperazin ga forbindelse **5** ved oppvarming i etanol. Reaksjon mellom forbindelse **5** og epoksid **6** ved oppvarming av begge komponentene i etanol til refluks ga piperazinderivat **7**.

**SKJEMA 5B**



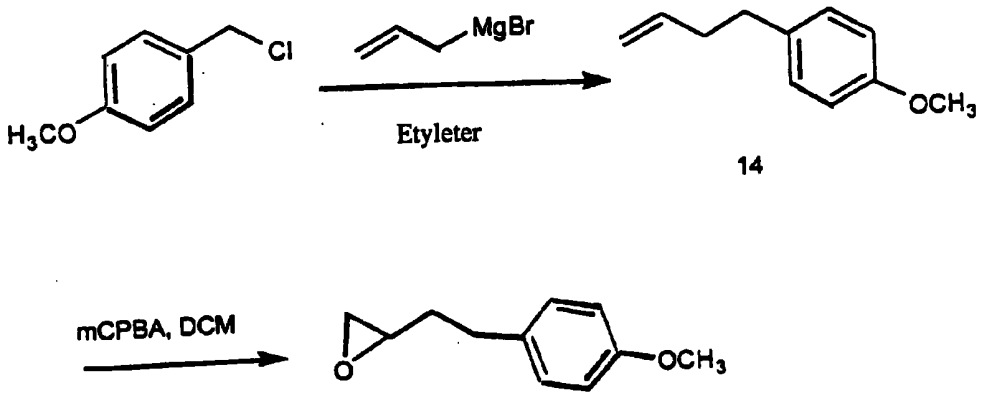

Forbindelse **8** er kommersielt tilgjengelig og ble epoksidert ved anvendelse av 3-klorperoksybenzosyre i diklormetan som illustrert i skjema **6B**.

**SKJEMA 6B**



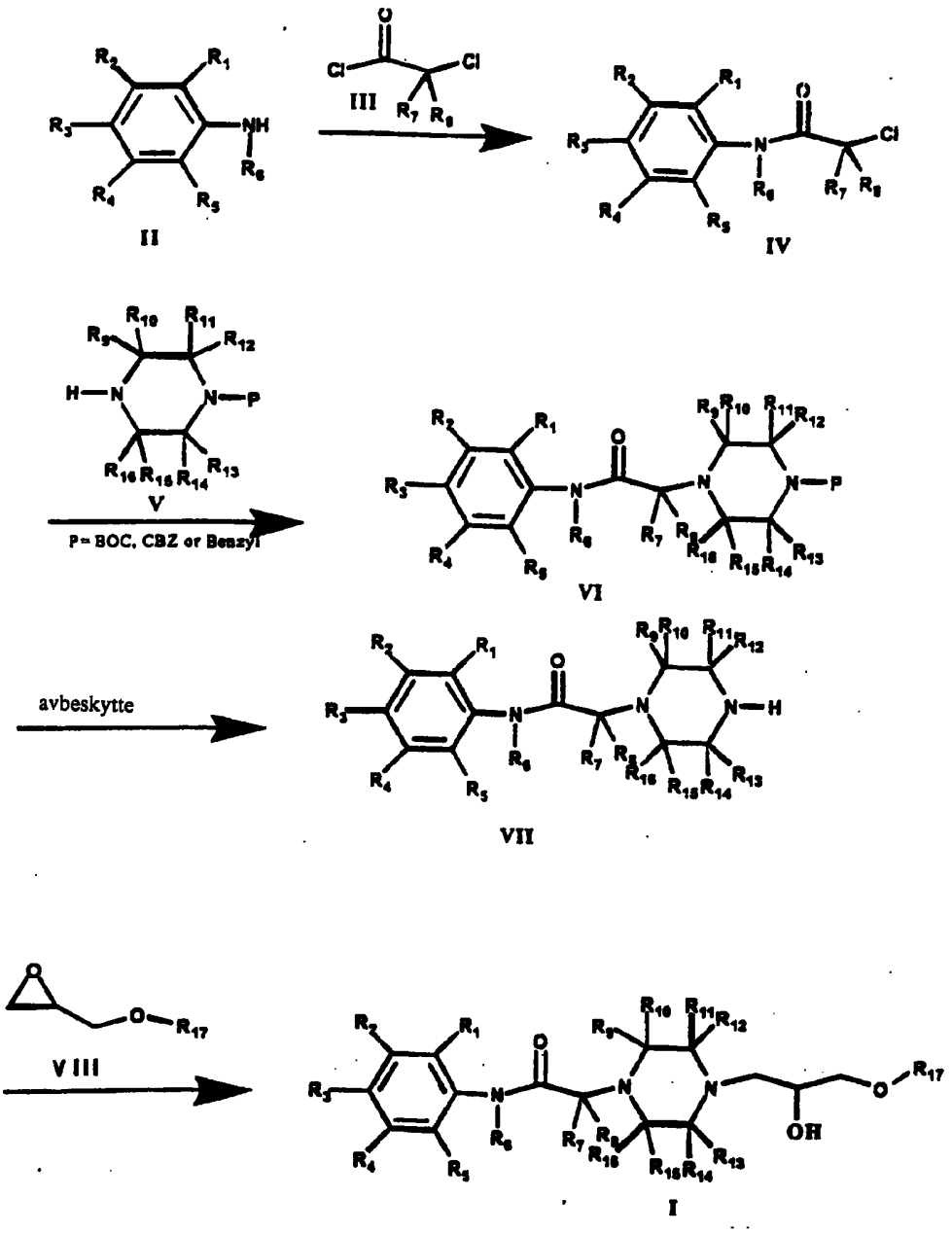

Firekarbon-epoksid 15 kan fremstilles ved å koble kommersielt tilgjengelig 4-metoksybensylklorid og allylmagnesiumbromid fulgt av oksidering med mCPBA som illustrert i skjema 7B.

**SKJEMA 7B**




Forbindelsene som har generell formel I og IC kan fremstilles som angitt i skjema IC-6C. En generell syntese av forbindelsen ifølge oppfinnelsen er angitt i skjema IC.

**SKJEMA 1C**

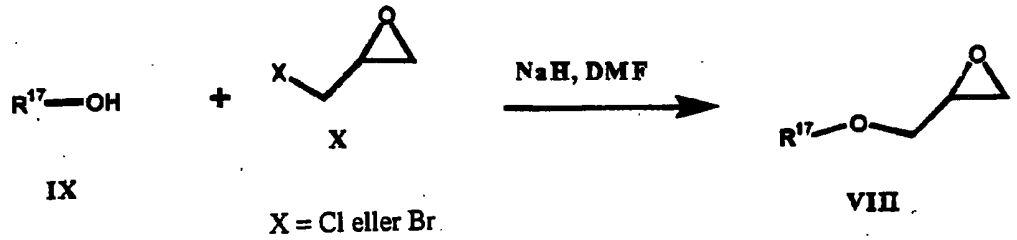



Forbindelse **IV** kan fremstilles ved N-acylering av substituert anilin **II** med 2-substituert kloracetylklorid **III**. Forbindelse **II** er kommersielt tilgjengelig eller fremstilles lett ved reduksjon av det korresponderende nitrobenzenderivatet (syre/$SnCl_2$ eller katalytisk hydrogenering, se Advanced Organic Chemistry, Ed. J. March, (1992) A. Wiley-Interscience). Noen eksempler på kommersielt tilgjengelig substituert anilin **II**

inkluderer 2,6-dimetylanilin, 2,3-dimetylanilin, 2-metylanilin, 4-metylanilin, 2,4-dikloranilin, 3,4-dikloranilin, 2,5-dikloranilin, 2,4-dikloranilin, 2-kloranilin, 3-kloranilin, 2,6-difluoranilin, 2,5-difluoranilin, 3,4-difluoranilin, 2-fluoranilin, 4-fluoranilin, 3-fluoranilin, 2-fluor-6-kloranilin, 4-fluor-3-kloranilin.

Forbindelse **VI** kan oppnås ved å omsette forbindelse **IV** med N-beskyttet substituert piperazin **V** ved oppvarming i passende løsemiddel (for eksempel DMF, EtOH). Beskyttelse av nitrogen til forbindelse **V** er kun påkrevet når det er nyttig å kontrollere regiokjemien av addisjonen av forbindelse **V** med forbindelse **IV**. I noen tilfeller kan forbindelse **V** oppnås fra kommersielle kilder. Eksempler på kommersielt tilgjengelige forbindelser som korresponderer til den generelle strukturen **V** inkluderer 2-metylpiperazin, 2,5-dimetylpiperazin, 2,6-dimetylpiperazin og 4-bensyloksy-karbonylpiperazin-2-on. Avbeskyttelse av forbindelse **VI** kan utføres ved anvendelse av standardbetingelser (for eksempel Boc gruppe anvend TFA, for CBZ og benzyl anvend hydrogenering). Forbindelse **I** kan fremstilles ved å omsette forbindelse **VII** med epoksid **VIII** ved oppvarming i passende løsemiddel (etanol, DMF).

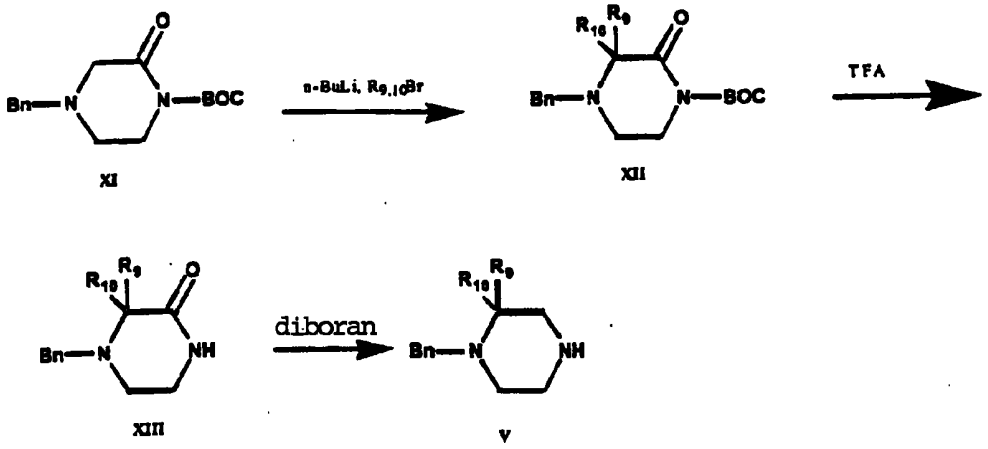
**SKJEMA 2C**




Epoksid **VIII** kan fremstilles som angitt i skjema 2C. Oppvarming av alkylalkohol **IX** med epiklorhydrin eller epibromhydrin og natriumhydrid i DMF kan gi epoksid **VIII**. I noen tilfeller kan forbindelse **VIII** oppnås fra kommersielle kilder. Eksempler på kommersielt tilgjengelige forbindelser med generell struktur **VIII** inkluderer glycidyl isopropyleter, N butylglycidyleter, T butylglycidyleter og iso-butylglycidyleter.

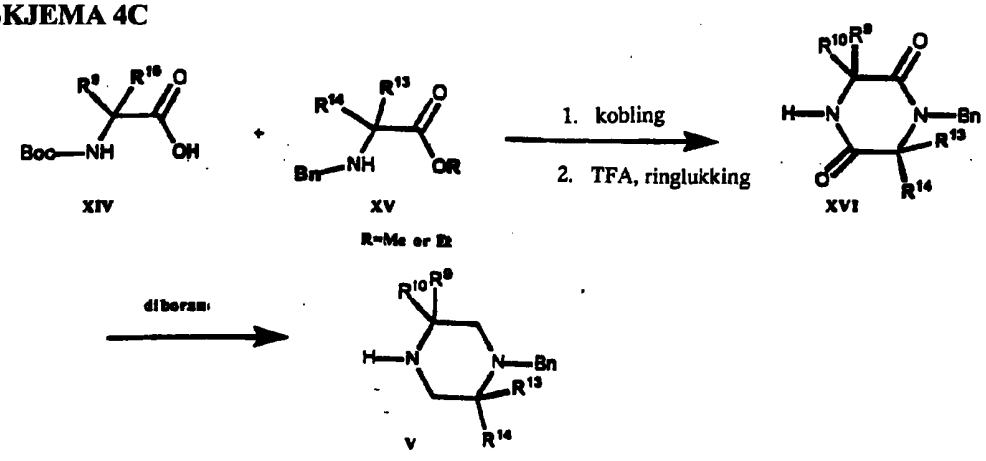
Forbindelse **V** kan fremstilles som beskrevet i skjema 3C. Alkylering av forbindelse **XII** med alkylhalogenider ved anvendelse av t-BuLi som base kan gi forbindelse **XIII** som beskrevet av Pohlman et al., (J. Org. Chem., (1997), 62, 1016-1022). Reduksjon av **XIV** ved anvendelse av diboran kan gi N-benzylbeskyttet versjon av forbindelse **V** etter N-Boc avbeskyttelse med trifluoreddiksyre (TFA, for diboran reduksjonen se Jacobson et al., J. Med. Chem., (1999), 42, 1123-1144).

**SKJEMA 3C**

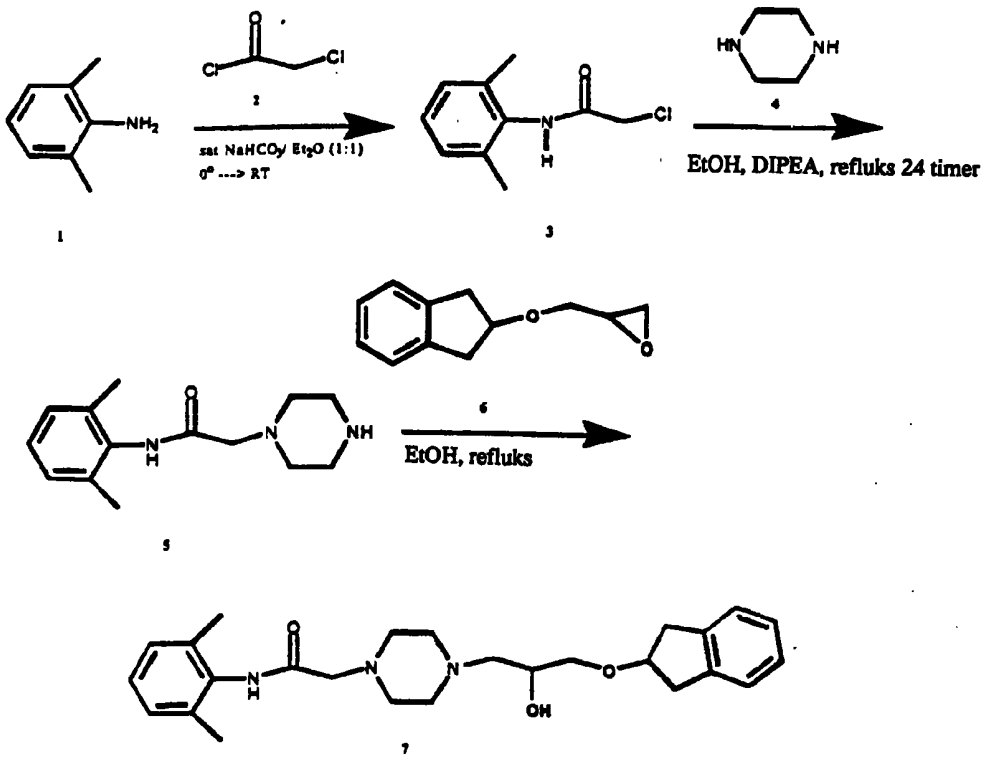



Forbindelse V kan også fremstilles ved standard kobling (for eksempel EDC eller PyBoP) av D eller L aminosyrer som angitt i skjema 4C. [For fremstillinger av diketo piperaziner se P. Cledera et al., Tetrahedron, (1998), s. 12349-12360 og R.A. Smith et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. (1998) s. 2369-2374]. Reduksjon av diketo-piperazinet med diboran kan gi N-benzylbeskyttet versjon av forbindelse V.

