



NORGE

(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) NO

(11) **180232**

(13) B

(51) Int Cl<sup>6</sup> C 07 D 211/04, 241/04, 401/02,  
A 61 K 31/445, 31/495

**Styret for det industrielle rettsvern**

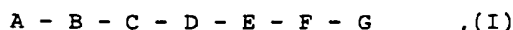
|                     |          |                        |                       |
|---------------------|----------|------------------------|-----------------------|
| (21) Søknadsnr      | 933647   | (86) Int. inng. dag og |                       |
| (22) Inng. dag      | 11.10.93 | søknadsnummer          |                       |
| (24) Løpedag        | 11.10.93 | (85) Videreføringsdag  |                       |
| (41) Alm. tilgj.    | 13.04.94 | (30) Prioritet         | 12.10.92, DE, 4234295 |
| (44) Utlegningsdato | 02.12.96 |                        |                       |

|                 |                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (71) Søker      | Dr. Karl Thomae GmbH, D-88397 Biberach, DE                                                                                                                                                                                                   |
| (72) Oppfinner  | Helmut Pieper, Biberach, DE<br>Günter Linz, Mittelbiberach, DE<br>Frank Himmelsbach, Mittelbiberach, DE<br>Volkhard Austel, Biberach, DE<br>Thomas Müller, Biberach, DE<br>Johannes Weisenberger, Biberach, DE<br>Brian Guth, Warthausen, DE |
| (74) Fullmektig | Johan H. Gørbitz, Bryn & Aarflot AS, 0104 OSLO                                                                                                                                                                                               |

(54) Benevnelse **Karboksytsyrederivater, legemidler inneholdende disse, og anvendelse av disse for fremstilling av legemidler**

(56) Anførte publikasjoner Ingen

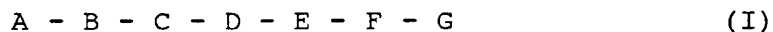
(57) Sammendrag Det beskrives karboksytsyrederivater med den generelle formel



hvor

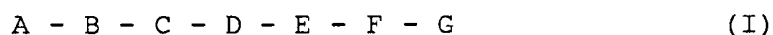
A til G er som definert i krav 1, deres tautomerer, deres stereoisomerer, innbefattet deres blandinger og deres addisjonssalter, spesielt deres fysiologisk akseptable salter med uorganiske eller organiske syrer eller baser, som oppviser verdifulle farmakologiske egenskaper, særlig aggregasjons-hemmende virkninger, legemidler som inneholder disse forbindelsene og fremgangsmåter for deres fremstilling.

Foreliggende oppfinnelse angår karboksylsyrederivater med den generelle formel



deres tautomerer, deres stereoisomerer, innbefattet deres  
5 blandinger og deres addisjonssalter, spesielt deres fysiologisk  
akseptable addisjonssalter med uorganiske eller organiske syrer  
eller baser, som oppviser verdifulle farmakologiske egenskaper,  
særlig aggregasjonshemmende virkninger, legemidler som inneholder  
10 disse forbindelsene samt deres anvendelse og fremgangsmåter for  
deres fremstilling.

I ovennevnte generelle formel I har symbolene følgende  
betydninger:



15 hvor

- A betyr en rettkjedet amino(lavere)alkylgruppe eller en  
amidinogruppe, hvor i hver av nevnte grupper et hydrogenatom  
kan være erstattet med en alkoksykarbonylgruppe med tilsammen  
2 til 5 karbonatomer eller med en benzyloksykarbonylgruppe,
- 20 B betyr en fenylengruppe eller pyridylengruppe,  
C betyr en 1,4-cykloheksylengruppe, hvor en CH-enhet i 1- eller  
4-stilling er erstattet med et nitrogenatom, eller de  
respektive CH-enheter i 1- og 4-stilling er erstattet med et  
nitrogenatom; eller en 3,4-dehydro-1,4-piperidinylengruppe,
- 25 idet  
D betyr en metylen-, karbonyl- eller metylenkarbonylgruppe,  
idet karbonylgruppen i metylenkarbonylgruppen er forbundet  
med resten E; eller en  $-CO-NR_3-X$ -gruppe, hvor  
 $R_3$  er hydrogen, en lavere alkyl- eller fenyl(lavere)alkyl-  
30 gruppe og  
X utgjør en rettkjedet eller forgrenet alkylengruppe med 1  
til 5 karbonatomer eller en 1,4-cykloheksylengruppe,  
E betyr en 1,4-cykloheksylengruppe, hvori CH-enheten i 1-  
stilling som er forbundet med resten D, er erstattet med et  
35 nitrogenatom,  
F betyr en alkylengruppe eller en binding og  
G betyr en karbonylgruppe som er substituert med en  $R_5O$ -gruppe,

hvor  $R_5$  utgjør et hydrogenatom; en alkylgruppe med 1 til 6 karbon-  
atomer som i 1-, 2- eller 3-stilling kan være substituert med  
en morfolinokarbonyl- eller  $(R_1NR_2)$ -CO-gruppe, idet  $R_1$  og  $R_2$  er  
5 lavere alkyl; eller en cykloalkylgruppe med 4 til 8 karbon-  
atomer, eller en  $R_6CO-O-CHR_2-O-CO$ -gruppe, idet  
 $R_2$  er som ovenfor definert og  
 $R_6$  utgjør en alkylgruppe med 1 til 5 karbonatomer, eller en  
alkoksygruppe med 1 til 4 karbonatomer,  
10 idet om intet annet er angitt,  
de foran nevnte respektive alkyl-, alkylen- eller alkoksy-  
deler kan inneholde 1 til 3 karbonatomer,

Helt spesielt foretrukne forbindelser med den generelle formel I  
15 er imidlertid slike hvor

A og B sammen betyr en 4-aminometyl-fenylgruppe; en 4-amidino-  
fenylgruppe, hvor et hydrogenatom på et nitrogenatom i amidino-  
gruppen kan være erstattet med en metoksykarbonyl- eller  
20 benzyloksykarbonylgruppe; eller en 5-amidino-pyrid-2-yl-gruppe,

C betyr en 1,4-cykloheksylengruppe, hvor en CH-enhet i 1- eller 4-  
stilling er erstattet med et nitrogenatom, eller de respektive CH-  
enheter i 1- og 4-stilling er erstattet med et nitrogenatom,

25 D betyr en metylen-, karbonyl- eller metylenkarbonylgruppe, idet  
karbonylgruppen i metylenkarbonylgruppen er forbundet med resten  
E; eller en  $-CO-NR_3-X$ -gruppe,

hvor  $R_3$  utgjør et hydrogenatom eller en metylgruppe og  
30 X utgjør en rettkjedet eller forgrenet alkylengruppe med  
2 eller 3 karbonatomer eller en 1,4-cykloheksylengruppe,

E betyr en 1,4-cykloheksylengruppe, hvori den CH-enhet i 1-  
stilling som er forbundet med resten D, er erstattet med et  
35 nitrogenatom,

F betyr en binding eller en metylengruppe og

G betyr en karbonylgruppe som er substituert med en  $R_5O$ -gruppe, hvor  $R_5$  utgjør et hydrogenatom; en alkylgruppe med 1 til 4 karbonatomer; en metylgruppe som er substituert med en morfolinokarbonyl- eller dimetylaminokarbonylgruppe; eller en  
5       cykloheksylgruppe,  
      deres stereoisomerer, innbefattet deres blandinger og deres addisjonssalter,  
      men spesielt forbindelsene:

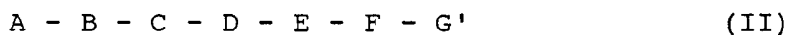
- 10       (a) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-(trans-4-karboksycykloheksyl)-aminokarbonyl]-piperazin,  
      (b) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-(trans-4-karboksycykloheksyl)-N-metylaminokarbonyl]-piperazin,  
      (c) 1-(5-amidinopyrid-2-yl)-4-[N-(trans-4-karboksycykloheksyl)-aminokarbonyl]-piperazin,  
15       (d) 4-(4-amidinofenyl)-1-[N-(trans-4-karboksycykloheksyl)-aminokarbonyl]-piperidin,  
      (e) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-benzyl-N-(trans-4-karboksycykloheksyl)-aminokarbonyl]-piperazin,  
20       (f) 1-(5-amidinopyrid-2-yl)-4-[N-(trans-4-karboksycykloheksyl)-aminokarbonyl]-piperazin,  
      (g) 1-(5-amidinopyrid-2-yl)-4-[N-(trans-4-karboksycykloheksyl)-N-metylaminokarbonyl]-piperazin,  
      (h) 4-(4-aminometylfenyl)-1-[N-(trans-4-karboksycykloheksyl)-aminokarbonyl]-piperidin,  
25       (i) 4-(4-amidinofenyl)-4-[4-(karboksymetyl)-piperidinokarbonyl]-piperazin,  
      (j) 1-(4-amidinofenyl)-4-[4-(karboksymetyl)-3,4-dehydropiperidinokarbonyl]-piperazin,  
30       (k) 1-(5-aminometylpyrid-2-yl)-4-[N-(trans-4-karboksycykloheksyl)-aminokarbonyl]-piperazin,  
      (l) 1-(5-amidinopyrid-2-yl)-4-[4-(karboksymetyl)-piperidino-karbonyl]-piperidin,  
      (m) 1-(4-aminometylfenyl)-4-[N-(trans-4-karboksycykloheksyl)-aminokarbonyl]-piperazin,  
35       (n) 1-[4-(N-benzyloksikarbonyl-amidino)-fenyl]-4-[N-(trans-4-karboksycykloheksyl)-aminokarbonyl]-piperazin,

- (o) 4-(4-amidinofenyl)-1-[N-(trans-4-karboksycykloheksyl)-aminokarbonyl]-piperidin,
- (p) 1-(4-amidinofenyl)-4-[4-(karboksymetyl)-piperidinokarbonyl]-piperidin,
- (q) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-(2-karboksyetyl)-aminokarbonylmetyl]-piperidin,
- (r) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-(trans-4-karboksycykloheksyl)-aminokarbonyl]-piperidin,
- (s) 1-(4-aminometylfenyl)-4-[N-(trans-4-karboksycykloheksyl)-aminokarbonyl]-piperidin,
- (t) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-(trans-4-karboksycykloheksyl)-N-(2-fenyletyl)-aminokarbonyl]-piperidin,
- (u) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-(trans-4-karboksycykloheksyl)-N-(3-fenylpropyl)-aminokarbonyl]-piperidin og
- (v) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-(trans-4-karboksycykloheksyl)-N-(n-pentyl)-aminokarbonyl]-piperidin,

deres estere med cykloheksanol eller med en alkohol med 1 til 4 karbonatomer, idet metanolen kan være substituert med en morfolinokarbonyl- eller dimetylaminokarbonylgruppe, deres stereoisomerer, innbefattet deres blandinger og deres addisjonssalter.

De nye forbindelsene med den generelle formel I kan eksempelvis fremstilles etter følgende fremgangsmåter:

a) For fremstilling av forbindelser med den generelle formel I hvor G utgjør en karboksygruppe: overføring av en forbindelse med den generelle formel



hvor

A, B, C, D, E og F er som innledningsvis definert og G' som er bundet til et karbonatom, utgjør en gruppe som ved hydrolyse, behandling med syre, termolyse eller hydrogenolyse, kan overføres i en karboksygruppe.

Eksempelvis kan funksjonelle derivater av karboksylgruppen, i likhet med deres usubstituerte eller substituerte amider, estere, tioestere, trimetylsilylestere, ortoestere, iminoestere, amidiner eller anhydrider, eller nitrilgruppen, ved hydrolyse overføres i en karboksylgruppe. Estere med tertiære alkoholer, f.eks. den tertiære butylester, kan ved behandling med en syre eller ved termolyse, overføres i en karboksylgruppe, estere med aralkanoler, f.eks. benzylesteren, ved hydrogenolyse overføres i en karboksylgruppe, og bis(alkoksykarbonyl)metylgruppen ved hydrolyse eller ved behandling med en syre overføres i en bis(hydroksykarbonyl)-metylgruppe som deretter kan dekarboksyleres.

Hydrolysen utføres enten i nærvær av en syre som saltsyre, svovelsyre, fosforsyre, trikloreddiksyre eller trifluoreddiksyre, i nærvær av en base som litiumhydroksyd, natriumhydroksyd eller kaliumhydroksyd, i et egnet oppløsningsmiddel som vann, metanol, vann/metanol, etanol, vann/etanol, vann/isopropanol, vann/tetrahydrofuran eller vann/dioksan, ved temperaturer mellom  $-10^{\circ}\text{C}$  og  $120^{\circ}\text{C}$ , f.eks. ved temperaturer mellom romtemperatur og reaksjonsblandingens kokepunkt. Ved behandlingen med en organisk syre som trikloreddiksyre eller trifluoreddiksyre, kan eventuelt forekommende alkoholiske hydroksygrupper samtidig overføres i en tilsvarende acyloksygruppe, så som trifluoracetoksygruppen.

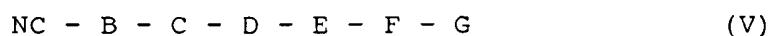
Betyr  $G'$  i en forbindelse med formel II en cyano- eller aminosyrekarbonylgruppe, kan disse gruppene også overføres i karboksylgruppen ved hjelp av et nitritt, f.eks. natriumnitritt, i nærvær av en syre som svovelsyre, som herunder samtidig benyttes som oppløsningsmiddel, ved temperaturer mellom  $0$  og  $50^{\circ}\text{C}$ .

Betyr  $G''$  i en forbindelse med formel II for eksempel den tertiære butyloksykarbonylgruppen, kan den tertiære butylgruppen også avspaltes ved behandling med en syre som trifluoreddiksyre, saltsyre, maursyre, p-toluensulfonsyre, svovelsyre, fosforsyre eller polyfosforsyre, eventuelt i et inert oppløsningsmiddel som metylenklorid, kloroform, benzen, toluen, tetrahydrofuran eller dioksan, fortrinnsvis ved temperaturer mellom  $-10^{\circ}\text{C}$  og  $120^{\circ}\text{C}$ ,

f.eks. ved temperaturer mellom 0 og 60°C, eller også avspaltes termisk, eventuelt i et inert oppløsningsmiddel som metylenklorid, kloroform, benzen, toluen, tetrahydrofuran eller dioksan, og eventuelt i nærvær av en katalytisk mengde av en syre som p-toluensulfonsyre, svovelsyre, fosforsyre eller polyfosforsyre, fortrinnsvis ved kokepunktet for det anvendte oppløsningsmiddel, f.eks. ved temperaturer mellom 40°C og 100°C.

Betyr G' i en forbindelse med formel II eksempelvis benzyloksykarbonylgruppen, kan benzylgruppen også avspaltes hydrogenolytisk i nærvær av en hydrogeneringskatalysator som palladium/kull, i et egnet oppløsningsmiddel som metanol, etanol, etanol/vann, iseddik, eddiksyreetyler, dioksan eller dimetylformamid, fortrinnsvis ved temperaturer mellom 0 og 50°C, f.eks. ved romtemperatur, og under et hydrogentrykk på 1 til 10 bar. Ved hydrogenolysen kan andre rester med-reduseres, f.eks. en nitrogruppe til en amino-gruppe, eller en benzyloksygruppe til en hydroksygruppe, eller en benzyloksykarbonylamidinogruppe overføres i amidinogruppen.

b) For fremstilling av forbindelser med den generelle formel I hvor A utgjør en amidinogruppe:  
omsetning av en forbindelse med den generelle formel



hvor

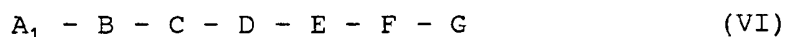
B, C, D, E, F og G er som innledningsvis definert, med hydroksylamin og påfølgende reduksjon av det således oppnådde amidoksim.