**SKJEMA 4C**

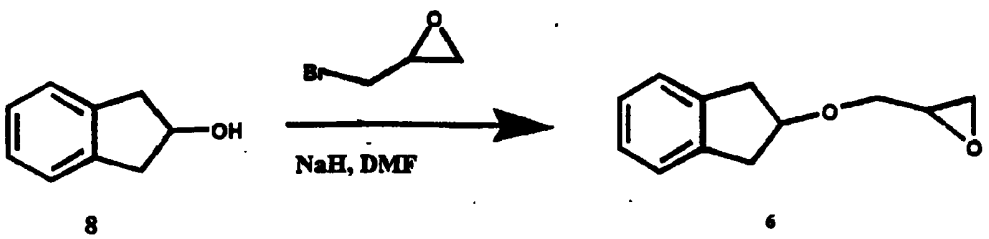



Et spesifikt eksempel på fremstilling av en forbindelse ifølge oppfinnelsen er beskrevet i skjema 5C og 6C for ytterligere å illustrere hvordan forbindelser ifølge oppfinnelsen fremstilles.




Spesielt ble 2,6-dikloranilin acylert med 2-kloractylklorid **2** ved anvendelse av mettet bikarbonat og eter (1:1) som base og ko-løsemiddel, respektivt, for å gi kloracetamidderivat **3**. Videre reaksjon av forbindelse **3** med piperazin ga forbindelse **5** ved oppvarming i etanol. Reaksjon mellom forbindelse **5** og epoksid **6** ved oppvarming av begge komponentene i etanol til refluks ga piperazinderivat **7**. Forbindelse **6** ble i sin tur fremstilt ved oppvarming av epibromhydrin med 2-indanol i DMF i nærvær av NaH som beskrevet i skjema 6C.

**SKJEMA 6C**




**8** **6**

Syreaddisjonssaltene av forbindelse ifølge oppfinnelsen kan omdannes til den korresponderende frie basen ved behandling med en egnet base, slik som kalium

karbonat eller natrium hydroksid, typisk i nærvær av et vandig løsemiddel, og en temperatur på mellom ca. 0°C og 100°C. Den frie baseformen isoleres ved vanlige fremgangsmåter, slik som ekstraksjon med et organisk løsemiddel.

Salter av forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan skiftes ut ved å dra fordel av forskjellige løseligheter og flyktigheter, eller ved behandling av passende ladet jonebytterharpiks. Denne omdannelsen blir utført ved en temperatur mellom ca. 0°C og kokepunkt til løsemidlet som anvendes som medium for fremgangsmåten. Administrasjon av de aktive forbindelsene og saltene beskrevet heri kan være via en hvilken som helst av de aksepterte administrasjonsmodusene for terapeutiske midler. Disse metodene inkluderer oral, parenteral, transdermal, subkutan og andre systemiske moduser. Den foretrukne administrasjonsfremgangsmåten er oral, unntatt i de tilfeller der subjektet er ute av stand til å ta inn, ved seg selv, eventuell medisinering. I disse tilfeller vil det være nødvendig å administrere sammensetningen parenteralt.

Foreliggende oppfinnelse omfatter videre anvendelse av en forbindelse som omtalt ovenfor for fremstilling av et preparat for behandling av et pattedyr som trenger behandling valgt fra gruppen som består av å beskytte skjelettmuskelatur mot skade som resultat av traumer, beskytte skjelettmuskler etterfølgende muskel- eller systemiske sykdommer, å behandle sjokktilstander, å bevare donorvev og organer anvendt ved transplantasjon og å behandle kardiovaskulære sykdommer.

Foreliggende oppfinnelse omfatter videre en farmasøytisk sammensetning, kjennetegnet ved at den innbefatter forbindelse som omtalt ovenfor og en eller flere farmasøytiske eksipienter.

Avhengig av tiltenkt modus kan sammensetningene være i form av faste, delvis faste, eller flytende doseringsformer, slike som for eksempel tabletter, stikkpiller, piller, kapsler, pulvere, væsker, suspensjoner eller lignende, foretrukket i enhetsdoseringsformer egnet for enkel administrasjon av presise doseringer. Sammensetningene kan inkludere en eller flere vanlige farmasøytiske eksipienter og minst en aktiv forbindelse ifølge oppfinnelsen eller de farmasøytisk akseptable saltene derav, og, i tillegg, kan inkludere andre medisinske midler, farmasøytiske midler, bærere, adjuvanser, fortynningsmidler, etc.

Mengden aktiv forbindelse administrert vil selvfølgelig avhenge av subjektet som behandles, subjektets vekt, alvorligheten av lidelsen, administrasjonsmåten og

vurderinger til legen. Imidlertid er en effektiv dosering i området fra 0,1 – 30 mg/kg/dag, foretrukket 0,5 – 20 mg/kg/dag. For et gjennomsnittlig 70 kg menneske vil denne mengden utgjøre 7 – 2100 mg pr. dag, eller foretrukket 35 – 1400 mg/dag. Siden mange av effektene til forbindelsene heri (beskytte skjelettmuskler mot skade som resultat av traume; beskytte skjelettmuskler etterfølgende muskel- eller systemiske sykdommer slik som periodisk klaudikasjon; behandle sjokktilstander; bevare donorvev og organer anvendt ved transplantater; behandle kardiovaskulære sykdommer slik som artial og ventrikulær arrytmier, Prinzmetal's (variant) angina, stabil angina, øvelses-indusert angina, kongestiv hjertesykdom og myokardisk infarkt) oppnås ved en tilsvarende mekanisme (delvis fettsyreoksidasjoninhibering) er dosene (og administrasjonsformene) alle generelt innenfor samme generelle og foretrukne områder for alle disse anvendelsene.

For faste sammensetninger kan vanlige ikke-toksiske faste stoffer for eksempel inneholde farmasøytiske kvaliteter av mannitol, laktose, stivelse, magnesiumstearat, natriumsakkarid, talkum, cellulose, glukose, sukrose, magnesiumkarbonat, og lignende anvendes. Den aktive forbindelsen som definert ovenfor kan formuleres som stikkpiller, for eksempel ved anvendelse av polyalkylenglykoler, for eksempel propylenglykol, som bærer. Flytende farmasøytisk administrerbare sammensetninger kan for eksempel fremstilles ved å løse opp, dispergere etc., en aktiv forbindelse som definert ovenfor og eventuelt farmasøytiske adjuvanser i en eksipient, slik som for eksempel vann, saltvann, vandig dekstrose, glyserol, etanol og lignende, og dermed danne en løsning eller suspensjon. Hvis det er ønskelig kan den farmasøytiske sammensetningen som skal administreres også inneholde mindre mengder ikke-toksiske hjelpesubstanser slik som fuktemiddel eller emulgeringsmidler, pH-buffere og lignende, for eksempel natriumacetat, sorbitanmonolaurat, trietanolamin, natriumacetat, trietanolamin oleat, etc. Fremgangsmåter for fremstilling av slike doseringsformer er kjente, og vil være klart for fagmannen; se for eksempel Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 15$^{th}$ Edition, 1975. Sammensetningen eller formuleringen som skal administreres vil uansett inneholde en mengde aktiv forbindelse, en terapeutisk effektiv mengde, dvs. en mengde effektiv til å lindre symptomene til subjektet som behandles. For oral administrasjon blir en farmasøytisk akseptabel ikke-toksisk sammensetning dannet ved inkorporering av en hvilken som helst av de vanligvis anvendte eksipientene, slik som for eksempel farmasøytiske kvaliteter av mannitol, laktose, stivelse, magnesium stearat, natrium sakkarin, talkum, cellulose, glukose, sukrose, magnesium, karbonat og lignende. Slike sammensetninger kan ha form av løsninger, suspensjoner, tabletter, piller, kapsler,

pulvere, vedvarende frigivelsesformuleringer og lignende. Slike sammensetninger kan inneholde 10%-95% aktiv ingrediens, foretrukket 1-70%.

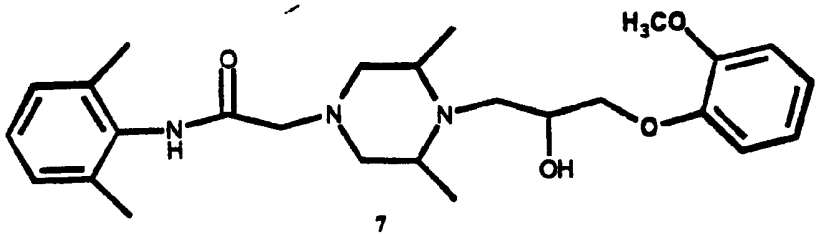
Parenteral administrasjon er generelt karakterisert ved injeksjon, enten subkutant, intramuskulært eller intravenøst. Injiserbare formuleringer kan fremstilles i vanlige former, enten som flytende løsninger eller suspensjoner, faste former egnet for løsning eller suspensjon i væske før injeksjon eller som emulsjoner. Egnede eksipienter er for eksempel vann, saltvann, dekstrose, glyceserol, etanol eller lignende. I tillegg, hvis ønskelig, kan de farmasøytiske sammensetningene som administreres også inneholde mindre mengder ikke-toksiske hjelpesubstanser slike som fuktemidler eller emulgeringsmidler, pH-buffere og lignende, slik som for eksempel natriumacetat, sorbitanmonolaurat, trietanolaminoleat, etc.

En nylig anvist fremgangsmåte for parenteral administrasjon anvender implantering av et sakte frigivelses- eller vedvarende frigivelsessystem, slik at et konstant nivå av dosen opprettholdes. Se for eksempel US patent nr. 3,710,795. I en annen nylig utviklet fremgangsmåte kan sammensetninger ifølge oppfinnelsen administreres oralt i en vedvarende frigivelsesdoseringsform ved anvendelse av sammensetningene og/eller fremgangsmåtene beskrevet i US patent søknad serie nr. 09/321,522 inngitt 27. Mai 1999.

Følgende eksempler er representative for oppfinnelsen, men er ikke konstruert som begrensning av oppfinnelsens omfang.

**Eksempel 1**

**N-(2,6-dimetylfenyl)-2-{4-[2-hydroksy-3-(2-metoksy)propyl]-3,5-dimetylpiperazinyl}acetamid (7).**




7

**Del A.**

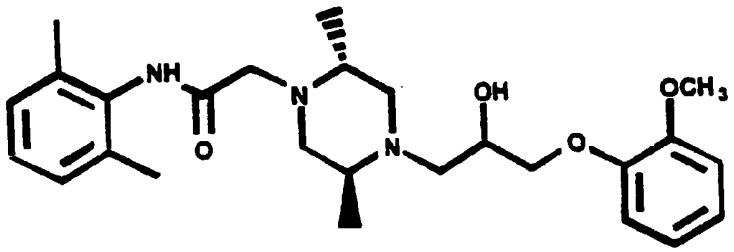
**Syntese av N-(2,6-dimetylfenyl)-2-kloracetamid (3).**

2,6-dimetylanilin (9,8 g, 81,2 mmol) ble oppløst i eter (100 ml) og mettet vandig $NaHCO_3$ (100 ml) og reaksjonsblandingen ble avkjølt på isvann/vannbad. Til den kalde løsningen ble det tilsatt kloractylklorid 2 (9,17 g, 81,2 mmol) dråpevis i løpet av 2 timer. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur i løpet av 14 timer. Blandingen ble ekstrahert med EtOAc (3 x 50). De kombinerte organiske sjiktene ble tørket over $MgSO_4$, filtrert og konsentrert. Residuet ble triturert i eter og filtrert som ga forbindelse 3 som et hvitt faststoff.

**Del B.**

**Syntese av N-(2,6-dimetylfenyl)-2-(3,5-dimetylpiperazinyl)acetamid (5).**

Til en løsning av forbindelse 3 (5 g, 25,2 mmol) i etanol (100 ml) ble det tilsatt 2,6-dimetylpiperazin 4 (2,1 g, 25,0 mmol) og N,N-diisopropylamin (3,2 g, 25,2 mmol). Reaksjonsblandingen ble refluksert i 24 timer. Blandingen ble konsentrert i vakuum og residuet ble renset med kolonne kromatografi (10:1, DCM:MeOH) som ga forbindelse 5.




**Del C.**

**Syntese av glycidyl 4-metoksyfenyleter (6).**

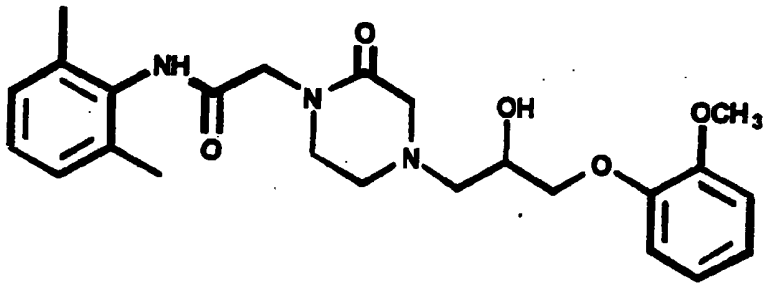
2-metoksyfenol (1,0 g, 8,0 mmol) og epiklorhydrin (3,7 g, 40,0 mmol) ble løst i aceton (20 ml). $K_2CO_3$ (2,2 g, 16,0 mmol) ble tilsatt og blandingen ble varmet til 70°C i 24 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert i vakuum. Residuet ble løst i 100 ml EtOAc, vasket med 100 ml vann, tørket over $MgSO_4$, og filtrert. Blandingen ble fordampet til tørrhet og residuet renset ved anvendelse av kolonne kromatografi (2:1, heksan:etylacetat) som ga forbindelse 6.

**Del D.**

**Syntese av N-(2,6-dimetylfenyl)-2-{4-[2-hydroksy-3-(2-metoksy)propyl]-3,5-dimetylpiperazinyl}acetamid (7).**

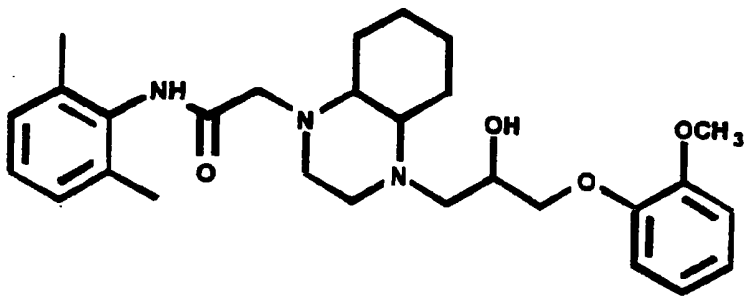
Til en løsning av forbindelse 5 i 10 ml EtOH (0,4 g, 1,4 mmol) ble det tilsatt forbindelse 6 (0,27 g, 1,5 mmol). Reaksjonsblandingen ble refluksert i 24 timer. Blandingen ble

konsentrert i vakuum og residuet ble renset ved anvendelse av prep. TLC (10:1, DCM:MeOH) som ga forbindelse 7.



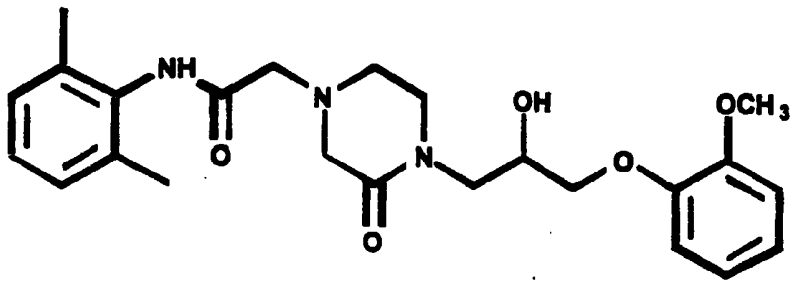

**2-{(5S,2R)-4-[2-hydroksy-3-(2-metoksyfenoksy)propyl]-2,5-dimetylpiperazinyl}-N-(2,6-dimetylfenyl)acetamid (15)**

Forbindelse **15** ble fremstilt på samme måte som forbindelse **7** ved å anvende (2R,5S)-dimetylpiperazin istedenfor 2,6-dimetylpiperazin **4** i del B som ga forbindelse **15**: massespektrum (M+1) = 456,5.



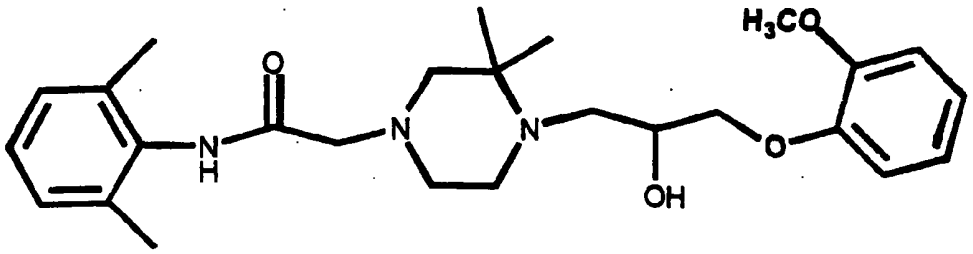

**N-(2,6-dimetylfenyl)-2-{4-[2-hydroksy-3-(2-metoksyfenoksy)propyl]-2-oksopiperazinyl}acetamid (16)**

Forbindelse **16** ble fremstilt ved å anvende 4-bensyloksykarbonyl-2-okso-piperazin istedenfor 2,6-dimetylpiperazin **4** i del B for forbindelse 7 som ble utført til det endelige målet på samme måte som forbindelse **7** etter fjerning av den CBZ-beskyttende gruppen (hydrogenering – 20 psi, 10% palladium på karbon) som ga forbindelse **16**: massespektrum (M+1) = 442,41.



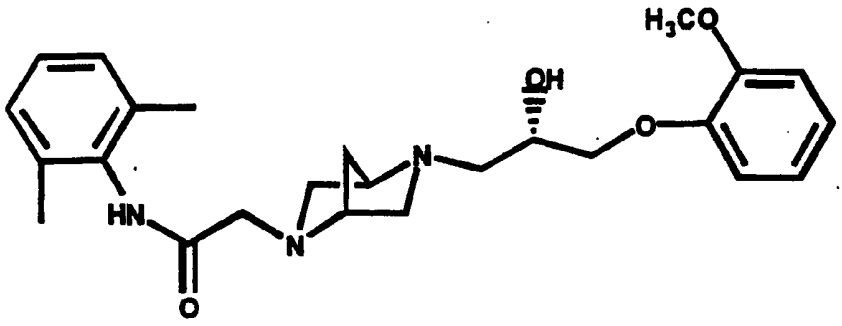
**2,5-diasa-5-[2-hydroksy-3-(2-metoksyfenoksy)propyl]bisyklo[4.4.0]des-2-yl}-N-(2,6-dimetylfenyl)acetamid (17)**

Forbindelse **17** ble fremstilt på samme måte som forbindelse **7** ved å anvende perhydroquinoksalin istedenfor 2,6-dimetylpiperazin **4** i del B som ga forbindelse **17**: massespektrum (M+1) = 482,4.



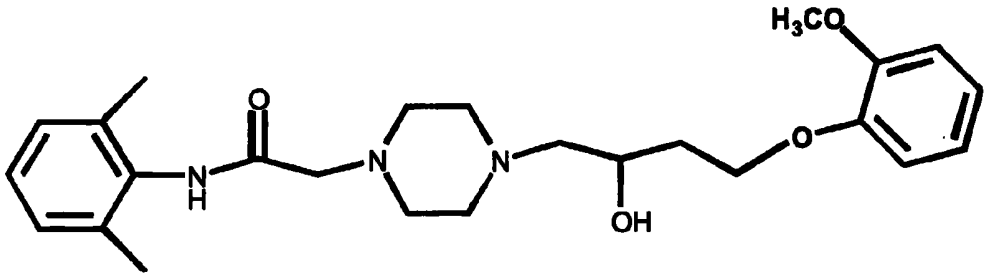
**N-(2,6-dimetylfenyl)-2-{4-[2-hydroksy-3-(2-metoksyfenoksy)propyl]-3,3-dimetylpiperazinyl}acetamid (18)**

Forbindelse **18** ble fremstilt på samme måte som forbindelse **7** ved å anvende 2,2-dimetylpiperazin istedenfor 2,6-dimetylpiperazin **4** i del B som ga forbindelse **18**: massespektrum (M+1) = 456,51.



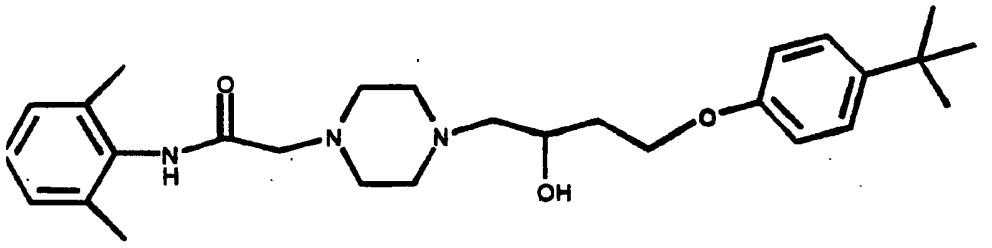
**2-{5-[(2S)-2-hydroksy-3-(2-metoksyfenoksy)propyl](1S,4S)-2,5-diazabisyklo[2.2.1]hept-2-yl}-N-(2,6-dimetylfenyl)acetamid (19)**

Forbindelse **19** ble fremstilt på samme måte som forbindelse **7** ved å anvende (1S,4S)-(+)-2,5-diazabisyklo[2.2.1]heptan istedenfor 2,6-dimetylpiperazin 4 i del B som ga forbindelse **19**: massespektrum (M+1) = 481,5.



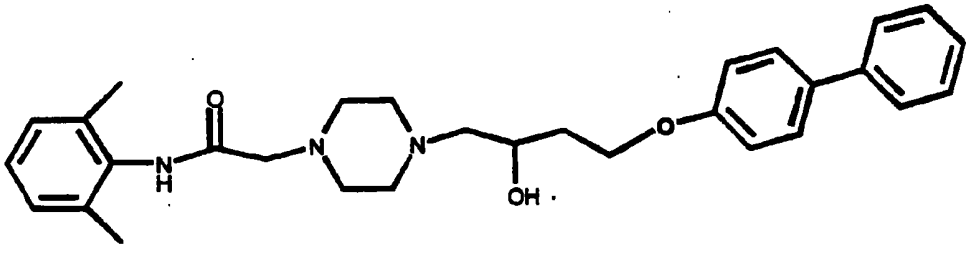

**N-(2,6-dimetylfenyl)-2-{4-[2-hydroksy-4-(2-metoksyfenoksy)butyl]-piperazinyl}acetamid (20)**

Forbindelse **20** ble fremstilt på samme måte som forbindelse **7** ved å anvende 4-brom-1,2-epoksybutan **6b** istedenfor epiklorhydrin **6a** i del B som ga forbindelse **20**: massespektrum (M+1) = 442,37.



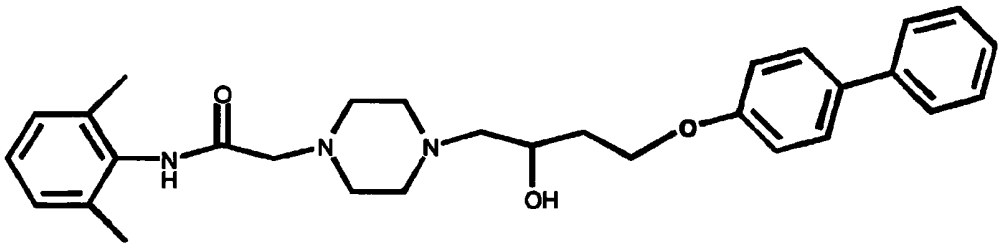

**N-(2,6-dimetylfenyl)-2-{4-[4-(4-fluorfenoksy)-2-hydroksybutyl]-piperazinyl}acetamid (21)**

Forbindelse **21** ble fremstilt på samme måte som forbindelse **7** ved å anvende 4-brom-1,2-epoksybutan **6b** istedenfor epiklorhydrin **6a** i del B som ga forbindelse **21**: massespektrum (M+1) = 430,35.



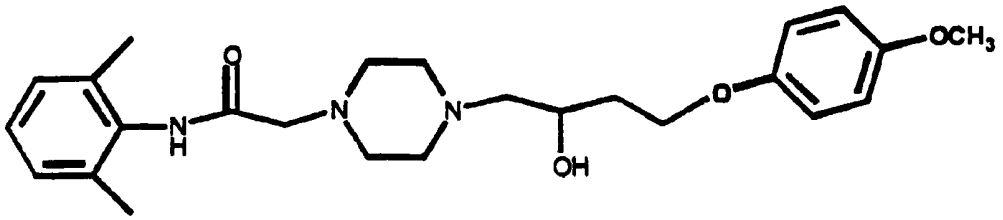
**2-(4-{4-[4-(tert-butyl)fenoksy]-2-hydroksybutyl}piperazin)-N-(2,6-dimetylfenyl)-acetamid (22)**

Forbindelse **22** ble fremstilt på samme måte som forbindelse **7** ved å anvende 4-brom-1,2-epoksybutan **6b** istedenfor epiklorhydrin **6a** i del B som ga forbindelse **22:** massespektrum (M+1) = 468,32.



**N-(2,6-dimetylfenyl)-2-{4-[2-hydroksy-4-(4-fenylfenoksy)butyl] piperazinyl}acetamid (23)**

Forbindelse **23** ble fremstilt på samme måte som forbindelse **7** ved å anvende 4-brom-1,2-epoksybutan **6b** istedenfor epiklorhydrin **6a** i del B som ga forbindelse **23:** massespektrum (M+1) = 488,41.



**N-(2,6-dimetylfenyl)-2-{4-[2-hydroksy-4-(4-metoksyfenoksy)butyl]-piperazinyl} acetamid (24)**

Forbindelse **24** ble fremstilt på samme måte som forbindelse **7** ved å anvende 4-brom-1,2-epoksybutan **6b** istedenfor epiklorhydrin i del B som ga forbindelse **24:** massespektrum (M+1) = 442,37.

**Eksempel 2**

**N-(2,6-dimetylfenyl)-2-{4-[2-hydroksy-3-(2-metoksyfenoksy)propyl]-3-oksopiperazinyl}acetamid (14)**

Del E.

Syntese av **(tert-butoksy)-N-(2-{[2-hydroksy-3-(2-metoksyfenoksy)propyl]amino}etyl)karboksamid (11)**

Epoksid 6 (1,0 g, 5,5 mmol) og boc-etylendiamin (0,88 g, 5,5 mmol) ble løst i 20 ml EtOH og blandingen ble varmet ved refluks i 24 timer. Løsemidlet ble fordampet og residuet ble renset ved anvendelse av kolonnekromatografi (1:1, Heks:EtOAc) som ga forbindelse **11**.

Syntese av **N-{2-[(tert-butoksy)karbonylamino]etyl}-2-klor-N[2-hydroksy-3-(2-metoksyfenoksy)propyl]acetamid (12)**

Forbindelse 11 (1,0 g, 3,0 mmol) ble løst i 20 ml DCM og behandlet med diisopropyletylamin (0,76 g, 4,5 mmol). Blandingen ble avkjølt ved 0°C. Til den kalde blandingen ble det dråpevis tilsatt kloractylklorid i 5 ml DCM. Reaksjonsblandingen ble rørt ved romtemperatur i 24 timer. Blandingen ble fortynnet med 50 ml DCM og vasket med 50 ml vann og 10% sitronsyre. Det organiske sjikt ble tørket over $MgSO_4$ og filtrert. Løsemidlet ble fordampet under redusert trykk og residuet ble rekrystallisert fra etyleter som ga forbindelse **12**.

Syntese av **1-[2-hydroksy-3-(2-metoksyfenoksy)propyl]piperazin-2-on (13).**

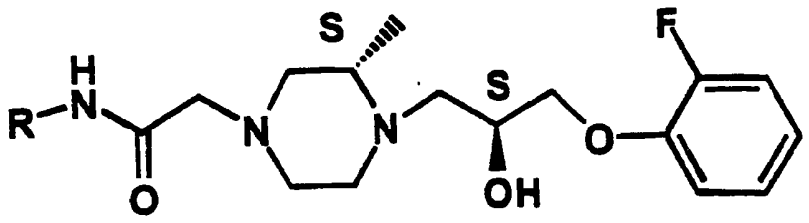
Forbindelse 12 (0,5 g, 1,5 mmol) ble løst i 10 ml TFA. Blandingen ble rørt ved romtemperatur i 2 timer. TFA ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble løst i 20 ml EtOH og behandlet med diisopropyletylamin (0,76 g, 4,5 mmol). Blandingen ble varmet til refluks i 24 timer. Løsemidlet ble fjernet under redusert trykk som ga forbindelse 13 som ble anvendt uten ytterligere rensing.

Del F.

Syntese av **N-(2,6-dimetylfenyl)-2-{4-[2-hydroksy-3-(2-metoksyfenoksy)propyl]-3-oksopiperazinyl}acetamid (14)**

Til en løsning av forbindelse **13** i 10 ml EtOH (0,1 g, 0,30 mmol) ble det dråpevis tilsatt forbindelse **3** (0,7 g, 0,36 mmol) og diisopropyletylamin (0,76 g, 0,36 mmol). Reaksjonsblandingen ble varmet til refluks i 24 timer. Blandingen ble konsentrert i vakuum, residuet ble renset for anvendelse av prep. TLC (10:1, DCM:MeOH) som ga forbindelse **14**: Massespektrum (M+1) = 442,34.

**Eksempel 3**




Forbindelsene som er listet opp i tabell 1 nedenfor ble fremstilt på samme måte som forbindelse **14** i eksempel 2.

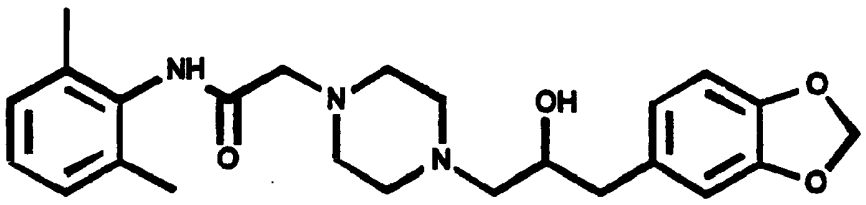
**Tabell 1**

| | R | $MH^+$ |
|---|---|---|
| 25 | 2,6-dimetylfenyl | 430,3 |
| 26 | 2,6-diklorfenyl | 471 |
| 27 | 4-aminosulfonylfenyl | 481,2 |
| 28 | 3-trifluormetyl-5-metoksyfenyl | 500,2 |
| 29 | 5-indanyl | 442,2 |
| 30 | 1-naftyl | 452,3 |
| 31 | 1-(4-klornaftyl) | 486,3 |
| 32 | 2-N-pyrrolyl-fenyl | 467,3 |
| 33 | Fenyl | 402,2 |
| 34 | 2-klorfenyl | 436,2 |
| 35 | 2-klor-4-metylfenyl | 450,2 |
| 36 | 2-(1-metyletenyl)fenyl | 442,3 |
| 37 | 2-metylfenyl | 416,2 |
| 38 | 2-isopropylmetylfenyl | 458,4 |
| 39 | 3-metyltiofenyl | 448,2 |
| 40 | 2-metoksy-4-klor-5-metylfenyl | 480,2 |
| 41 | 4-dimetylaminofenyl | 445,3 |
| 42 | 2,4-dimetoksyfenyl | 462,3 |
| 43 | 3,4-diklorfenyl | 471,1 |
| 44 | 4-klorfenyl | 436,3 |

| | | |
|---|---|---|
| 45 | 3-klorfenyl | 436,2 |
| 46 | 3,5-diklorfenyl | 471,1 |
| 47 | 4-metoksyfenyl | 432,3 |
| 48 | 4-metylfenyl | 416,2 |
| 49 | 3-metylfenyl | 416,2 |
| 50 | 4-fluorfenyl | 420,2 |
| 51 | 4-syanofenyl | 427,3 |
| 52 | 4-asetylfenyl | 444 |
| 53 | 2-metoksyfenyl | 432,4 |
| 54 | 4-trifluormetylfenyl | 470,2 |
| 55 | 3-trifluormetyl-4-klorfenyl | 504,1 |
| 56 | 3,5-dimetoksyfenyl | 462,3 |
| 57 | 4-N-morfolinylfenyl | 487,4 |
| 58 | 3-fluor-4-metoksyfenyl | 450,2 |
| 59 | 3,4,5-trimetoksyfenyl | 492,3 |
| 60 | 3,4-dimetoksyfenyl | 490 |
| 61 | 2-fluor-4-klorfenyl | 454,2 |
| 62 | 2-hydroksymetyl-6-metylfenyl | 446 |

**Eksempel 4**

**2-[4-(3-(2H-benzo[d]1,3-dioksolen-5-yl)-2-hydroksypropyl)piperazinyl]-N-(2,6-dimetylfenyl)acetamid (7B).**



**Del A.**

**Syntese av N-(2,6-dimtylfenyl)-2-kloracetamid (3B).**

2,6-dimetylanilin (9,8 g, 81,2 mmol) ble løst i eter (100 ml) og mettet vandig $NaHCO_3$ (100 ml) og reaksjonsblandingen ble avkjølt i isvann/vannbad. Til den kalde løsningen ble det tilsatt kloractylklorid **2B** (9,17 g, 81,2 mmol) dråpevis i løpet av 2 timer. Blandingen ble varmet til romtemperatur i løpet av 14 timer. Blandingen ble ekstrahert med EtOAc (3 x 50). De kombinerte organiske lagene ble tørket over MgSO4, filtrert og konsentrert. Residuet ble triturert i eter og filtrert hvilket ga forbindelse **3B** som et hvitt faststoff.