Omsetningen med hydroksylamin utføres hensiktsmessig i et oppløsningsmiddel som metanol, etanol, n-propanol, vann, metanol/vann, etanol/vann, tetrahydrofuran eller dioksan, eventuelt under tilsetning av en base som f.eks. natriumkarbonat, ved temperaturer mellom 0 og 100°C, men fortrinnsvis ved temperaturer mellom 20 og 80°C, enten med fritt hydroksylamin eller med et tilsvarende syre-addisjonssalt som for eksempel hydrokloridet.

Den etterfølgende reduksjon foretas fortrinnsvis i et egnet oppløsningsmiddel som metanol, metanol/vann, metanol/ammoniakk, metanol/vann/ammoniakk, metanol/saltsyre, etanol, eter, tetrahydrofuran, dioksan, dimetylformamid eller iseddik, i nærvær av katalytisk aktivert hydrogen, f.eks. hydrogen i nærvær av Raney-nikkel, platina eller palladium/kull ved temperaturer mellom 0 og 100°C, fortrinnsvis ved temperaturer mellom 20 og 80°C.

c) For fremstilling av forbindelser med den generelle formel I hvor A utgjør en rettkjedet aminoalkylgruppe med 1 til 3 karbonatomer:

reduksjon av en forbindelse med den generelle formel



hvor

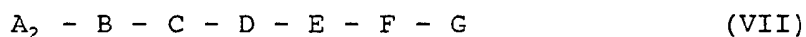
B, C, D, E, F og G er som innledningsvis definert, og

A<sub>1</sub> utgjør en cyano-, cyanometyl-, 1-cyanoetyl- eller 2-cyanoetylgruppe.

Reduksjonen utføres fortrinnsvis i et egnet oppløsningsmiddel som metanol, metanol/vann, metanol/ammoniakk, metanol/vann/ammoniakk, metanol/saltsyre, metanol/eterisk saltsyre, etanol, eter, tetrahydrofuran, dioksan, dimetylformamid eller iseddik, i nærvær av katalytisk aktivert hydrogen, f.eks. hydrogen i nærvær av Raney-nikkel, platina eller palladium/kull, eller i nærvær av et metallhydrid som natriumborhydrid eller litiumborhydrid, ved temperaturer mellom 0 og 100°C, fortrinnsvis ved temperaturer mellom 20 og 80°C.

d) For fremstilling av forbindelser med den generelle formel I hvor A utgjør en rettkjedet aminoalkylgruppe med 1 til 3 karbonatomer eller en amidinogruppe, hvor i hver av nevnte grupper et hydrogenatom på et av de respektive nitrogenatomer er erstattet med en alkoksykarbonylgruppe med tilsammen 2 til 5 karbonatomer, eller med en benzyloksykarbonylgruppe:

omsetning av en forbindelse med den generelle formel



5 hvor

B, C, D, E, F og G er som innledningsvis definert, og  
 $A_2$  utgjør en rettkjedet eller forgrenet aminoalkylgruppe med 1 til  
 3 karbonatomer eller en amidinogruppe, med en forbindelse med den  
 generelle formel



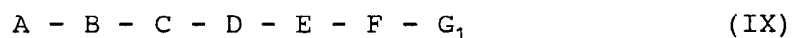
10 hvor

$R_c$  utgjør en alkoksykarbonylgruppe med tilsammen 2 til 5 karbon-  
 atomer eller en benzyloksykarbonylgruppe og

15  $Z_2$  utgjør en nukleofil utgående gruppe, så som et halogenatom,  
 f.eks. et klor- eller bromatom, eller en eventuelt substituert  
 fenoksygruppe, f.eks. en p-nitrofenoksygruppe.

Omsetningen utføres hensiktsmessig i et oppløsningsmiddel eller en  
 oppløsningsmiddelblanding som vann, tetrahydrofuran, tetrahydro-  
 20 furan/vann, dioksan, dioksan/vann, metylenklorid, kloroform,  
 etylacetat eller dimetylformamid, hensiktsmessig i nærvær av en  
 base som natriumkarbonat, kaliumkarbonat eller natronlut, eller i  
 nærvær av en tertiær organisk base som trietylamin, N-etyl-diiso-  
 propylamin, N-metylmorfolin eller pyridin, som samtidig kan tjene  
 25 som oppløsningsmiddel, ved temperaturer mellom  $-30$  og  $100^\circ\text{C}$ , men  
 fortrinnsvis ved temperaturer mellom  $-10$  og  $80^\circ\text{C}$ .

e) For fremstilling av forbindelser med den generelle formel I  
 hvor G utgjør en karbonylgruppe som er substituert med en  $R_5'O$ -  
 30 gruppe, hvor  $R_5'$  med unntak av hydrogenbetydningen, har de for  $R_5$   
 innledningsvis nevnte betydninger:  
 omsetning av en forbindelse med den generelle formel



35 hvor

A, B, C, D, E og F er som innledningsvis definert, og  
 $G_1$  utgjør en karboksy- eller alkoksykarbonylgruppe, med en alkohol

med den generelle formel



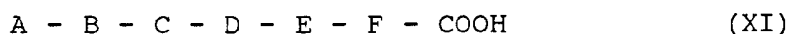
hvor

$\text{R}_5'$  med unntak av hydrogenbetydningen, har de for  $\text{R}_5$  innledningsvis nevnte betydninger.

Omsetningen foretas hensiktsmessig i et oppløsningsmiddel eller en oppløsningsmiddelblanding som metylenklorid, dimetylformamid, dimetylsulfoksyd, benzen, toluen, klorbenzen, tetrahydrofuran, benzen/tetrahydrofuran eller dioksan, eventuelt i nærvær av en syre som saltsyre, eller i nærvær av et vanntiltrekkende middel, f.eks. i nærvær av klormaursyreisobutylester, tionylklorid, trimetylklorsilan, saltsyre, svovelsyre, metansulfonsyre, p-toluensulfonsyre, fosfortriklorid, fosforpentoksyd, N,N'-dicykloheksylkarbodiimid, N,N'-dicykloheksylkarbodiimid/N-hydrokysuccinimid, dimetylaminopyridin eller 1-hydroksybenzotriazol, N,N'-karbonyldiimidazol- eller N,N'-tionyldiimidazol eller trifenylfosfin/tetraklormetan, hensiktsmessig ved temperaturer mellom 0 og 150°C, fortrinnsvis ved temperaturer mellom 0 og 50°C.

Omsetningen av en tilsvarende alkoksyforbindelse med den generelle formel IX, med en alkohol med den generelle formel X foretas fortrinnsvis i angjeldende alkohol som oppløsningsmiddel, eventuelt i nærvær av et ytterligere oppløsningsmiddel som metylenklorid eller eter, fortrinnsvis i nærvær av en syre som saltsyre, ved temperaturer mellom 0 og 100°C, fortrinnsvis ved temperaturer mellom 20 og 80°C.

f) For fremstilling av forbindelser med den generelle formel I hvor G utgjør en med en  $\text{R}_5'\text{O}$ -gruppe substituert karbonylgruppe eller en  $\text{R}_5\text{CO-O-CHR}_2\text{-O-CO-}$ gruppe, hvor  $\text{R}_2$  og  $\text{R}_6$  er som innledningsvis definert og  $\text{R}_5'$  med unntak av hydrogenbetydningen, har de for  $\text{R}_5$  innledningsvis nevnte betydninger:  
omsetning av en forbindelse med den generelle formel



hvor

A, B, C, D, E og F er som innledningsvis definert, med en forbindelse med den generelle formel



hvor

$R_d$  med unntak av hydrogenbetydningen, har de for  $R_5$  innledningsvis nevnte betydninger eller utgjør en  $R_6CO-O-CHR_2$ -gruppe, hvor  $R_2$  og  $R_6$  er som innledningsvis definert, og  $Z_3$  utgjør en nukleofil utgående gruppe, så som et halogenatom, f.eks. et klor- eller bromatom.