**Del B.**

**Syntese av N-(2,6-dimetylfenyl)-2-piperazinylacetamid (5B).**

Til en løsning av forbindelse **3** (5 g, 25,2 mmol) i etanol (100 ml) ble tilsatt forbindelse **4B** (2,1 g, 25,0 mmol) og N,N-diisopropylamin (3,2 g, 25,2 mmol). Reaksjonsblandingen ble refluksert i 24 timer. Blandingen ble konsentrert i vakuum og residuet ble renset med kolonne kromatografi (10:1 diklormetan:metanol) som ga forbindelse **5B**.

**Del C.**

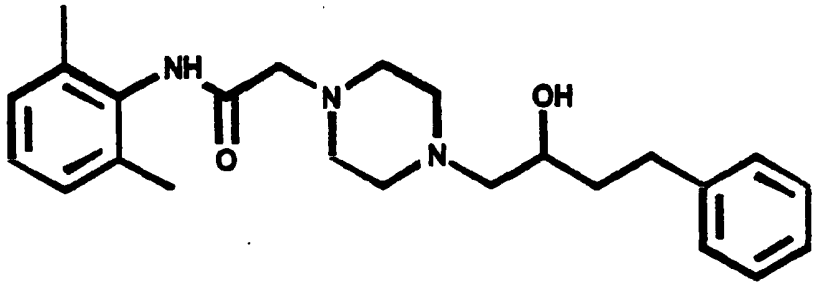
**Syntese av 5-(oksiran-2-ylmetyl)-2H-benzo[d]1,3-dioksan (6B).**

Til en iskald løsning av **8** (1,0 g, 6,17 mmol) i diklormetan ble dråpevis tilsatt en løsning av 3-klorperoksybenzosyre (1,8 g, 10,43 mmol) i 20 ml diklormetan i løpet av 1 time. Reaksjonsblandingen ble rørt ved romtemperatur i 12 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert for å fjerne eventuelle faste stoffer og konsentrert i vakuum. Til residuet ble det tilsatt dietyleter (200 ml), og løsningen ble vasket med mettet natriumbikarbonat (3 x 100 ml). Det organiske sjiktet ble tørket over $MgSO_4$, og konsentrert i vakuum. Residuet ble renset ved anvendelse av prep. TLC (2:1 heksan:etylacetat) som ga **6B**.

**Del D.**

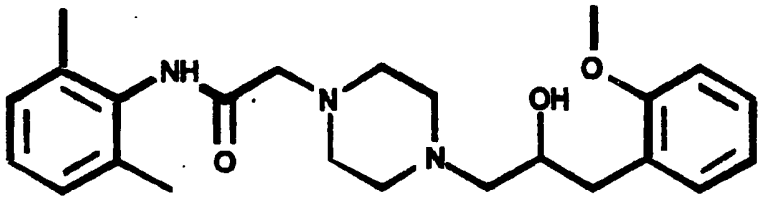
**2-[4-(3-(2H-benzo[d]1,3-dioksolen-5-yl)-2-hydroksypropyl)piperazinyl]-N-(2,6-dimetylfenyl)acetamid (7B)**

Til en løsning av forbindelse **5B** (0,4 g, 1,64 mmol) i etanol (100 ml) ble det tilsatt forbindelse **6B** (0,38 g, 2,14 mmol) i 10 ml EtOH. Reaksjonsblandingen ble refluksert i 24 timer. Blandingen ble konsenrert i vakuum, og residuet ble renset ved anvendelse av prep. TLC (10:1 diklormetan:metanol) som ga forbindelse **7B**: massespektrum (MH+1) = 426,34.



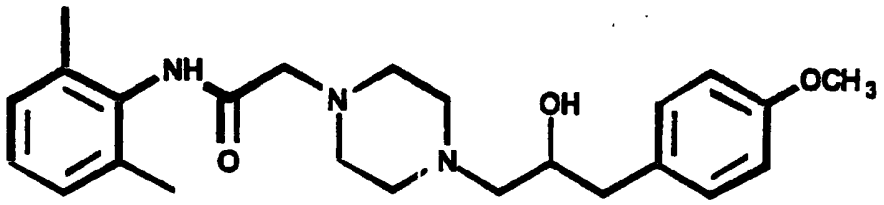

**N-(2,6-dimetylfenyl)-2-[4-(2-hydroksy-4-fenylbutyl)piperazinyl]acetamid (9B).**

Forbindelse **9B** ble fremstilt på samme måte som forbindelse **7B** ved å anvende 4-fenyl-buten istedenfor 3-(3,4-metylendioksyfenyl)-1-propen i del C som ga forbindelse **9B**: massespektrum (MH+1) = 396,32.



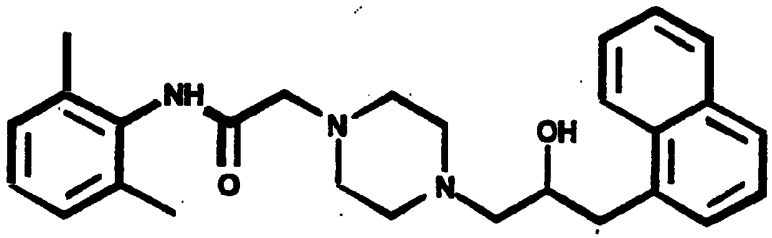

**N-(2,6-dimetylfenyl)-2-{4-[2-hydroksy-3-(2-metoksyfenyl)-propyl]piperazinyl} acetamid (10B)**

Forbindelse **10B** ble fremstilt på samme måte som forbindelse **7B** ved å anvende 3-(2-metoksyfenyl)-1-propen i stedet for 3-(3,4-metylendioksyfenyl)-1-propen i del C som ga forbindelse **10B**: massespektrum (MH+1) = 412,35.



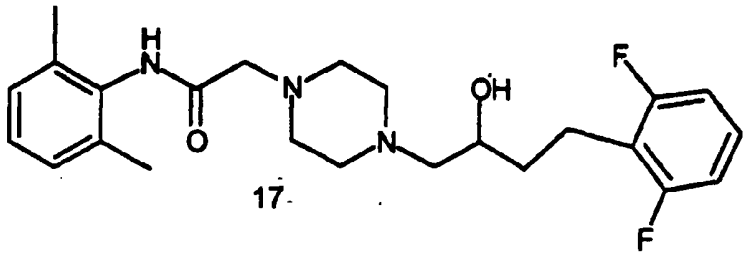

**N-(2,6-dimetylfenyl)-2-{4-[2-hydroksy-3-(4-metoksyfenyl)-propyl]piperazinyl} acetamid (11B)**

Forbindelse **11B** ble fremstilt på samme måte som forbindelse **7B** ved å anvende 3-(4-metoksyfenyl)-1-propen i stedet for 3-(3,4-metylendioksyfenyl)-1-propen i del C som ga forbindelse **11B**: massespektrum (MH+1) = 412,35.




**N-(2,6-dimetylfenyl)-2-{4-[2-hydroksy-3-fenylpropyl]piperazinyl}acetamid (12B)**

Forbindelse **12B** ble fremstilt på samme måte som forbindelse **7B** ved å anvende 3-fenyl-1-propen i stedet for 3-(3,4-metylendioksyfenyl)-1-propen i del C som ga forbindelse **12B**: massespektrum (MH+1) = 382.




17

**N-(2,6-dimetylfenyl)-2-[4-(2-hydroksy-3-naftylpropyl)piperazinyl]acetamid (13B)**

Forbindelse **13B** ble fremstilt på samme måte som forbindelse **7B** ved å anvende 3-(1-naftyl)-1-propen i stedet for 3-(3,4-metylendioksyfenyl)-1-propen i del C som ga forbindelse **13**: massespektrum (MH+1) = 432,55.

## EKSEMPEL 5

### Del A

**Intermediat (14B):** Til en løsning av 4-metoksybenzylklorid (2 mmol) i vannfri eter (10 ml) ble det tilsatt allylmagnesiumbromid (4 ml, 1M løsning i THF) og reaksjonsblandingen ble rørt i 16 timer ved romtemperatur. Mettet ammoniumklorid løsning (91 ml) ble tilsatt og eterlaget ble separert, vasket med vann og tørket. Fordampning av eter under redusert trykk ga olefin **14B** som en olje. Den ble anvendt i neste reaksjon uten rensning.

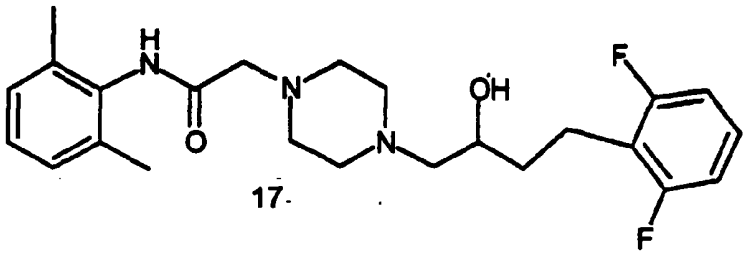
### Del B

**Intermediat (15B):** Til en iskald løsning av **15B** (2 mmol) i diklormetan ble det dråpevis tilsatt en løsning 3-klorperoksybenzosyre (4 mmol) i 20 ml diklormetan i løpet av 1 time. Reaksjonsblandingen ble rørt ved romtemperatur i 12 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert for å fjerne eventuelle faste stoffer og konsentrert i vakuum. Til residuet ble det tilsatt dietyleter (200 ml) og blandingen ble vasket med mettet natriumbikarbonat (3 x 100 ml). Det organiske laget ble tørket over $MgSO_4$ og konsentrert i vakuum. Residuet ble renset ved anvendelse av prep. TLC (2:1 heksan:etylacetat) som ga **15B**.

### Del C

**Syntese av N-(2,6-dimetylfenyl)-2-{4-[4-(4-metoksyfenyl)-2-hydroksybutyl] piperazinyl}acetamid (16B)**

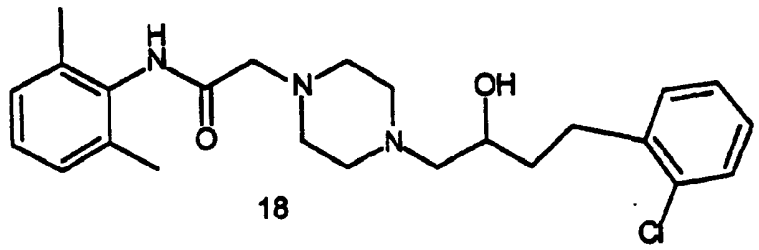
Til en løsning av forbindelse **5B** (0,4 g, 1,64 mmol) i etanol (100 ml) ble det tilsatt forbindelse **15B** (2,14 mmol) i 10 ml EtOH. Reaksjonsblandingen ble refluksert i 24 timer. Blandingen ble konsentrert i vakuum, og residuet ble renset ved anvendelse av prep. TLC (10:1 diklormetan:metanol) som ga forbindelse **16**. (M+1) = 426,3.



17

**2-{4-[4-(2,6-difluorfenyl)-2-hydroksybutyl]piperazinyl}-N-(2,6-dimetylfenyl)acetamid (17B)**

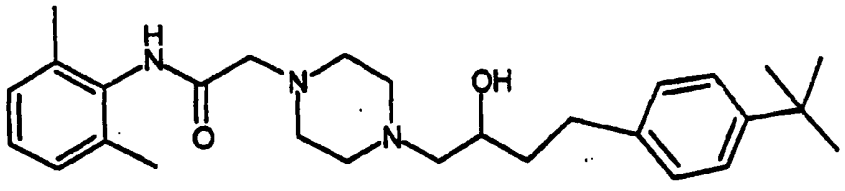
Forbindelse **17B** ble fremstilt på samme måte som forbindelse **16B** ved å anvende 2,6-difluorbensylklorid i stedet for 4-metoksybensylklorid. (M+1) 432,2.



18

**N-(2,6-difluorfenyl)-{4-[4-(2-klorfenyl)-2-hydroksybutyl]piperazinyl}acetamid (18B)**

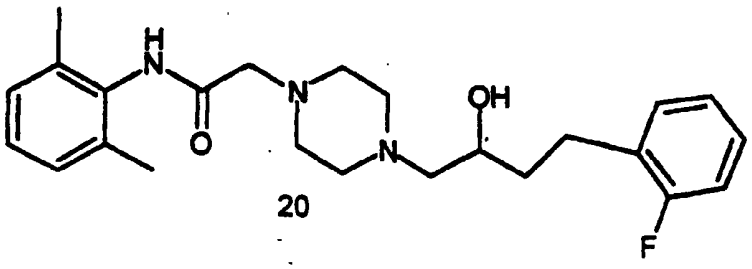
Forbindelse **18B** ble fremstilt på samme måte som forbindelse **16B** ved å anvende 2-klorbensylklorid i stedet for 4-metoksybensylklorid. (M+1) 430,2.



19

**2-(4-{4-[4-(tert-butyl)fenyl]-2-hydroksybutyl}piperazinyl)-N-(2,6-dimetylfenyl)acetamid (19B)**

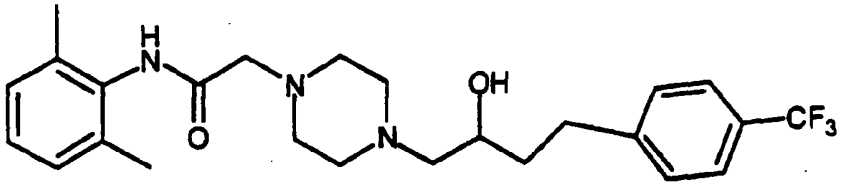
Forbindelse **19B** ble fremstilt på samme måte som forbindelse **16B** ved å anvende 4-t-butylbensylklorid i stedet for 4-metoksybensylklorid. (M+1) 452,3.



20

**N-(2,6-dimetylfenyl)-2-{4-[4-(2-fluorfenyl)-2-hydroksybutyl]piperazin}acetamid (20B)**

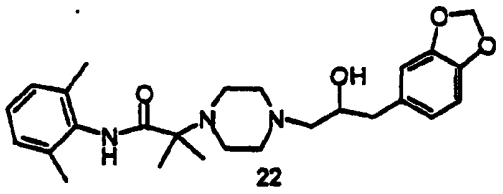
Forbindelse **20B** ble fremstilt på samme måte som forbindelse **16B** ved å anvende 2-fluorbensylklorid i stedet for 4-metoksybensylklorid. (M+1) = 414,2.



21

**N-(2,6-dimetylfenyl)-2-(4-{2-hydroksy-4-[4-(trifluormetyl)fenyl]butyl}piperazinyl) acetamid (21)**

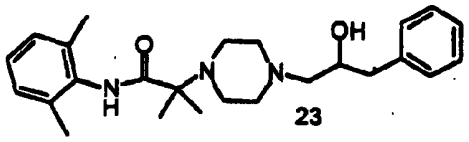
Forbindelse **21B** ble fremstilt på samme måte som forbindelse **16B** ved å anvende 4-trifluormetylbensylklorid i stedet for 4-metoksybensylklorid. (M+1) = 464,2.



22

**2-[4-(3-(2H-benzo[d]1,3-dioksen-5-yl)-2-hydroksypropyl)piperazinyl]-N-(2,6-dimetylfenyl)-2-metylpropanamid (22B)**

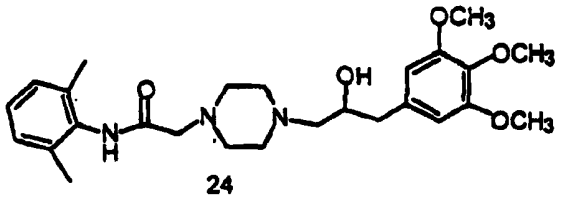
Denne forbindelsen ble fremstilt på samme måte som forbindelse **7B** ved å anvende 2-klor-2-metylpropionylklorid i stedet for kloractylklorid i del A. (M+1) = 454,54.



23

**N-(2,6-dimetylfenyl)-2-[4-(2-hydroksy-3-fenylpropyl)piperazinyl]-2-metylpropanamid (23B)**

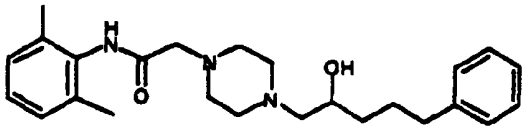
Denne forbindelsen ble fremstilt på samme måte som forbindelse **7B** ved å anvende 2-klor-2-metylpropionylklorid i stedet for kloractylklorid i del A og allylbenzen for **8B**. (M+1) = 410,34.



24

**N-(2,6-dimetylfenyl)-2-{4-[2-hydroksy-3-(3,4,5-trimetoksyfenyl)propyl] piperazinyl}-2-metylpropanamid (24B)**

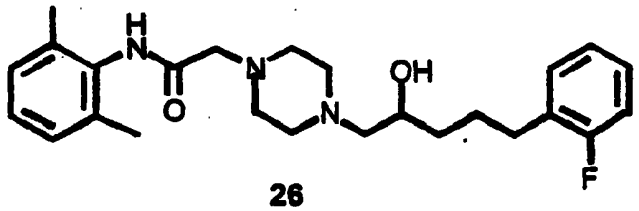
Denne forbindelsen ble fremstilt på samme måte som forbindelse **7B** ved å anvende 2-klor-2-metylpropionylklorid i stedet for kloractylklorid i del A og 3,4,5-trimetoksy-alkylbenzen for **8B**. (M+1) = 472,54.



25

**N-(2,6-dimetylfenyl)-2-[4-(2-hydroksy-5-fenylpentyl)piperazinyl]acetamid (25B)**

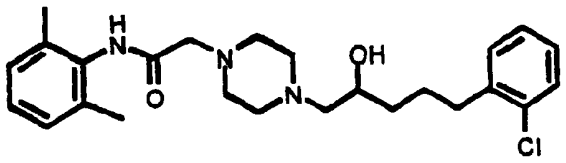
Denne forbindelsen ble fremstilt på samme måte som forbindelse **16B** ved å anvende fenetyl klorid i stedet for 4-metoksybensylklorid i del A. (M+1) = 410,4.



26

**N-(2,6-dimetylfenyl)-2-{4-[5-(2-fluorfenyl)-2-hydroksy-pentyl]piperazinyl}acetamid (26B)**

Denne forbindelsen ble fremstilt på samme måte som forbindelse **16B** ved å anvende 2-fluorfenetyl klorid i stedet for 4-metoksybensylklorid i del A. (M+1) = 428,1.



27

**N-(2,6-dimetylfenyl)-2-{4-[5-(2-klorfenyl)-pentyl]piperazinyl}acetamid (27B)**

Denne forbindelsen ble fremstilt på samme måte som forbindelse **16B** ved å anvende 2-klorfenetyl klorid i stedet for 4-metoksybensylklorid i del A. (M+1) = 444,3.

## EKSEMPEL 6

**N-(2,6-dimetylfenyl)-2-[4-(2-hydroksy-3-indan-2-yloksypropyl)piperazinyl]acetamid (7C)**

**Del A.**

**Syntese av N-(2,6-dimetylfenyl)-2-kloracetamid (3C).**

2,6-dimetylanilin (9,8 g, 81,2 mmol) ble løst i eter (100 ml) og mettet vandig $NaHCO_3$, (100 ml) og reaksjonsblandingen ble avkjølt i isvann/vannbad. Til den kalde løsningen ble det tilsatt kloractylklorid **2C** (9,17 g, 81,2 mmol) dråpevis i løpet av 2 timer.

Blandingen ble oppvarmet til romtemperatur i 14 timer. Blandingen ble fortynnet med 100 ml eter og det organiske laget ble tørket over $MgSO_4$, filtrert og konsentrert, hvilket ga forbindelse **3C** som et hvitt faststoff.

**Del B.**

**Syntese av N-(2,6-dimetylfenyl)-2-piperazinylacetamid (5C).**

Til en løsning av forbindelse **3C** i 100 ml EtOH (5 g, 25,2 mmol) ble det tilsatt forbindelse 4C (2,1 g, 25,0 mmol) og N,N-diisopropyletylamin (3,2 g, 25,2 mmol). Reaksjonsblandingen ble refluksert i 24 timer. Blandingen ble konsentrert i vakuum og residuet ble renset ved kolonnekromatografi (10:1, DCM:MeOH) som ga forbindelse **5C**.

**Del C.**

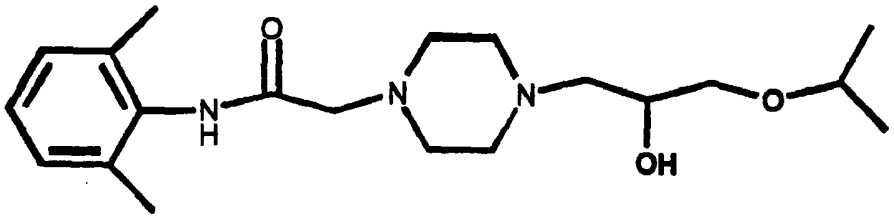
**Syntese av 2-(oksiran-2-ylmetoksy)propan (6C).**

Til en løsning av 60% NaH (0,18 g, 4,5 mmol) i DMF (10 ml) avkjølt til 0 grader ble det tilsatt 2 propanol (0,5 g, 3,73 mmol) i DMF (2 ml) dråpevis. Etter røring i 30 minutter ble epibromhydrin (1,11 g, 8,18 mmol) i DMF (1 ml) tilsatt dråpevis. Reaksjonen ble varmet til romtemperatur og rørt i 48 timer. Løsemidlet ble fjernet i vakuum og residuet ble renset ved anvendelse av prep. TLC (30:1, DCM:MeOH) som ga forbindelse **6C**.

**Del D.**

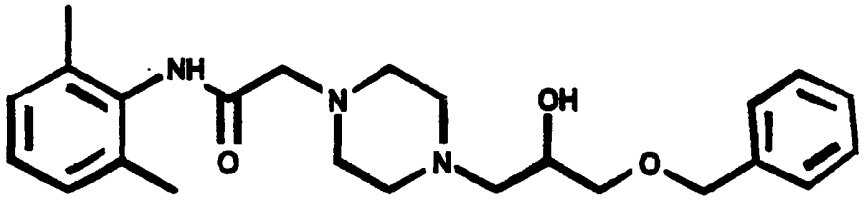
**Syntese av N-(2,6-dimetylfenyl)-2-[4-(2-hydroksy-3-indan-2-yloksypropyl) piperazinyl] acetamid (7C)**

Til en løsning av **6C** (0,43 g, 2,3 mmol) i etanol (4 ml) ble det tilsatt **5C** (0,405 g, 1,64 mmol). Løsningen ble oppvarmet til refluks og rørt i 24 timer. Etter ferdig reaksjon ble løsningen konsentrert i vakuum og renset ved anvendelse av prep. TLC (10:1, DCM:MeOH) som ga **7C**. Massespektrum (M+1) = 438,36.



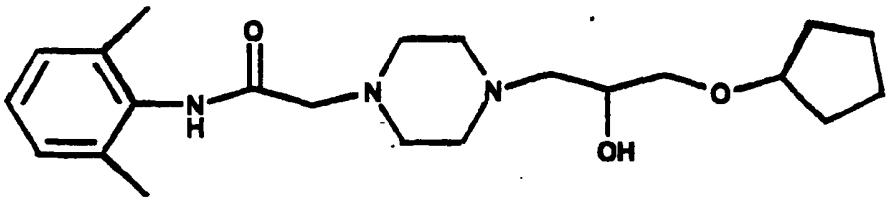
**2-({2-[4-(3-isopropoksy-2-hydroksypropyl)piperazinyl]-N-({2,6-dimetylfenyl)acetamid (10C)**

Forbindelse **10C** ble fremstilt på samme måte som forbindelse **7C** ved å erstatte den kommersielt tilgjengelige glycidyl isopropyleter med 2-(oksiran-2-ylmetoksy)indan i del D som ga **10C**: Massespektrum MS (MH+) = 364,37.



**N-(2,6-dimetylfenyl)-2-{4-[2-hydroksy-3-(fenylmetoksy)propyl] piperazinyl}acetamid (11C)**

Forbindelse **11C** ble fremstilt på samme måte som forbindelse **7C** ved å erstatte den kommersielt tilgjengelige benzylglycidyleter med 2-(oksiran-2-ylmetoksy)indan i del D som ga **11C**: Massespektrum MS (MH+) = 412,36.

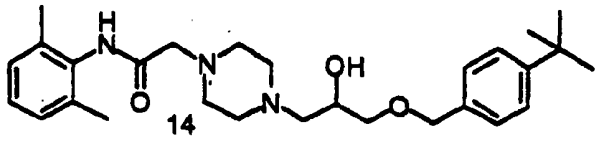


**2-({2-[4-(3-syklopentyloksy-2-hydroksypropyl)piperazinyl]-dimetylfenyl)acetamid (12C)**

Forbindelse **12C** ble fremstilt på samme måte som forbindelse **7C** ved å erstatte den kommersielt tilgjengelige syklopentanol med 2-indanol i del C som ga **12C**: MS (MH+) = 390.

**2-({2-[4-(3-sykloheksyloksy-2-hydroksypropyl)piperazinyl]-dimetylfenyl)acetamid (13C)**

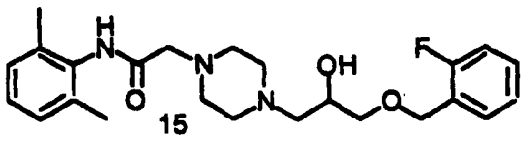
Forbindelse **13C** ble fremstilt på samme måte som forbindelse **7C** ved å erstatte den kommersielt tilgjengelige sykloheksenol med 2-indanol i del C som ga **13C**: MS (MH+) = 404.




14

**2-[4-(3-{[4-(tert-butyl)fenyl]metoksy}-2-hydroksypropyl)piperazinyl]-N-(2,6-dimetylfenyl)acetamid (14C):**

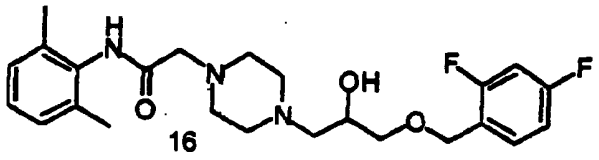
Forbindelse **14C** ble fremstilt på samme måte som forbindelse **7C** ved å erstatte den kommersielt tilgjengelige 4-t-bu-bensylalkohol med 2-propanol i del C. MS (M+1) = 468,44.




15

**N-(2,6-dimetylfenyl)-2-(4-{3-[(2-fluorfenyl)metoksy]-2-hydroksypropyl} piperazinyl) acetamid (15C):**

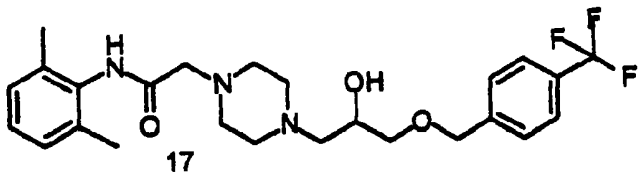
Forbindelse **15C** ble fremstilt på samme måte som forbindelse **7C** ved å erstatte den kommersielt tilgjengelige 2-fluorbensylalkohol med 2-propanol i del C. MS (M+1) = 430,39.



16

**2-(4-{3-[(2,4-difluorfenyl)metoksy]-2-hydroksypropyl}piperazinyl)-N-(2,6-dimetylfenyl) acetamid (16C):**

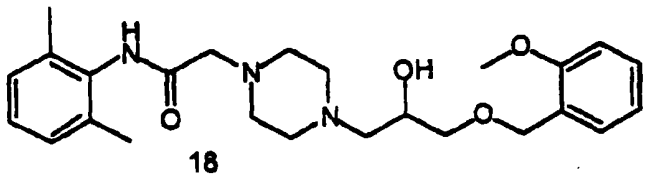
Forbindelse **16C** ble fremstilt på samme måte som forbindelse **7** ved å erstatte den kommersielt tilgjengelige 2,4-difluorbensylalkohol med 2-propanol i del C. MS (M+1) = 448,38.



17

**N-(2,6-dimetylfenyl)-2-[4-(2-hydroksy-3-{[4-(trifluormetyl)fenyl]metoksy}propyl) piperazinyl]acetamid (17C):**

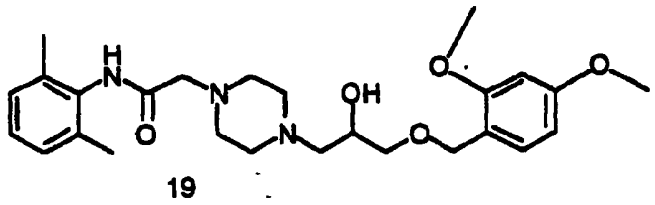
Forbindelse **17C** ble fremstilt på samme måte som forbindelse **7C** ved å erstatte den kommersielt tilgjengelige 4-trifluormetyl-bensylalkohol med 2-propanol i del C. MS (M+1) = 480,37.



18

**N-(2,6-dimetylfenyl)-2-(4-{2-hydroksy-3-[(2-metoksyfenyl)metoksy]propyl} piperazinyl) acetamid (18C):**

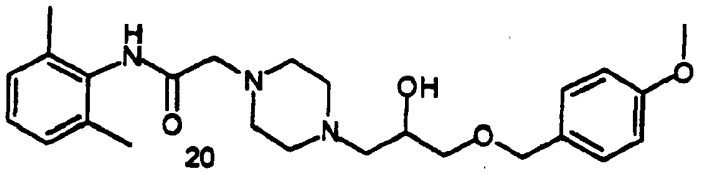
Forbindelse **18C** ble fremstilt på samme måte som forbindelse **7C** ved å erstatte den kommersielt tilgjengelige 2-metoksy-bensylalkohol med 2-propanol i del C. MS (M+1) = 442,41.



19

**2-(4-{3-[(2,4-dimetoksyfenyl)-metoksy]-2-hydroksypropyl}piperazinyl)-N-(2,6-dimetylfenyl)acetamid (19C):**

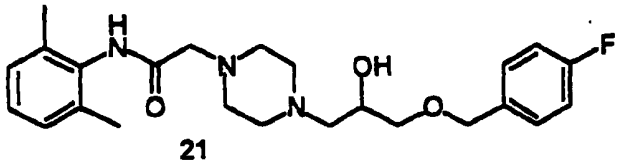
Forbindelse **19C** ble fremstilt på samme måte som forbindelse **7C** ved å erstatte den kommersielt tilgjengelige 2,4-dimetoksy-bensylalkohol med 2-propanol i del C. MS (M+1) = 472,42.