Omsetningen foretas hensiktsmessig i et oppløsningsmiddel som metylenklorid, tetrahydrofuran, dioksan, dimetylsulfoksyd, dimetylformamid eller aceton, eventuelt i nærvær av en katalysator som natrium- eller kaliumjodid og fortrinnsvis i nærvær av en base, som natriumkarbonat, kaliumkarbonat eller natronlut, eller i nærvær av en tertiær organisk base som N-etyl-diisopropylamin eller N-metylmorfolin, som samtidig kan tjene som oppløsningsmiddel, eller i nærvær av sølvkarbonat eller sølvoksyd, ved temperaturer mellom  $-30$  og  $100^\circ C$ , men fortrinnsvis ved temperaturer mellom  $-10$  og  $80^\circ C$ .

Ved de ovenfor beskrevne omsetningene kan eventuelt forekommende reaktive grupper som hydroksy-, karboksy-, amino-, alkylamino- eller iminogrupper, beskyttes under omsetningen ved hjelp av vanlige beskyttelsesgrupper som avspaltes igjen etter omsetningen.

Som beskyttelsesrest for en hydroksygruppe kommer eksempelvis trimetylsilyl-, acetyl-, benzoyl-, tert-butyl-, trityl-, benzyl- eller tetrahydropyranylgruppen,

for en karboksylgruppe, trimetylsilyl-, metyl-, etyl-, tert-butyl-, benzyl- eller tetrahydropyranylgruppen, og

for en amino-, alkylamino- eller iminogruppe, acetyl-, trifluoracetyl-, benzoyl-, etoksykarbonyl-, tert-butoksykarbonyl-, benzyl- oksykarbonyl-, benzyl-, metoksybenzyl- eller 2,4-dimetoksybenzyl gruppen, og for aminogruppen dessuten ftalylgruppen, i betraktning.

Den eventuelt påfølgende avspaltning av en anvendt beskyttelsesrest skjer eksempelvis hydrolytisk i et vandig oppløsningsmiddel, f.eks. i vann, isopropanol/vann, tetrahydrofuran/vann eller dioksan/vann, i nærvær av en syre, så som trifluoreddiksyre, saltsyre eller svovelsyre, eller i nærvær av en alkalibase som litiumhydroksyd, natriumhydroksyd eller kaliumhydroksyd, eller ved eterspaltning f.eks. i nærvær av jodtrimetylsilan, ved temperaturer mellom 0 og 100°C, fortrinnsvis ved temperaturer mellom 10 og 50°C.

Avspaltningen av en benzyl-, metoksybenzyl- eller benzyloksykarbonylrest skjer for eksempel hydrogenolytisk, f.eks. med hydrogen i nærvær av en katalysator som palladium/kull, i et oppløsningsmiddel som metanol, etanol, eddiksyreetyler, dimetylformamid, dimetylformamid/acetone eller iseddik, eventuelt under tilsetning av en syre som saltsyre, ved temperaturer mellom 0 og 50°C, men fortrinnsvis ved romtemperatur, og under et hydrogentrykk på 1 til 7 bar, men fortrinnsvis på 3 til 5 bar.

Avspaltningen av en metoksybenzylgruppe kan også foregå i nærvær av et oksydasjonsmiddel som cerium(IV)ammoniumnitrat i et oppløsningsmiddel som metylenklorid, acetonitril eller acetonitril/vann, ved temperaturer mellom 0 og 50°C, men fortrinnsvis ved romtemperatur.

Avspaltningen av en 2,4-dimetoksybenzylrest skjer imidlertid fortrinnsvis i trifluoreddiksyre i nærvær av anisol.

Avspaltningen av en tert-butyl- eller tert-butyloksykarbonylrest skjer fortrinnsvis ved behandling med en syre som trifluoreddiksyre eller saltsyre, eventuelt under bruk av et oppløsningsmiddel som metylenklorid, dioksan eller eter.

Avspaltningen av en ftalylrest skjer fortrinnsvis i nærvær av hydrazin eller et primært amin som metylamin, etylamin eller n-butylamin, i et oppløsningsmiddel som metanol, etanol, isopropanol, toluen/vann eller dioksan, ved temperaturer mellom 20 og 50°C.

Avspaltningen av en allyloksykarbonylrest skjer ved behandling med en katalytisk mengde tetrakis-(trifenylfosfin)-palladium(0), fortrinnsvis i et oppløsningsmiddel som tetrahydrofuran, og fortrinnsvis i nærvær av et overskudd av en base som morfolin eller 1,3-dimedon, ved temperaturer mellom 0 og 100°C, fortrinnsvis ved romtemperatur, og under inertgass, eller ved behandling med en katalytisk mengde tris-(trifenylfosfin)-rhodium(I)klorid i et oppløsningsmiddel som vandig etanol, og eventuelt i nærvær av en base som 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan, ved temperaturer mellom 20 og 70°C.

De oppnådde forbindelsene med den generelle formel I, kan som nevnt allerede innledningsvis, spaltes i sine enantiomerer og/eller diastereomerer. Således kan eksempelvis cis/trans-blandinger spaltes i sine cis- og transisomerer og chirale forbindelser spaltes i sine enantiomerer.

Således lar eksempelvis de oppnådde cis/transblandingene seg spalte i sine cis- og transisomerer ved kromatografi. Oppnådde forbindelser med den generelle formel I, som opptrer som racemater, lar seg spalte etter i og for seg kjente metoder (se Allinger N.L. & Eliel E.L. i "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) i sine optiske antipoder og forbindelser med den generelle formel I med minst 2 stereogene sentra, lar seg spalte i sine diastereomerer etter i og for seg kjente metoder, på grunnlag av fysikalsk-kjemiske forskjeller, f. eks. ved kromatografi og/eller fraksjonert krystallisasjon, hvorefter de, dersom de oppnås i racemisk form, deretter kan spaltes i enantiomerene som nevnt ovenfor.

Enantiomerspaltningen skjer fortrinnsvis ved kolonnekromatografi på chirale faser eller ved omkrystallisering fra et optisk aktivt oppløsningsmiddel eller ved omsetning med en aktiv substans, som med den racemiske forbindelse danner salter eller derivater, som f.eks. estere eller amider, spesielt syrer og deres aktiverte derivater, eller alkoholer, med påfølgende separasjon av den derved oppnådde diastereomere blanding av salter eller derivater,

f.eks. på grunnlag av forskjellige oppløseligheter, hvorved de frie antipoder kan frigjøres fra de rene diastereomere salter eller derivater ved innvirkning av egnede midler. Særlig anvendelige optisk aktive syrer er f.eks. D- og L-formene av  
5 vinsyre eller dibenzoyl-vinsyre, di-o-tolylvinsyre, eplesyre, mandelsyre, kamfersulfonsyre, glutaminsyre, asparaginsyre eller kinasyre. Som optisk aktiv alkohol kommer eksempelvis (+)- eller (-)-mentol og som optisk aktiv acylrest i amider, eksempelvis (+)- eller (-)-mentyloksykarbonyl, i betraktning.

10 Videre kan de oppnådde forbindelser med formel I overføres i sine salter, spesielt for farmasøytisk anvendelse, i sine fysiologisk akseptable salter, med uorganiske eller organiske syrer. Som syrer for formålet kommer eksempelvis saltsyre, hydrogenbromidsyre,  
15 svovelsyre, fosforsyre, eddiksyre, fumarsyre, ravsyre, melkesyre, sitronsyre, vinsyre eller maleinsyre, i betraktning.

Om ønskes, lar dessuten de således oppnådde nye forbindelser med formel I, dersom de inneholder en karboksylgruppe, seg deretter  
20 overføre i sine addisjonssalter med uorganiske eller organiske baser, spesielt for farmasøytisk anvendelse, i sine fysiologisk akseptable addisjonssalter. Som baser kommer herunder eksempelvis natriumhydroksyd, kaliumhydroksyd, ammoniakk, cykloheksylamin, etanolamin, dietanolamin og trietanolamin i betraktning.

25 Utgangsforbindelsene er tildels kjent fra litteraturen eller oppnås etter publiserte fremgangsmåter (se Eksempel I til XXVI), f.eks. ved nukleofile substitusjonsreaksjoner på aromater (se Jerry March i Advanced Organic Chemistry, Third Edition, John Wiley & Sons, s. 576-578 (1985) og Bunnett & Zahler i Chem. Rev.  
30 49, 273-412 (1951)).

Som nevnt allerede innledningsvis oppviser de nye karboksylsyre-derivatene med den generelle formel I og deres addisjonssalter, særlig deres fysiologisk akseptable addisjonssalter med uorganiske  
35 eller organiske syrer eller baser, verdifulle egenskaper. De nye forbindelsene med den generelle formel I oppviser således verdi-

fulle farmakologiske egenskaper, idet de ved siden av en inflama-  
sjonshemmende virkning og en hemmende virkning på nedbrytningen av  
benvev, spesielt oppviser antitrombotiske, antiaggregatoriske og  
tumor- resp. metastasehemmende virkninger.

Eksempelvis ble forbindelsene med den generelle formel I,  
undersøkt på deres biologiske virkninger på følgende måte:

1. Konkurrerende  $^3\text{H}$ -BIBU 52/testforbindelse-binding til  
human trombocytter:

En suspensjon av human trombocytter i plasma inkuberes med  $^3\text{H}$ -  
BIBU 52 [= (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenyl)oksymetyl]-3-  
[(karboksyl)metyl]-2-pyrrolidinon[3- $^3\text{H}$ -4-bifenyl]] som erstatter  
liganden  $^{125}\text{I}$ -fibrinogenet kjent fra litteraturen (se vår tyske  
patentsøknad P 42 14 245.8 av 30. april, 1992) og forskjellige  
konsentrasjoner av testsubstansene. Den frie og den bundne ligand  
skilles ved sentrifugering og bestemmes kvantitativt ved scintil-  
lasjonstelling. Ut fra måleverdiene bestemmes testsubstansens  
hemming av  $^3\text{H}$ -BIBU 52-bindingen.

Til dette formål tas det ut blod fra en antekubitalvene, som  
tilsettes trinnatriumcitrat som antikoagulasjonsmiddel (slutt-  
konsentrasjon: 13 mM). Blodet sentrifugeres ved 170 x g i  
10 minutter og det overstående platerike plasma (PRP) skilles fra.  
Det gjenværende blod sentrifugeres omhyggelig nok en gang for  
utvinning av plasma. PRP-prøven fortynnes 1:10 med autologt  
plasma. 750  $\mu\text{L}$  inkuberes med 50  $\mu\text{L}$  fysiologisk koksaltoppløsning,  
100  $\mu\text{L}$  testsubstansoppløsning, 50  $\mu\text{L}$   $^{14}\text{C}$ -sukrose (3.700 Bq) og  
50  $\mu\text{L}$   $^3\text{H}$ -BIBU 52 (sluttkonsentrasjon: 5 nM) ved romtemperatur i  
20 minutter. For målingen av den uspesifikke binding anvendes 5  $\mu\text{L}$   
BIBU 52 (sluttkonsentrasjon: 30  $\mu\text{M}$ ) i stedet for testsubstansen.  
Prøvene sentrifugeres ved 10000 x g i 20 sekunder, hvorefter den  
overstående væske fraskilles. Av denne benyttes 100  $\mu\text{L}$  til  
bestemmelse av den frie ligand. Den resulterende pellet oppløses i  
500  $\mu\text{L}$  0,2N NaOH, hvorav 450  $\mu\text{L}$  tilsettes 2 mL scintillasjonsvæske

og 25 mL 5N HCl og måles. Fremdeles gjenværende restplasma i den resulterende pellet bestemmes ut fra  $^{14}\text{C}$ -innholdet, mens den bundne ligand bestemmes ut fra  $^3\text{H}$ -målingen. Etter subtraksjon av den uspesifikke binding, trekkes pelletaktiviteten opp mot konsentrasjonen av testsubstansen, og konsentrasjonen for 50% hemming av bindingen bestemmes.

## 2. Antitrombotisk virkning:

### Metodikk

Trombocyttaggregasjonen måles etter metoden til Born & Cross (J. Physiol. 170, 397 (1964)) i blodplaterikt plasma fra friske forsøkspersoner. For å hindre koagulering tilsettes blodet 3,14% natriumcitrat i volumforholdet 1:10.

### Kollagen-indusert aggregasjon

Reduksjonsforløpet av den optiske tetthet av blodplate-suspensjonen etter tilsetning av den aggregasjonsutløsende substans, måles fotometrisk og registreres. På grunnlag av helningsvinkelen for tetthetskurven fastslås aggregasjons-hastigheten. Det punkt på kurven hvor det foreligger størst lystransmisjon, tjener til beregning av "optical density".

Kollagenkonsentrasjonen velges så liten som mulig, men likevel slik at det oppnås en irreversibelt forløpende reaksjonskurve. Det benyttes kommersielt kollagen fra firma Hormonchemie, München. Før kollagen-tilsetningen inkuberes plasmaet med substansen ved  $37^{\circ}\text{C}$  i 10 minutter. På grunnlag av konsentrasjons-virkningskurvene beregnes grafisk  $\text{EC}_{50}$  som beskriver den konsentrasjon hvor forandringen av "optical density" er hemmet til halvparten av det maksimale.

Den etterfølgende tabell inneholder de oppnådde resultater:

180232

16

|    | Forbindelse<br>(Eks. nr.) | Konkurrerende $^3\text{H}$ -BIBU 52/-<br>testsubstans-binding<br>til humantrombocytter<br>IC <sub>50</sub> [nM] | Hemming av<br>blodplate-<br>aggregasjonen<br>EC <sub>50</sub> [nM] |
|----|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| 5  | 1(1)                      | 870,0                                                                                                           | 110                                                                |
|    | 1(5)                      | 1200,0                                                                                                          | 80                                                                 |
| 10 | 1(9)                      | 17000,0                                                                                                         | 90                                                                 |
|    | 1(24)                     | 4400,0                                                                                                          | 220                                                                |
|    | 1(25)                     | 30000,0                                                                                                         | 6800                                                               |
|    | 2                         | 7,4                                                                                                             | 40                                                                 |
|    | 2(1)                      | 18,0                                                                                                            | 40                                                                 |
| 15 | 2(2)                      | 47,0                                                                                                            | 90                                                                 |
|    | 2(3)                      | 4,5                                                                                                             | 30                                                                 |
|    | 2(6)                      | 1,5                                                                                                             | 40                                                                 |
|    | 2(7)                      | 29,0                                                                                                            | 80                                                                 |
|    | 2(8)                      | 27,0                                                                                                            | 60                                                                 |
| 20 | 2(11)                     | 230,0                                                                                                           | 380                                                                |
|    | 2(17)                     | 44,0                                                                                                            | 130                                                                |
|    | 2(19)                     | 370,0                                                                                                           | 620                                                                |
|    | 2(22)                     | 310,0                                                                                                           | 680                                                                |
|    | 2(42)                     | 100,0                                                                                                           | 170                                                                |
| 25 | 3                         | 130,0                                                                                                           | 230                                                                |
|    | 3(1)                      | 230,0                                                                                                           | 660                                                                |
|    | 3(2)                      | 14,0                                                                                                            | 100                                                                |
|    | 3(4)                      | 78,0                                                                                                            | 100                                                                |
|    | 3(12)                     | 180,0                                                                                                           | 290                                                                |
| 30 | 3(15)                     | 5,7                                                                                                             | 30                                                                 |
|    | 3(17)                     | 74,0                                                                                                            | 180                                                                |
|    | 3(24)                     | 9,1                                                                                                             | 110                                                                |
|    | 3(25)                     | 4,0                                                                                                             | 52                                                                 |
|    | 3(26)                     | 12,0                                                                                                            | 65                                                                 |
| 35 | 4                         | 5300,0                                                                                                          | 4300                                                               |
|    | 7                         | 1200,0                                                                                                          | 280                                                                |
|    | 7(2)                      | 2100,0                                                                                                          | 360                                                                |
|    | 8                         | 540,0                                                                                                           | 190                                                                |

Hemmingen av trombocyttaggregasjonen etter peroral administrasjon av testforbindelsen, fastslås ex vivo på rhesusaper.