20

**N-(2,6-dimetylfenyl)-2-(4-{2-hydroksy-3-[(4-metoksyfenyl)metoksy]propyl} piperazinyl) acetamid (20 C):**

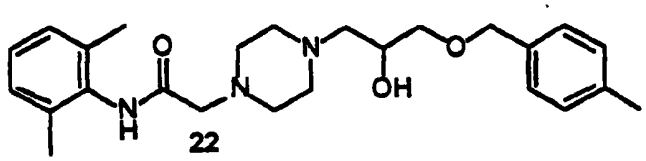
Forbindelse **20C** ble fremstilt på samme måte som forbindelse **7C** ved å erstatte den kommersielt tilgjengelige 4-metoksy-bensylalkohol med 2-propanol i del C. MS (M+1) = 442,42.



21

**N-(2,6-dimetylfenyl)-2-(4-{3-[(4-fluorfenyl)metoksy]-2-hydroksypropyl}piperazinyl) acetamid (21C):**

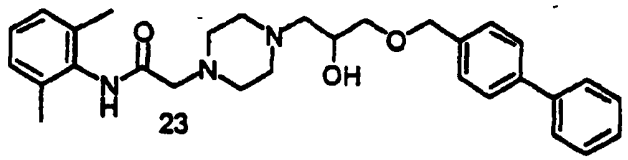
Forbindelse **21C** ble fremstilt på samme måte som forbindelse **7C** ved å erstatte den kommersielt tilgjengelige 4-fluor-bensylalkohol med 2-propanol i del C. MS (M+1) = 430,40.



**22**

**N-(2,6-dimetylfenyl)-2-(4-{2-hydroksy-3-[(4-metylfenyl)metoksy]propyl}piperazinyl) acetamid (22C):**

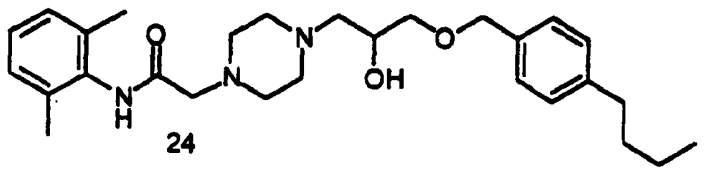
Forbindelse **22C** ble fremstilt på samme måte som forbindelse **7C** ved å erstatte den kommersielt tilgjengelige 4-metyl-bensylalkohol med 2-propanol i del C. MS (M+1) = 426,41.



**23**

**N-(2,6-dimetylfenyl)-2-(4-{2-hydroksy-3-[(4-fenylmetyl)metoksy]propyl} piperazinyl) acetamid (23 C):**

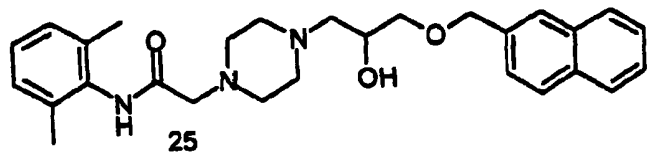
Forbindelse **23C** ble fremstilt på samme måte som forbindelse **7C** ved å erstatte den kommersielt tilgjengelige 4-fenyl-bensylalkohol med 2-propanol i del C. MS (M+1) = 488,42.



**24**

**N-(2,6-dimetylfenyl)-2-(4-{3-[(4-butylfenyl)metoksy]-2-hydroksypropyl} piperazinyl) acetamid (24C):**

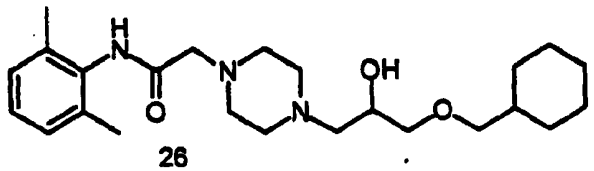
Forbindelse **24C** ble fremstilt på samme måte som forbindelse **7C** ved å erstatte den kommersielt tilgjengelige 4-n-bu-bensylalkohol med 2-propanol i del C. MS (M+1) = 468,45.



25

**N-(2,6-dimetylfenyl)-2-{4-[2-hydroksy-3-(2-naftylmetoksy)propyl]piperazinyl} acetamid (25 C):**

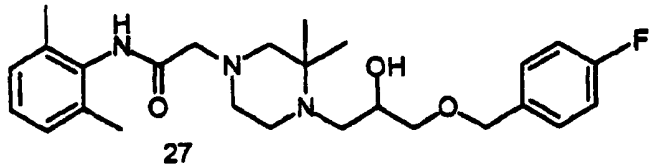
Forbindelse **25C** ble fremstilt på samme måte som forbindelse **7C** ved å erstatte den kommersielt tilgjengelige 2-naftylmetanol med 2-propanol i del C. MS (M+1) = 462,41.



26

**N-(2,6-dimetylfenyl)-2-{4-[3-(sykloheksylmetoksy)-2-hydroksypropyl]piperazinyl} acetamid (26 C):**

Forbindelse **26C** ble fremstilt på samme måte som forbindelse **7C** ved å erstatte den kommersielt tilgjengelige sykloheksylmetanol med 2-propanol i del C. MS (M+1) = 418,55.



27

**N-(2,6-dimetylfenyl)-2-(4-{3-[(4-fluorfenyl)-metoksy]-2-hydroksypropyl}-3,3-dimetylpiperazinyl)acetamid (27 C):**

Forbindelse **27C** ble fremstilt på samme måte som forbindelse **7C** ved å erstatte den kommersielt tilgjengelige 4-fluorbensylalkohol med 2-propanol i del C. MS (M+1) = 458,5.

**Eksempel 7**

**Mitokondrie undersøkelser**

Rottehjerte mitokondrier ble isolert ved fremgangsmåten til Nedergard og Cannon (Methods in Enzymol. 55, 3, 1979).

Palmitoyl CoA oksidasjon – The Palmitoyl CoA oksidasjonen ble utført i et totalt volum på 100 mikroliter som inneholder de følgende midler: 110 mM KCl, 33 mM tris buffer ved pH 8,2 mM Kpi, 2 mM $MgCl_2$, 0,1 mM EDTA, 14,7 mikroM avfettet BSA, 0,5 mM malinsyre, 13 mM karnitin, 1 mM ADP, 52 mikrogram mitokondrie protein, og 16 mkroM 1-C14 palmitoyl CoA (Sp. aktivitet 60 mCi/mmol; 20 mikroCi/ml, ved anvendelse av 5 mikroliter pr. undersøkelse). Forbindelsene ifølge oppfinnelsen ble tilsatt i DMSO løsning ved de følgende konsentrasjoner: 100 mikroM, 30 mikroM, og 3 mikroM. I hver analyse ble en DMSO kontroll benyttet. Etter 15 minutter ved 30°C ble den enzymatiske reaksjonen sentrifugert (20.000 g i 1 minutt), og 70 mikroliter av supernatanten ble tilsatt til en aktivert reversfase kieselsyre kolonne (ca. 0,5 ml av kieselsyre). Kolonnen ble eluert med 2 ml vann, og 0,5 ml av elueringsmidlet ble anvendt for scintillasjonstelling for å bestemme mengden av $C^{14}$ fanget som $C^{14}$ bikarbonatjon.

**Tabell 1**

**Inhibering av mitokondrie fettsyreoksidasjon ved anvendelse av palmitoyl CoA som substrat - % av kontroll ved 3 konsentrasjoner**

| Forbindelse # | 100 μM | 30 μM | 3 μM |
|---|---|---|---|
| Ranolasin | 75% | 90% | - |
| 14 | - | - | - |
| 7 | 85% | 98% | 107% |
| 15 | 78% | 97% | 103% |
| 17 | 89% | 98% | 100% |
| 16 | 100% | 96% | - |
| 18 | 17% | | |
| 19 | - | | |
| 22 | 25% | | |
| 23 | - | | |
| 9B | 84% | 84% | - |
| 10B | - | - | - |
| 7B | - | - | - |
| 11B | 83% | 92% | - |
| 12B | 42% | 95% | - |
| 13B | - | - | - |
| 16B | 37% | | |
| 17B | 78% | | |
| 18B | 78% | | |
| 19B | 35% | | |
| 20B | 56% | | |
| 21B | 56% | | |
| 23B | 70% | | |
| 24B | 72% | | |
| 10C | 100% | 97% | - |
| 7C | 68% | - | - |
| 11C | 79% | - | - |
| 12C | 41% | - | - |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 13C | 30% | - | - |
| 14C | 21% | - | - |
| 15C | 100% | - | - |
| 16C | 97% | - | - |
| 17C | 35% | - | - |
| 18C | 96% | - | - |
| 19C | 97% | - | - |
| 20C | 100% | - | - |
| 21C | 87% | - | - |
| 22C | 45% | - | - |
| 23C | 12% | - | - |
| 24C | 15% | - | - |
| 25C | 38% | - | - |
| 26C | 70% | - | - |
| 27C | 73% | - | - |

**Eksempel 8**

**Palmitoyl karnitinoksidasjon**

Palmitoyl karnitinoksidasjonen ble utført i et totalt volum på 100 µl som inneholdt følgende midler: 110 mM KCl, 33 mM tris buffer ved pH 8,2 mM Kpi, 2 mM $MgCl_2$, 0,1 mM EDTA, 0,1 mg/ml avfettet BSA, 0,5 mM malinsyre, 3 mM ADP, 52 mikrogram mitokondrie protein, og 43 mikroM 1-C14 palmitoyl karnitin (Sp. aktivitet 60 mCi/mmol; 20 mikroCi/ml, ved anvendelse av 5 mikroliter pr. undersøkelse). Forbindelsene ifølge oppfinnelsen ble tilsatt i DMSO løsning ved de følgende konsentrasjoner: 100 mikroM, 30 mikroM, og 3 mikroM. I hver analyse ble en DMSO kontroll benyttet. Etter 15 minutter ved 30°C ble den enzymatiske reaksjonen sentrifugert (20.000 g i 1 minutt), og 70 mikroliter av supernatanten ble tilsatt til en aktivert revers fase kieselsyrekolonne (ca. 0,5 ml av kieselsyre). Kolonnen ble eluert med 2 ml vann, og 0,5 ml av elueringsmidlet ble anvendt for scintillasjonstelling for å bestemme mengden av $C^{14}$ fanget som $C^{14}$ bikarbonatjon. Dataene er presentert som % aktivitet av kontroll.

**Tabell 2**

**Inhibering av mitokondrie fettsyre oksidasjon ved anvendelse av palmitoyl karnitin som substrat - % av kontroll ved 3 konsentrasjoner**

| Forbindelse # | 100 μM | 30 μM | 3 μM |
|---|---|---|---|
| Ranolasin | 63% | 98% | - |
| 14 | - | - | 7 |
| 7 | 95% | 102% | 109% |
| 15 | 82% | 98% | 106% |
| 17 | 80% | 88% | 103% |
| 16 | 64% (8) | - | - |
| 9B | - | - | - |
| 10B | - | - | - |
| 11B | - | - | - |
| 12B | 56% | - | - |
| 13B | - | - | - |
| 10C | 80% | - | - |
| 7C | - | - | - |
| 11C | - | - | - |
| 12C | - | - | - |
| 13C | - | - | - |

**Eksempel 9**

**Metabolitisk stabilitet:**

Som et mål på metabolitisk stabilitet ble forbindelsene ifølge oppfinnelsen inkubert med human lever S-9 mikrosomale fraksjoner. Etter 30 minutter ved 37°C ble mengden morlegemiddel igjen bestemt ved anvendelse av LC-masse spek. Responsfaktoren for hver forbindelse ble bestemt ved å etablere en standardkurve og å anvende en indre standard i løpet av analysen av prøvene. Et gjennomsnitt av fem eksperimenter for prosent ranolasin gjenværende ved 30 minutters tidspunktet er 57%. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen ble undersøkt som beskrevet i protokollen nedenfor og prosentandel morforbindelse ble dividert med gjennomsnittlig prosent ranolasin gjenværende (57%) som ga en metabolitisk stabilitetsfaktor. En forbindelse med et stabilitetstall større enn

1,2 har en bedre stabilitet enn ranolasin i lever S-9 undersøkelsen. En forbindelse med et stabilitetstall mellom 1,2 og 0,8 har en ekvivalentstabilitet i lever S-9 undersøkelsen. En forbindelse med stabilitetstall mindre enn 0,8 er mindre stabil enn ranolasin i lever S-9 undersøkelsen.

Formålet med dette eksperimentet er å sammenligne prosentandel gjenværende for forbindelsene ifølge oppfinnelsen med prosentandel gjenværende for ranolasin etter 30 minutter inkubering med humane lever S-9 fraksjoner.

**Reagenser:**

Følgende reagenser ble anvendt: Kaliumfosfat, 0,5M pH 7,4 (inkuberingsbuffer), holdt ved romtemperatur; 0,05M $MgCl_2$ holdt ved 4°C; β-nikotinamid adenin dinukleotidfosfat, tetranatriumsalt, redusert form (NADPH), 0,02M løsning i vann (~16,6 mg/ml) fra Sigma Lot # 79H7044 fremstilt på bruksdagen. 1 mM ranolasin eller forbindelsene 43, 45, 47, 52, 70, 74, 76, 78 og 80 i CAN ytterligere fortynnet for å oppnå 100 µM i 10% CAN; Human S9 forråd; 20 mg/ml fra Gentest.

**Fremgangsmåte:**

Inkuberingsblandingen ble fremstilt som følger:

**Tabell 3**

| Komponent | Volum pr. 0,25 ml av inkuberingsblanding | Sluttkonsentrasjon |
|---|---|---|
| 10 µM CVT forbindelser | 25 µl | 10 µM |
| $MgCl_2$ | 25 µl | 0,005 M |
| NADPH | 25 µl | 0,002 M |
| S 9 | 25 µl | 2 mg/ml |
| Inkuberingsbuffer | 25 µl | 0,05 M |
| Vann | 125 µl | - |

- 1% av organisk løsemiddel (acetonitril) ble anvendt i inkuberingsblanding. Generelt ble 30 inkubater fremstilt samtidig ved forhåndsblanding av 0,75 ml $MgCl_2$, 0,75 ml inkuberingsbuffer, 0,75 ml NADPH, 3,75 ml vann. Deretter ble 200 µl/inkubat pipettert, 25 µl forbindelse som skulle testes tilsatt, blandet og reaksjonen ble initiert ved tilsetting av S-9.

Alle komponentene ble kombinert med inkubasjonsbuffer og det ble repipettert 200 µl/rør pluss 25 µl av forbindelsen som ble testet sammen med 25 µl S-9.

Etter 5 minutter med pre-inkubasjon ved 37°C, ved 0 og 30 minutter etter oppstart av reaksjonen, ble en 50 µl alikvot av inkubasjonsblandingen fjernet og tilsatt til 100 µl av 9:1 acetonitril:metanol som inneholdt indre standard.

Blandingen ble sentrifugert og en 100 µl alikvot av supernatanten ble fortynnet i 1 ml løsemiddel C (0,1% maursyre i vann). Deretter ble prøvene anlysert for forhold mellom forbindelse og indre standard ved tid null og 30 minutter ved LC/MS (injisert 10 µl).

**Analyse og databeregninger:**

Prøvene ble analysert for utgangsforbindelser og potentielle metabolitter ved LC/MS ved anvendelse av indre standard og en ODS-C18 kolonne med en strømningshastighet på 0,25 ml/min. Fremgangsmåten ovenfor resulterte i følgende relative stabilitetsfaktorer sammenlignet med ranolasin for forbindelsene ifølge oppfinnelsen som er illustrert i tabell 4. Hvis en forbindelse er mer stabil enn ranolasin i lever S-9 undersøkelsen da vil stabilitetsfaktoren være større enn 1,0. Hvis en forbindelse er mindre stabil enn ranolasin, da vil stabiliseringsfaktoren være mindre enn 1,0.