Umiddelbart før den perorale administrasjon av testforbindelsen suspendert i Natrosol, uttas blodprøver fra dyrenes kubitalvene som referanse. Til fastlagte tider etter administrasjonen tas det nye blodprøver som undersøkes på følgende måte.

Fullblod tilsatt 3,14% natriumcitrat i volumforholdet 1:10 sentrifugeres ved 200 g i 15 minutter. Det overstående blodplaterike plasma fraskilles forsiktig, og av det erytrocyttrike sediment oppnås det platefattige plasma som supernatant ved sentrifugering ved 4000 g i 10 minutter.

Trombocyttaggregasjonen utløst med kollagen (Hormonchemie, München; 2 µg/ml sluttkonsentrasjon i blodplaterikt plasma) i disse ex vivo-prøver måles fotometrisk etter Born & Cross (J. Physiol. 170, 397 (1964)). Den målte maksimale lystransmisjon i det platerike plasma etter kollagenstimulering, sammenlignes med referanseverdien for å bestemme aggregasjonshemmingen til de forskjellige blodprøvetidspunkter etter administrasjon av testforbindelsen, i forhold til referanseverdien.

Forbindelsen fra Eksempel 1(24) hemmer ex vivo den kollagen-induserte trombocyttaggregasjon i mer enn 4 timer etter peroral administrasjon av 1 mg/kg.

Forbindelsene i henhold til oppfinnelsen er godt tolererbare, idet eksempelvis ingen av i alt 3 mus døde etter intravenøs administrasjon av 30 mg/kg av forbindelsene ifølge Eksempel 2, 2(7), 2(8), 3 og 5.

Som følge av deres celle-celle-hemmende virkning eller celledmatriks-vekselvirkninger, egner de nye karboksylsyrederivatene med den generelle formel I og deres fysiologisk akseptable addisjonsalter, seg til bekjempelse eller forebyggelse av sykdommer hvor

det opptrer mindre eller større celleaggregater eller hvor celled-  
matriks-interaksjoner spiller en rolle, f.eks. ved bekjempelse  
eller forebyggelse av venøse og arterielle tromboser, cerebro-  
vaskulære sykdommer, lungeembolier, hjerteinfarkt, arterio-  
5 sklerose, osteoporose og metastasering av svulster, og ved terapi  
av genetisk betingede eller ervervede forstyrrelser av inter-  
aksjoner, mellom celler innbyrdes, eller med solide strukturer.  
Dessuten er de egnet til kombinasjonsterapi ved trombolysis med  
fibrinolytika, ved karinngrep som transluminal angioplastikk,  
10 eller ved terapeutisk behandling av sjokktilstander, psoriasis,  
diabetes og inflammasjoner.

Ved bekjempelse eller forebyggelse av de ovennevnte sykdommer  
utgjør dosen mellom 0,1 µg og 30 mg/kg legemsvekt, fortrinnsvis  
15 1 µg til 15 mg/kg legemsvekt, gitt opp til 4 ganger per dag. For  
formålet innarbeides forbindelsene med formel I, eventuelt i  
kombinasjon med andre virkestoffer som tromboksan-reseptor-  
antagonister og tromboksan-syntesehemmere eller deres kombina-  
sjoner, serotoninantagonister, α-reseptorantagonister, alkyl-  
20 nitrater som glycerol-trinitrat, fosfodiesterasehemmere, prosta-  
cyklin og analoger derav, fibrinolytika som tPA, prourokinase,  
urokinase, streptokinase, eller antikoagulanter som heparin,  
dermatansulfat, aktivert protein C, vitamin-K-antagonister,  
hirudin, inhibitorer av trombin eller andre aktive koagula-  
25 sjonsfaktorer, sammen med ett eller flere inerte vanlige bærer-  
stoffer og/eller fortynningsmidler, f.eks. med maisstivelse,  
melkesukker, rørsukker, mikrokrySTALLinsk cellulose, magnesium-  
stearat, polyvinylpyrrolidon, sitronsyre, vinsyre, vann, vann/  
etanol, vann/glycerol, vann/sorbitol, vann/polyetylenglykol,  
30 propylen-glykol, stearylalkohol, karboksymetylcellulose eller fett-  
holdige substanser som hårdfett, eller egnede blandinger av slike,  
i vanlige galeniske preparater som tabletter, dråsjéer, kapsler,  
pulvere, suspensjoner, oppløsninger, spray eller stikkpiller.

35 De etterfølgende eksempler skal belyse oppfinnelsen nærmere:

Fremstilling av utgangsprodukter:

Eksempel I

1-(4-cyanofenyl)-piperazin

5,0 g 4-fluorbenzoesyrenitril og 17,8 g piperazin omrøres i 4 timer ved 110°C. Den avkjølte blanding oppløses i vann og den vandige fase ekstraheres med etylacetat. Den organiske fase vaskes med mettet koksaltoppløsning og tørkes over natriumsulfat, hvorefter oppløsningsmidlet fjernes under redusert trykk. Det gjenværende residuum kromatograferes over kiselgel.

Utbytte: 7,0 g (91% av det teoretiske)

R<sub>f</sub>-verdi: 0,31 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-  
kons. ammoniakk = 9:1:0,1)

Eksempel II

1-(4-cyanofenyl)-4-[[trans-4-(metoksykarbonyl)-cykloheksyl]-aminokarbonyl]-piperazin

Til en suspensjon av 4,85 g klormaursyre-p-nitrofenylester og 4,65 g trans-4-aminocykloheksankarboksylysyremetylester-hydroklorid i 200 mL tetrahydrofuran tilsettes dråpevis ved 0°C en oppløsning av 10 mL trietylamin i 50 mL tetrahydrofuran. Blandingen omrøres i 2,5 timer ved 0°C og tilsettes deretter 4,5 g 1-(4-cyanofenyl)-piperazin. Den omrøres i 16 timer ved romtemperatur og oppvarmes i 4 timer til 50°C. Under redusert trykk fordampes ca. 200 mL tetrahydrofuran, hvorpå residuet oppløses i etylacetat. Den organiske fase vaskes to ganger med 1N natronlut og en gang med mettet koksaltoppløsning og tørkes over natriumsulfat. Oppløsningsmidlet fjernes under redusert trykk og råproduktet kromatograferes over kiselgel med etylacetat som elueringsmiddel.

Utbytte: 6,0 g (65% av det teoretiske)

Smeltepunkt: 177-179°C

R<sub>f</sub>-verdi: 0,67 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-  
kons. ammoniakk = 9:1:0,1)

Analogt med Eksempel II oppnås følgende forbindelser:

(1) 1-(5-cyanopyrid-2-yl)-4-[[trans-4-(metoksykarbonyl)-cykloheksyl]-aminokarbonyl]-piperazin.

Det benyttes 1-(5-cyanopyrid-2-yl)-piperazin.

Råproduktet utgis med etylacetat og bunnfallet suges av og tørkes.

Smeltepunkt: 176-179°C

R<sub>f</sub>-verdi: 0,50 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-  
kons. ammoniakk =9:1:0,1)

(2) 4-(4-cyanofenyl)-1-[[trans-4-(metoksykarbonyl)-cykloheksyl]-aminokarbonyl]-piperidin.

Det benyttes 4-(4-cyanofenyl)-piperidin-hydroklorid.

Smeltepunkt: 136-138°C

R<sub>f</sub>-verdi: 0,32 (kiselgel; etylacetat/cykloheksan = 4:1)

### Eksempel III

1-(4-cyanofenyl)-4-[N-[trans-4-(metoksykarbonyl)-cykloheksyl]-N-metyl-aminokarbonyl]-piperazin

En oppløsning av 2,50 g 1-(4-cyanofenyl)-4-[[trans-4-(metoksykarbonyl)-cykloheksyl]-aminokarbonyl]-piperazin og 0,76 g kalium-tert-butylat i 30 mL dimetylsulfoksyd omrøres i 30 minutter ved romtemperatur. Deretter tilsettes dråpevis 0,5 mL metyljodid og omrøringen fortsettes ved romtemperatur i 1,5 timer.

Reaksjonsoppløsningen fortynnes med 100 mL vann og den vandige fase ekstraheres tre ganger med etylacetat. De samlede organiske fasene vaskes med mettet koksaltoppløsning og tørkes over natriumsulfat. Oppløsningsmidlet fjernes under redusert trykk og det gjenværende residuum kromatograferes over kiselgel med etylacetat/cykloheksan (3:1) som elueringsmiddel.

Utbytte: 1,0 g (39% av det teoretiske)

Produktet inneholder ca. 20% cis-forbindelse

R<sub>f</sub>-verdi: 0,58 (kiselgel; etylacetat)

Som en ytterligere fraksjon oppnås 1,0 g utgangsmateriale.

R<sub>f</sub>-verdi: 0,45 (kiselgel; etylacetat)

Analogt med Eksempel III oppnås følgende forbindelser:

- (1) 1-(5-cyanopyrid-2-yl)-4-[N-[trans-4-(metoksykarbonyl)-  
cykloheksyl]-N-metyl-aminokarbonyl]-piperazin  
5  $R_f$ -verdi: 0,56 (kiselgel; etylacetat)
- (2) 4-(4-cyanofenyl)-1-[N-[trans-4-(metoksykarbonyl)-cyklo-  
heksyl]-N-metyl-aminokarbonyl]-piperidin  
10  $R_f$ -verdi: 0,57 (kiselgel; etylacetat/cykloheksan = 4:1)
- (3) 1-(4-cyanofenyl)-4-[N-(3-metoksykarbonylpropyl)-N-metyl-  
aminokarbonyl]-piperidin
- (4) 1-(4-cyanofenyl)-4-[N-(3-metoksykarbonylpropyl)-N-benzyl-  
15 aminokarbonyl]-piperidin  
Under anvendelse av benzylbromid som alkyleringsreagens.
- (5) 1-(4-cyanofenyl)-4-[N-(3-metoksykarbonylpropyl)-N-(2-  
fenyletyl)-aminokarbonyl]-piperidin  
20 Under anvendelse av 2-fenyletyljodid som alkyleringsreagens.
- (6) 1-(4-cyanofenyl)-4-[N-(3-metoksykarbonylpropyl)-N-(3-  
fenylpropyl)-aminokarbonyl]-piperidin  
25 Under anvendelse av 3-fenylpropyljodid som alkyleringsreagens.
- (7) 1-(4-cyanofenyl)-4-[N-(3-metoksykarbonylpropyl)-N-(n-pentyl)-  
aminokarbonyl]-piperidin  
Under anvendelse av n-pentyljodid som alkyleringsreagens.
- (8) 1-(4-cyanofenyl)-4-[N-(2-metoksykarbonyletyl)-N-metyl-  
30 aminokarbonyl]-piperidin
- (9) 1-(4-cyanofenyl)-4-[N-(2-metoksykarbonyletyl)-N-(2-fenyl-  
etyl)-aminokarbonylmetyl]-piperidin  
35 Under anvendelse av 2-fenyletyljodid.
- (10) 1-(4-cyanofenyl)-4-[N-[trans-4-(metoksykarbonyl)-cyklo-  
heksyl]-N-metyl-aminokarbonyl]-piperidin

(11) 1-(4-cyanofenyl)-4-[N-(2-metoksykarbonyletyl)-N-(2-fenyl-  
etyl)-aminokarbonylmetyl]-piperazin

(12) 1-(4-cyanofenyl)-4-[(4-trans-metoksykarbonyl-cykloheksyl)-  
karbonylmetylamino]-piperidin

#### Eksempel IV

##### 6-bromnikotinsyrenitril

38,0 g 6-klornikotinsyreamid og 5,0 g fosforoksybromid omrøres  
i 4 timer ved 100°C. Reaksjonsoppløsningen innrøresporsjonsvis i  
1 L vann. Bunnfallet suges av, vaskes med vann og tørkes.

Utbytte: 40,0 g (90% av det teoretiske)

R<sub>f</sub>-verdi: 0,91 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 15:1)

#### Eksempel V

##### 1-(5-cyanopyrid-2-yl)-piperazin

0,6 g 6-bromnikotinsyrenitril og 22,6 g piperazin i 50 mL  
dimetylformamid omrøres i 2 timer ved 80°C. Oppløsningsmidlet  
fjernes under redusert trykk, residuet suspenderes i vann og den  
vandige fase ekstraheres med etylacetat. Den organiske fase vaskes  
med mettet koksaltoppløsning og tørkes over natriumsulfat, hvor-  
etter oppløsningsmidlet fjernes under redusert trykk. Det gjen-  
værende residuum kromatograferes over kiselgel.

Utbytte: 8,0 g (81% av det teoretiske)

Smeltepunkt: 73-75°C

R<sub>f</sub>-verdi: 0,27 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-  
kons. ammoniakk = 9:1:0,1)

#### Eksempel VI

##### 4-karboksy-1-(5-cyanopyrid-2-yl)-piperidin

En suspensjon av 1,8 g 6-bromnikotinsyrenitril, 1,3 g 4-  
piperidylkarboksylsyre og 1,06 g natriumkarbonat i 15 mL dimetyl-

formamid omrøres i 2 timer ved 120°C. Den avkjølte suspensjon fortynnes med vann. Det tilsettes 2,0 g ammoniumklorid, hvorpå den vandige fase ekstraheres med etylacetat. Den organiske fase vaskes med mettet koksaltoppløsning og tørkes over natriumsulfat, hvorpå oppløsningsmidlet fjernes under redusert trykk.

Utbytte: 1,2 g (52% av det teoretiske)

R<sub>f</sub>-verdi: 0,29 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-

kons. ammoniakk = 4:1:0,25)

#### Eksempel VII

#### 1-(5-cyanopyrid-2-yl)-4-[4-(metoksykarbonylmetyl)-piperidino-karbonyl]-piperidin

2,3 g 4-karboksy-1-(5-cyanopyrid-2-yl)-piperidin, 2,0 g 4-piperidyleddiksyre-metylester-hydroklorid, 4,8 g 2-[(1H)-benzotriazol-1-yl]-1,1,3,3-tetrametyl-uroniumtetrafluorborat og 5 mL trietylamin i 75 mL dimetylformamid omrøres i 16 timer ved romtemperatur. Oppløsningsmidlet fjernes under redusert trykk. Residuet fortynnes med vann og den vandige fase ekstraheres med etylacetat. Den organiske fase vaskes med vann og med mettet koksaltoppløsning og tørkes over natriumsulfat. Oppløsningsmidlet fjernes under redusert trykk og residuet kromatograferes over kiselgel.

Utbytte: 2,75 g (74% av det teoretiske)

Smeltepunkt: 112-115°C

R<sub>f</sub>-verdi: 0,40 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 15:1)

Analogt med Eksempel VII oppnås følgende forbindelser:

(1) 1-(5-cyanopyrid-2-yl)-4-[N-[trans-4-(metoksykarbonyl)-cykloheksyl]-aminokarbonyl]-piperidin

R<sub>f</sub>-verdi: 0,39 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 15:1)

(2) 1-(4-cyanofenyl)-4-[N-(2-metoksykarbonyletyl)aminokarbonyl-metyl]-piperazin

Smeltepunkt: 89-92°C

(3) 1-(4-cyanofenyl)-4-[(3-metoksykarbonylpropyl)-karbonylamino]-piperidin

Fremstillet av 4-amino-1-(4-cyanofenyl)-piperidin og glutarsyre-monometylester.