**Tabell 4**

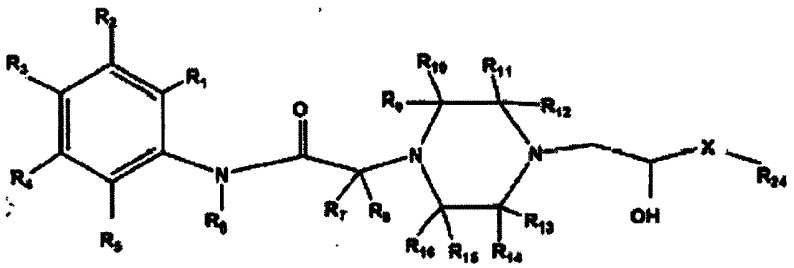
| Forbindelse # | Lever S-9 stabilitetsfaktor |
|---|---|
| **Ranolasin** | 1,0 |
| 5 | 0,45 |
| 7 | 1,51 |
| 15 | 1,20 |
| 16 | 0,15 |
| 17 | 0,45 |
| 9B | 1,18 |
| 10B | 1,03 |
| 7B | 1,46 |
| 11B | 1,33 |
| 12B | 1,38 |
| 13B | 0,10 |
| 16B | 0,99 |
| 17B | 0,71 |
| 18B | 0,68 |
| 19B | - |
| 20B | - |
| 21B | - |
| 22B | 1,49 |
| 23B | 0,5 |
| 24B | 1,05 |
| 25B | - |
| 26B | - |
| 27B | - |

| | |
|---|---|
| 21C | - |
| 22C | 0,61 |
| 23C | 0,05 |
| 24C | 0,02 |
| 25C | 0,01 |
| 26C | - |
| 27C | - |

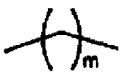
Patentkrav

1.

Substituerte piperazinforbindelser, karakterisert ved at de har følgende formel:



hvori X er utvalgt fra gruppen som består av:



og



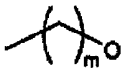
hvori m = 1 eller 2 eller 3;

$R_1$, $R_2$, $R_3$, $R_4$ og $R_5$ er hver uavhengig utvalgt fra gruppen som består av hydrogen, halo, $CF_3$, $SR_{23}$, $N(R_{23})_2$, $COR_{23}$, $NR_{23}SO_2R_{22}$, $C_{1-5}$alkyl, morfolinyl og pyrrolyl, hvori alkylsubstituenten eventuelt er substituert med 1 substituent utvalgt fra $OR_{23}$, hvori $R_2$ og $R_3$ kan bindes sammen og danne et sammensmeltet ringsystem som har fra tre til fire karbonatomer, hvori $R_4$ og $R_5$ kan bindes sammen og danne –CH=CH-CH=CH-;

$R_6$, $R_7$ og $R_8$ er hver uavhengig utvalgt fra gruppen som består av hydrogen og $C_{1-6}$ alkyl;

$R_9$, $R_{10}$, $R_{11}$, $R_{12}$, $R_{13}$, $R_{14}$, $R_{15}$ og $R_{16}$ er hver uavhengig utvalgt fra gruppen som består av hydrogen, $C_{1-4}$ alkyl, hvori $R_9$ og $R_{10}$ sammen kan danne et karbonyl, eller $R_{11}$ og $R_{12}$ kan sammen danne et karbonyl, eller $R_{13}$ og $R_{14}$ kan sammen danne et karbonyl, eller $R_{15}$ og $R_{16}$ kan sammen danne et karbonyl hvori $R_{11}$ og $R_{13}$ eller $R_9$ og $R_{15}$ og $R_{11}$ eller $R_{11}$ og $R_{15}$ eller $R_9$ og $R_{13}$ kan binde sammen og danne et brodannet ringsystem som har

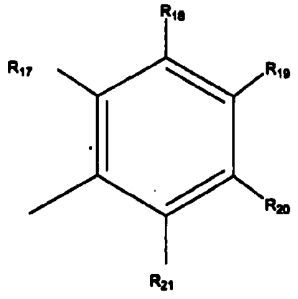
fra 1 til 4 karbonatomer hvori $R_9$ og $R_{10}$ eller $R_{11}$ eller $R_{12}$ eller $R_{13}$ og $R_{14}$ eller $R_{15}$ og $R_{16}$ kan binde sammen og danne et brodannende ringsystem som har fra 1 til 5 karbonatomer med den betingelsen at $R_9$, $R_{10}$, $R_{11}$, $R_{12}$, $R_{13}$, $R_{14}$, $R_{15}$ og $R_{16}$ ikke alle er hydrogen når $R_{24}$ er fenyl og når X er



$R_{22}$ er $C_{1-6}$ alkyl;

$R_{23}$ er utvalgt fra gruppen som består av H og $C_{1-6}$; og

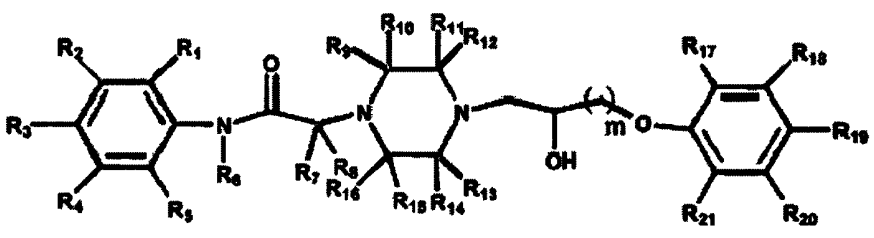
$R_{24}$ er utvalgt fra gruppen som består av $C_{1-6}$ alkyl, $C_{3-8}$ sykloalkyl, naftyl og



hvori $R_{17}$, $R_{18}$, $R_{19}$, $R_{23}$ og $R_{21}$ hver er uavhengig utvalgt fra gruppen som består av hydrogen, halo, $CF_3$, $OR_{23}$, $C_{1-5}$alkyl eller to av $R_{17}$-$R_{21}$ danner en $C_{1-2}$ alkylendioksyfenyl.

2.

Substituerte piperazinforbindelser ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den har følgende formel:



I

hvori m = 1 eller 2 eller 3;

$R_1$, $R_2$, $R_3$, $R_4$ og $R_5$ er hver uavhengig utvalgt fra gruppen som består av hydrogen, halo, $CF_3$, $SR_{23}$, $N(R_{23})_2$, $NR_{23}SO_2R_{22}$, $C_{1-5}$alkyl, morfolinyl, pyrrolyl, hvori alkylsubstituenten eventuelt er substituert med 1 substituent, hvori $R_2$ og $R_3$ kan bindes sammen og danne et sammensmeltet ringsystem som har fra tre til fire karbonatomer, hvori $R_4$ og $R_5$ kan bindes sammen og danne –CH=CH-CH=CH-;

$R_6$, $R_7$ og $R_8$ er hver uavhengig utvalgt fra gruppen som består av hydrogen og $C_{1-6}$ alkyl;

$R_9$, $R_{10}$, $R_{11}$, $R_{12}$, $R_{13}$, $R_{14}$, $R_{15}$ og $R_{16}$ er hver uavhengig utvalgt fra gruppen som består av hydrogen og $C_{1-4}$ alkyl, hvori $R_9$ og $R_{10}$ sammen kan danne et karbonyl, eller $R_{11}$ og $R_{12}$ kan sammen danne et karbonyl, eller $R_{13}$ og $R_{14}$ kan sammen danne et karbonyl, eller $R_{15}$ og $R_{16}$ kan sammen danne et karbonyl hvori $R_{11}$ og $R_{13}$ eller $R_9$ og $R_{15}$ og $R_9$ eller $R_{11}$ og $R_{15}$ eller $R_9$ og $R_{13}$ kan binde sammen og danne et brodannende ringsystem som har fra 1 til 4 karbonatomer hvori $R_9$ og $R_{10}$ eller $R_{11}$ eller $R_{12}$ eller $R_{13}$ og $R_{14}$ eller $R_{15}$ og $R_{16}$ sammen kan danne et brodannende ringsystem som har fra 1 til 5 karbonatomer med den betingelsen at $R_9$, $R_{10}$, $R_{11}$, $R_{12}$, $R_{13}$, $R_{14}$, $R_{15}$ og $R_{16}$ ikke alle er hydrogen når $R_{17}$, $R_{18}$, $R_{19}$, $R_{20}$ og $R_{21}$ alle er hydrogen;

$R_{22}$ er $C_{1-6}$ alkyl;

$R_{17}$, $R_{18}$, $R_{19}$, $R_{20}$ og $R_{21}$ hver er uavhengig utvalgt fra gruppen som består av hydrogen, halo, $CF_3$, $OR_{23}$, $C_{1-5}$alkyl, to av $R_{17}$-$R_{20}$ danner $C_{1-2}$alkendioksyfenyl;

$R_{23}$ er utvalgt fra gruppen som består av H og $C_{1-6}$ alkyl.

3.

Forbindelse ifølge krav 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at m = 1; $R_1$, $R_2$, $R_3$, $R_4$ og $R_5$ er hver uavhengig utvalgt fra gruppen som består av hydrogen og metyl;

$R_6$, $R_7$ og $R_8$ er hver hydrogen;

$R_9$, $R_{10}$, $R_{11}$, $R_{12}$, $R_{13}$, $R_{14}$, $R_{15}$ og $R_{16}$ er hver uavhengig utvalgt fra gruppen som består av hydrogen og $C_{1-2}$ alkyl, eller $R_9$ og $R_{10}$ sammen kan danne et karbonyl eller $R_{11}$ og

$R_{12}$ sammen kan danne et karbonyl, eller $R_{13}$ og $R_{14}$ sammen kan danne et karbonyl, eller $R_{15}$ og $R_{16}$ sammen kan danne et karbonyl med den betingelsen at $R_9$, $R_{10}$, $R_{11}$, $R_{12}$, $R_{13}$, $R_{14}$, $R_{15}$ og $R_{16}$ ikke alle samtidig er hydrogen og hvori $R_1$ eller $R_9$ og $R_{15}$ eller $R_9$ og $R_{11}$ eller $R_{11}$ og $R_{15}$ eller $R_9$ og $R_{11}$ kan bindes sammen og danne en ring som har fra 1 til 4 karbonatomer;

$R_{17}$, $R_{18}$, $R_{19}$, $R_{20}$ og $R_{21}$ hver er uavhengig utvalgt fra gruppen som består av hydrogen, halo, $C_{1-4}$ alkyl og $OR^{23}$; og

$R^{23}$ er $C_{1-2}$ alkyl.

4.
Forbindelse ifølge krav 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at den er utvalgt fra gruppen som består av:

N-(2,6-dimetylfenyl)-2-{4-[2-hydroksy-3-(2-metoksyfenoksy)propyl]-3-oksopiperazinyl}acetamid,
N-(2,6-dimetylfenyl)-2-{4-[2-hydroksy-3-(2-metoksyfenoksy)propyl]-3,5-dimetylpiperazinyl}acetamid,
2-{(5S,2R)-4-[-hydroksy-3-(2-metoksyfenoksy)propyl]-2,5-dimetylpiperazinyl}-N-(2,6-dimetylfenyl)acetamid,
2-{2,5-diasa-5-[2-hydroksy-3-(2-metoksyfenoksy)propyl]bisyklo[4.4.0]des-2-yl}-N-(2,6-dimetylfenyl)acetamid,
N-(2,6-dimetylfenyl)-2-{4-[2-hydroksy-3-(2-metoksyfenoksy)propyl]-3-oksopiperazinyl}acetamid,
N-(2,6-dimetylfenyl)-2-{4-[2-hydroksy-3-(2-metoksyfenoksy)propyl]-3,3-dimetylpiperazinyl}acetamid,
2-{5-[(2S)-2-hydroksy-3-(2-metoksyfenoksy)propyl](1S,4S)-2,5-diazabisyklo[2.2.1]hept-2-yl}-N-(2,6-dimetylfenyl)acetamid,
N-(2,6-dimetylfenyl)-2-{4-[2-hydroksy-3-(2-metoksyfenoksy)butyl]-piperazinyl}acetamid,
N-(2,6-dimetylfenyl)-2-{4-[4-(4-fluorfenoksy)-2-hydroksybutyl]-piperazinyl}acetamid,
2-(4-{4-[4-(tert-butyl)fenoksy]-2-hydroksybutyl}piperazinyl)-N-(2,6-dimetylfenyl)acetamid,
N-(2,6-dimetylfenyl)-2-{4-[2-hydroksy-3-(2-metoksyfenoksy)butyl]-piperazinyl}acetamid,

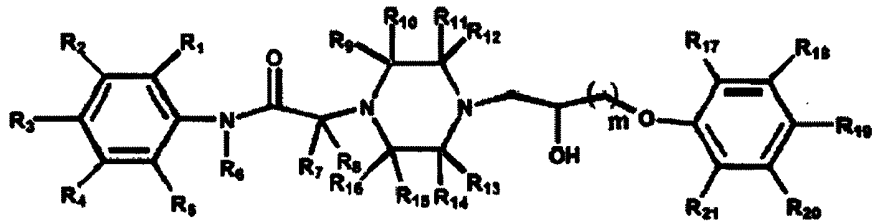
N-(2,6-dimetylfenyl)-2-{4-[2-hydroksy-3-(2-metoksyfenoksy)butyl]-piperazinyl}acetamid,
2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-3-metylpiperazinyl}-N-(2,6-dimetylfenyl)-acetamid,
2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-3-metylpiperazinyl}-N-(2,6-diklorfenyl)acetamid,
2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-3-metylpiperazinyl}-N-(4-sulfamoyl-fenyl)acetamid,
2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-3-metylpiperazinyl}-N-(5-metoksy-3-(trifluormetyl)fenyl]acetamid,
2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-3-metylpiperazinyl}-N-indan-5-ylacetamid,
2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-3-metylpiperazinyl}-N-naftylacetamid,
2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-3-metylpiperazinyl}-N-(4-klornaftyl)acetamid,
2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-3-metylpiperazinyl}-N-(2-pyrrolylfenyl)acetamid,
2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-3-metylpiperazin}-N-fenylacetamid,
2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-N-(2-klorfenyl)acetamid,
2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-3-metylpiperazinyl}-N-(2-klor-4-metylfenyl)acetamid,
2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-3-metylpiperazinyl}-N-[2-(1-metylvinyl)fenyl]acetamid,
2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-3-metylpiperazinyl}-N-(2-metylfenyl)acetamid,
2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-3-metylpiperazinyl}-N-[6-metyl-2-(metyletyl)fenyl]acetamid,
2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-3-metylpiperazinyl}-N-(3-metyltiofenyl)acetamid,
2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-3-metylpiperazinyl}-N-(4-klor-2-metoksy-5-metylfenyl)acetamid,
2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-3-metylpiperazinyl}-N-[4-(dimetylamino)fenyl]acetamid,
2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-3-metylpiperazinyl}-N-(2,4-dimetoksyfenyl)acetamid,

2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-3-metylpiperazinyl}-N-(3,4-diklorfenyl)acetamid,
2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-3-metylpiperazinyl}-N-(4-klorfenyl)acetamid,
2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-3-metylpiperazinyl}-N-(3-klorfenyl)acetamid,
2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-3-metylpiperazinyl}-N-(3,5-diklorfenyl)acetamid,
2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-3-metylpiperazinyl}-N-(4-metoksyfenyl)acetamid,
2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-3-metylpiperazinyl}-N-(4-metylfenyl)acetamid,
2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-3-metylpiperazinyl}-N-(3-metylfenyl)acetamid,
2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-3-metylpiperazinyl}-N-(4-fluorfenyl)acetamid,
2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-3-metylpiperazinyl}-N-(4-syanofenyl)acetamid,
2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-3-metylpiperazinyl}-N-84-asetylfenyl)acetamid,
2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-3-metylpiperazinyl}-N-(2-metoksyfenyl)acetamid,
2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-3-metylpiperazinyl}-N-[4-(trifluormetyl)fenyl]acetamid,
2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-3-metylpiperazinyl}-N-[4-klor-3-(trifluormetyl)fenyl]acetamid,
2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-3-metylpiperazinyl}-N-(3,5-dimetoksyfenyl)acetamid,
2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-3-metylpiperazinyl}-N-(4-morfolin-4-ylfenyl)acetamid,
2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-3-metylpiperazinyl}-N-(3-fluor-4-metoksyfenyl)acetamid,
2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-3-metylpiperazinyl}-N-(3,4,5-trimetoksyfenyl)acetamid,
2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-3-metylpiperazinyl}-N-(3,4-dimetoksyfenyl)acetamid,

2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-3-metylpiperazinyl}-N-(4-klor-2-fluorfenyl)acetamid,
2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-fluorfenoksy)-2-hydroksypropyl]-3-metylpiperazinyl}-N-[2-(hydroksy-metyl-6-metylfenyl]acetamid.

5.

Substituert piperazinforbindelse, k a r a k t e r i s e r t v e d at den har følgende formel:



I

hvori m = 0, 1 eller 2 eller 3;

$R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$ og $R^5$ er hver uavhengig utvalgt fra gruppen som består av hydrogen, halo, $CF_3$, $SR_{23}$, $N(R_{23})_2$, $COR_{23}$, $NR_{23}SO_2R_{22}$, $C_{1-5}$ alkyl, morfolinyl, pyrrolyl, hvori alkylsubstituenten eventuelt er substituert med 1 substituent $OR_{23}$;

$R^6$, $R^7$ og $R^8$ er uavhengig utvalgt fra gruppen som består av hydrogen og $C_{1-6}$ alkyl;

$R^9$, $R^{10}$, $R^{11}$, $R^{12}$, $R^{13}$, $R^{14}$, $R^{15}$ og $R^{16}$ er hver uavhengig utvalgt fra gruppen som består av hydrogen og $C_{1-4}$ alkyl, hvori $R^9$ og $R^{10}$ sammen kan danne en karbonyl, eller $R^{11}$ og $R^{12}$ kan sammen danne en karbonyl, eller $R^{13}$ og $R^{14}$ kan sammen danne en karbonyl, eller $R^{15}$ og $R^{16}$ kan sammen danne en karbonyl, hvori $R^{11}$ og $R^{13}$ eller $R^9$ og $R^{13}$ eller $R^9$ og $R^{11}$ eller $R^{11}$ og $R^{15}$ eller $R^9$ og $R^{13}$ sammen kan danne et brodannet ringsystem hvori de to R gruppene sammen omfatter fra 1 til 4 karbonatomer og hvori $R^9$ og $R^{10}$ eller $R^{11}$ og $R^{12}$ eller $R^{13}$ og $R^{14}$ eller $R^{15}$ og $R^{16}$ sammen kan danne et spiro ringsystem hvori de to R gruppene sammen omfatter fra 1 til 5 karbonatomer;

$R^{17}$, $R^{18}$, $R^{19}$, $R^{20}$ og $R^{21}$ har betydningen angitt i krav 1;

$R_{22}$ er $C_{1-5}$ alkyl; og

$R_{23}$ er utvalgt fra gruppen som består av H og $C_{1-6}$ alkyl.

6.

Forbindelse ifølge krav 5, k a r a k t e r i s e r t v e d at m = 1 eller 2;

$R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$ og $R^5$ hver er uavhengig utvalgt fra gruppen som består av hydrogen, halo, $CF_3$, $OR^{23}$ og $C_{1-2}$ alkyl, hvori $R^{23}$ er $C_{1-2}$ alkyl;

$R^6$, $R^7$ og $R^8$ er hver uavhengig utvalgt fra gruppen som består av hydrogen og metyl; $R^9$, $R^{10}$, $R^{11}$, $R^{12}$, $R^{13}$, $R^{14}$, $R^{15}$ og $R^{16}$ er hver uavhengig utvalgt fra gruppen som består av hydrogen og $C_{1-2}$ alkyl, eller $R^9$ og $R^{10}$ sammen kan danne et karbonyl, eller $R^{15}$ og $R^{16}$ sammen danner et karbonyl, hvori $R^{11}$ og $R^{13}$ eller $R^9$ og $R^{13}$ eller $R^9$ og $R^{11}$ eller $R^{11}$ og $R^{15}$ eller $R^9$ og $R^{13}$ kan bindes sammen og kan danne en ring som inkluderer fra 1 til 4 karbonatomer; og

$R^{17}$, $R^{18}$, $RR^{19}$, $R^{20}$ og $R^{21}$ er hver uavhengig utvalgt fra gruppen som består av hydrogen, halo, $CF_3$, $OR_{23}$ eller $C_{1-3}$ alkyl.

7.

Forbindelse ifølge krav 5, k a r a k t e r i s e r t v e d at m = 1 eller 2;

$R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$ og $R^5$ hver er uavhengig utvalgt fra gruppen som består av hydrogen metyl;

$R^6$, $R^7$ og $R^8$ er hver hydrogen;

$R^9$, $R^{10}$, $R^{11}$, $R^{12}$, $R^{13}$, $R^{14}$, $R^{15}$ og $R^{16}$ er hver uavhengig utvalgt fra gruppen som består av hydrogen og $C_{1-4}$ alkyl, eller $R^9$ og $R^{10}$ sammen kan danne en karbonyl, eller $R^{11}$ og $R^{12}$ kan sammen danne en karbonyl, eller $R^{13}$ og $R^{14}$ kan sammen danne en karbonyl, eller $R^{15}$ og $R^{16}$ kan sammen danne en karbonyl, hvori $R^{11}$ og $R^{13}$ eller $R^9$ og $R^{13}$ eller $R^9$ og $R^{11}$ eller $R^{11}$ og $R^{15}$ eller $R^9$ og $R^{13}$ kan bindes sammen og danne en ring som inkluderer fra 1 til 4 karbonatomer;

$R^{17}$, $R^{18}$, $R^{19}$, $R^{20}$ og $R^{21}$ er hver uavhengig utvalgt fra gruppen som består av hydrogen, halo, $C_{1-4}$ alkyl, $CF_3$, og $OR^{23}$; og

$R^{23}$ er $C_{1-2}$ alkyl.

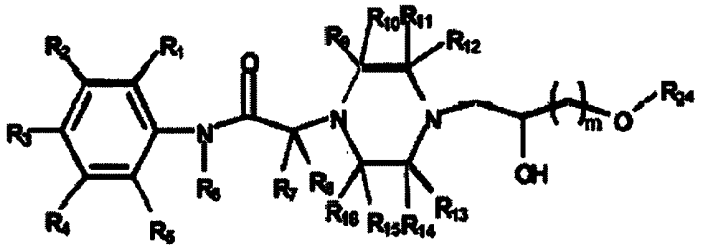
8.

Substituert piperazinforbindelse ifølge krav 5, k a r a k t e r i s e r t v e d at den er utvalgt fra gruppen som består av:

N-(2,6-dimetylfenyl)-2-[4-(2-hyddroksy-4-fenylbutyl)piperazinyl]acetamid;
N-(2,6-dimetylfenyl)-2-{4-[2-hydroksy-3-(2-metoksyfenyl)propyl]piperazinyl}acetamid;
2-[4-(3-(2H-benzo[d]1,3-dioksolen-5-yl)-2-hydroksypropyl)piperazinyl]-N-(2,6-dimetylfenyl)acetamid;
N-(2,6-dimetylfenyl)-2-{4-[2-hydroksy-3-(4-[2-hydroksy-3-fenylpropyl]piperazinyl}acetamid,
N-(2,6-dimetylfenyl)-2-{4-[4-(4-metoksyfenyl)-2-hydroksybutyl]piperazinyl}acetamid,
2-{4-[4-(2,6-difluorfenyl)-2-hydroksybutyl]piperazinyl}-N-(2,6-dimetylfenyl)-acetamid,
N-(2,6-dimetylfenyl)-2-{4-[4-(2-klorfenyl)-2-hydroksybutyl]piperazinyl}acetamid,
2-(4-{4-[4-(tert-butyl)fenyl]fenyl-2-hydroksybutyl}piperazinyl)-N-(2,6-dimtylfenyl)acetamid,
N-(2,6-dimetylfenyl)-2-{4-[4-(2-fluorfenyl)-2-hydroksybutyl]piperazinyl}acetamid,
N-(2,6-dimetylfenyl)-2-(4-{2-hydroksy-4-[4-(trifluormetyl)fenyl]butyl}piperazinyl)acetamid,
2-[4-(3-(2H-benzo[d]1,3-dioksolen-5-yl)-2-hydroksypropyl)piperazinyl]-N-(2,6-dimetylfenyl)-2-metylpropanamid,
N-(2,6-dimetylfenyl)-2-[4-(2-hydroksy-3-fenylpropyl)piperazinyl]-2-metylpropanamid,
N-(2,6-dimetylfenyl)-2-{4-[2-hydroksy-3-(3,4,5-trimetoksyfenyl)propyl]piperazinyl}-2-metylpropanamid,
N-(2,6-dimetylfenyl)-2-[4-(2-hydroksy-5-fenylpentyl)pipeasinyl]acetamid,
N-(2,6-dimetylfenyl)-2-{4-[5-(2-fluorfenyl)-2-hydroksy-pentyl]piperazinyl}acetamid
og
N-(2,6-dimetylfenyl)-2-{4-[5-(2-klorfenyl)-2-hydroksy-pentyl]piperazinyl}acetamid.

9.

Substituert piperazinforbindelse, k a r a k t e r i s e r t v e d at den har følgende formel:



I

hvori m = 1, 2 eller 3;

$R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$ og $R^5$ er hver uavhengig utvalgt fra gruppen som består av hydrogen, halo, $CF_3$, $SR^{20}$, $N(R^{20})_2$, $COR^{20}$, $NR^{20}SO_2R^{22}$, $C_{1-5}$alkyl, morfolinyl og pyrrolyl, hvori alkylsubstituenten eventuelt er substituert med 1 substituent utvalgt fra gruppen som består av $OR^{20}$;

$R^6$, $R^7$ og $R^8$ er hver uavhengig utvalgt fra gruppen bestående av hydrogen eller $C_{1-3}$ alkyl;

$R^9$, $R^{10}$, $R^{11}$, $R^{12}$, $R^{13}$, $R^{14}$, $R^{15}$ og $R^{16}$ er hver uavhengig utvalgt fra gruppen som består av $C_{1-4}$ alkyl, hvori $R^9$ og $R^{10}$ sammen kan danne en karbonyl, eller $R^{11}$ og $R^{12}$ sammen kan danne en karbonyl, eller $R^{13}$ og $R^{14}$ kan sammen danne en karbonyl, eller $R^{15}$ og $R^{16}$ kan sammen danne en karbonyl hvori $R^{11}$ og $R^{13}$ eller $R^9$ og $R^{15}$ eller $R^9$ og $R^{11}$ eller $R^{11}$ og $R^{15}$ eller $R^9$ og $R^{13}$ sammen kan danne en ring som inkluderer fra 1 til 3 karbonatomer;

$R^{24}$ er utvalgt fra $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_3$-$C_8$ sykloalkyl og naftyl;

$R^{20}$ er utvalgt fra gruppen som består av H eller $C_{1-6}$ alkyl; og

$R^{22}$ er $C_{1-6}$ alkyl.

10.

Forbindelse ifølge krav 9, k a r a k t e r i s e r t v e d at $R^6$, $R^7$ og $R^8$ hver er uavhengig utvalgt fra gruppen som består av hydrogen eller metyl.

11.

Forbindelse ifølge krav 10, k a r a k t e r i s e r t v e d at m=1;

$R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$ og $R^5$ hver uavhengig utvalgt fra gruppen som består av hydrogen eller metyl;

$R^6$, $R^7$ og $R^8$ er hver hydrogen;

$R^{11}$ og $R^{12}$ er hver utvalgt fra gruppen som består av hydrogen og metyl, $R^9$, $R^{10}$, $R^{13}$, $R^{14}$, $R^{15}$ og $R^{16}$ er hver hydrogen og $R^9$ og $R^{10}$ kan sammen danne en karbonyl;

$R^{24}$ er utvalgt fra gruppen som består av $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_3$-$C_8$ sykloalkyl og naftyl; og

$R^{20}$ er metyl eller H.

12.

Forbindelse ifølge krav 9, k a r a k t e r i s e r t v e d at m=1;

$R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$ og $R^5$ hver uavhengig utvalgt fra gruppen som består av hydrogen eller metyl;

$R^6$, $R^7$ og $R^8$ er hver hydrogen;

$R^9$, $R^{10}$, $R^{11}$, $R^{12}$, $R^{13}$, $R^{14}$, $R^{15}$ og $R^{16}$ er hver hydrogen; og

$R^{24}$ er utvalgt fra gruppen som består av alkyl som har fra 1 til 6 karbonatomer, sykloalkyl som har fra 4 til 6 karbonatomer og naftyl.

13.

Forbindelse ifølge krav 9, k a r a k t e r i s e r t v e d at den er valgt fra gruppen som består av substituerte piperazinforbindelser utvalgt fra gruppen som består av:

2-({2-[4-(3-isopropoksy-2-hydroksypropyl)piperazinyl]-N-({2,6-dimetylfenyl)acetamid;

N-(2,6-dimetylfenyl)-2-[4-(2-hydroksy-3-indan-2-yloksypropyl)piperazinyl]acetamid;

N-(2,6-dimetylfenyl)-2-{4-[2-hydroksy-3-(fenylmetoksy)propyl]piperazinyl}acetamid:

2-({2-[4-(3-sykloheksyloksy-2-hydroksypropyl)piperazinyl]-N-{2,6-dimetylfenyl)acetamid;

N-(2,6-dimetylfenyl)-2-(-{3-[2-fluorfenyl)metoksy]-2-hydroksypropyl}piperazinyl)acetamid;

2-(4-{3-[(2,4-difluorfenyl)metoksy]-2-hydroksypropyl}piperazinyl)-N-(2,6-dimetylfenyl)acetamid;

N-(2,6-dimetylfenyl)-2-[4-(2-hydroksy-3-{[4-(trifluormetyl)fenyl]metoksy}propyl) piperazinyl]acetamid;

N-(2,6-dimetylfenyl)-2-(4-{2-hydroksy-3-[(2-metoksyfenyl)metoksy]propyl} piperazinyl)acetamid;

2-(4-{3-[(2,4-dimetokysfenyl)-metoksy]-2-hydroksypropyl}piperazinyl)-N-(2,6-dimetylfenyl)acetamid;

N-(2,6-dimetylfenyl)-2-(4-{2-hydroksy-3-[(4-metoksyfenyl)-metoksy]propyl} piperazinyl)acetamid;

N-(2,6-dimetylfenyl)-2-(4-{3-[(4-fluorfenyl)metoksy]-2-hydroksypropyl}piperazinyl)acetamid;

N-(2,6-dimetylfenyl)-2-(4-{2-hydroksy-3-[(4-metylfenyl)metoksy]propyl}piperazinyl) acetamid;

N-(2,6-dimetylfenyl)-2-(4-{2-hydroksy-3-[(4-fenylfenyl)metoksy]propyl}piperazinyl) acetamid;

N-(2,6-dimetylfenyl)-2-(4-{3-[(4-butylfenyl)metoksy]-2-hydroksypropyl}piperazinyl) acetamid;

N-(2,6-dimetylfenyl)-2-{4-[2-hydroksy-3-(2-naftylmetoksy)propyl]piperazinyl} acetamid;

N-(2,6-dimetylfenyl)-2-{4-[3-(sykloheksylmetoksy)-2-hydroksypropyl]piperazinyl} acetamid; og

N-(2,6-dimetylfenyl)-2-(4-{3-[(4-fluorfenyl)metoksy]-2-hydroksypropyl}-3,3-dimetylpiperazinyl)acetamid.

14.

Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1 eller 5 eller 9 for fremstilling av et preparat for behandling av et pattedyr som trenger behandling valgt fra gruppen som består av å beskytte skjelettmuskelatur mot skade som resultat av traumer, beskytte skjelettmuskler etterfølgende muskel- eller systemiske sykdommer, å behandle sjokktilstander, å bevare donorvev og organer anvendt ved transplantasjon og å behandle kardiovaskulære sykdommer.

15.

Anvendelse ifølge krav 14, hvori den kardiovaskulære sykdommen er utvalgt fra gruppen som inkluderer atriale og ventrikulære arytmier, Prinzmetal's (variant) angina, stabil angina og arbeidsindusert angina, kongestiv hjertesykdom og myokardisk infarkt.

16.

Farmasøytisk sammensetning, k a r a k t e r i s e r t v e d at den innbefatter forbindelse ifølge krav 1 eller 5 eller 9 og en eller flere farmasøytiske eksipienter.