(4) 1-(4-cyanofenyl)-4-[(4-trans-metoksykarbonyl-cykloheksyl)-karbonylamino]-piperidin

Fremstillet av 4-amino-1-(4-cyanofenyl)-piperidin og 1,4-trans-cykloheksandikarboksylsyre-monometylester.

#### Eksempel VIII

##### 4-(4-karboksyfenyl)-piperidin-hydroklorid

Til en oppløsning av 63,0 g 1-acetyl-4-fenyl-piperidin i 1000 mL metylenklorid tilsettes dråpevis under god omrøring, 157,4 g oksalyklorid ved -10 til -20°C. Deretter tilsettes 46,7 g aluminiumklorid. Blandingen omrøres i 1 time ved -10°C og tilsettes ytterligere 82,7 g aluminiumklorid. Etter ytterligere 2 timer fjernes kjølebadet og omrøringen fortsettes i 24 timer ved romtemperatur. Reaksjonsoppløsningen innrøres forsiktig i ca. 4 L is/vann, hvorefter den vandige fase ekstraheres to ganger med metylenklorid. De samlede organiske faser vaskes med vann og tørkes over natriumsulfat, hvorpå oppløsningsmidlet fjernes under redusert trykk. Det gjenværende residuum oppløses under kraftig omrøring i 2,5 L 2N natronlut. Den mørke, vandige oppløsningen helles over på is og surgjøres med kons. saltsyre. Bunnfallet suges av, vaskes med vann og kokes under tilbakeløpskjøling i 2 L 6N salttsyre i 5 timer. Oppløsningsmidlet fjernes under redusert trykk. Det gjenværende faststoff utgis med litt vann og suges av. Utbytte: 40,5 g (54% av det teoretiske)

Smeltepunkt: >300°C

R<sub>f</sub>-verdi: 0,07 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-kons. ammoniak = 4:1:0,25)

Eksempel IX1-tert-butyloksykarbonyl-4-(4-karboksyfenyl)-piperidin

Til 16,4 g natriumhydroksyd i 300 mL vann tilsettes forsiktig  
5 47,5 g 4-(4-karboksyfenyl)-piperidin-hydroklorid. Suspensjonen  
fortynnes med 500 mL dioksan og 250 mL vann. Deretter tilsettes  
porsjonsvis 54,6 g pyrokarbonsyre-di-tert-butylester. Blandingen  
omrøres i 16 timer ved romtemperatur. Bunnfallet suges av og  
filtratet inndampes delvis under redusert trykk. Bunnfallet og det  
10 gjenværende vandige filtrat kombineres og fortynnes med 1 L vann.  
Den vandige fase bringes til pH 2 med mettet kaliumhydrogensulfat-  
oppløsning og ekstraheres to ganger med etylacetat. De samlede  
etylacetatfasene vaskes med mettet koksaltoppløsning og tørkes  
over natriumsulfat, hvorefter oppløsningsmidlet fjernes under  
15 redusert trykk. Det krystallinske råprodukt utgis med litt etyl-  
acetat, suges av og tørkes.

Utbytte: 54,0 g (90% av det teoretiske)

Smeltepunkt: 172-174°C

R<sub>f</sub>-verdi: 0,73 (kiselgel; etylacetat/cykloheksan = 4:1)

Eksempel X4-(4-aminokarbonylfenyl)-1-tert-butyloksykarbonyl-piperidin

Til en oppløsning av 21,4 g 1-tert-butyloksykarbonyl-4-(4-  
25 karboksyfenyl)-piperidin i 250 mL vannfritt dimetylformamid  
tilsettes 9,5 g 1-hydroksy-(1H)-benzotriazol og 17,3 g N,N'-  
dicykloheksylkarbodiimid ved -10°C. Blandingen omrøres i 15  
minutter ved -10°C, hvorefter temperaturen i løpet av 1 time får  
anta romtemperatur. Deretter tilsettes dråpevis 20 mL kons.  
30 ammoniak under kraftig omrøring ved -10°C. Blandingen omrøres i  
1 time ved -10°C og deretter i 2 timer ved romtemperatur.  
Oppløsningsmidlet fjernes under redusert trykk. Det gjenværende  
residuum suspenderes i vann, hvorefter den vandige fase  
ekstraheres fire ganger med etylacetat. De samlede etylacetat-  
35 fasene filtreres, filtratet tørkes over natriumsulfat og  
oppløsningsmidlet fjernes under redusert trykk. Det gjenværende  
residuum kromatograferes over kiselgel.

Utbytte: 17,5 g (82% av det teoretiske)

Smeltepunkt: 188-191°C

R<sub>f</sub>-verdi: 0,36 (kiselgel; etylacetat/cykloheksan = 4:1)

5 Eksempel XI

1-tert-butyloksykarbonyl-4-(4-cyanofenyl)-piperidin

En oppløsning av 4,5 g 4-(4-aminokarbonylfenyl)-1-tert-butyloksykarbonyl-piperidin, 6,8 g trifenylfosfin, 2,4 g tetra-  
10 klormetan og 1,6 g trietylamin i 50 mL kloroform, omrøres i 2 timer ved 60°C. Det tilsettes dråpevis 1 mL tetraklormetan og omrøringen fortsettes i 3 timer ved 60°C. Oppløsningsmidlet fjernes under redusert trykk, og den gjenværende olje kromato-  
graferes over kiselgel.

15 Utbytte: 2,4 g (57% av det teoretiske)

R<sub>f</sub>-verdi: 0,32 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 4:1)

Eksempel XII

4-(4-cyanofenyl)-piperidin-hydroklorid

20 En oppløsning av 2,4 g 1-tert-butyloksykarbonyl-4-(4-cyanofenyl)-piperidin i 20 mL dioksan og 20 mL eterisk saltsyre omrøres i 16 timer ved romtemperatur. Det krystallinske bunnfallet suges av, vaskes med eter og tørkes.

25 Utbytte: 1,85 g (99% av det teoretiske)

Smeltepunkt: 284-288°C

R<sub>f</sub>-verdi: 0,79 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-  
kons. ammoniakk = 4:1:0,25)

30 Eksempel XIII

1-metoksykarbonylmetyl-4-[(4-nitrofenyl)-oksykarbonyl]-piperidin

Til en suspensjon av 2,91 g piperid-4-yl-eddiksyre-metylester-hydroklorid og 3,02 g klormaursyre-4-nitro-fenylester i 150 mL  
35 tetrahydrofuran tilsettes dråpevis ved 0°C en oppløsning av 3,54 g trietylamin i 10 mL tetrahydrofuran. Blandingen omrøres i 3 timer ved 0°C. Deretter fjernes kjølebadet og blandingen omrøres i 16 timer ved romtemperatur. Bunnfallet suges av og filtratet inn-

dampes under redusert trykk. Det gjenværende residuum kromato-  
graferes over kiselgel. Det fremdeles urene produkt oppløses i  
etylacetat og den organiske fase vaskes en gang med 0,5N natronlut  
og en gang med vann. Den organiske fase tørkes over natriumsulfat  
og oppløsningsmidlet fjernes under redusert trykk.

Utbytte: 3,30 g (68% av det teoretiske)

Smeltepunkt: 109-111°C

R<sub>f</sub>-verdi: 0,63 (kiselgel; etylacetat/cykloheksan = 1:1)

#### Eksempel XIV

#### 4-(4-cyanofenyl)-1-[4-(metoksykarbonylmetyl)-piperidinokarbonyl]- piperidin

1,3 g 4-(4-cyanofenyl)-piperidin og 2,9 g 4-(metoksykarbonyl-  
metyl)-1-[(4-nitrofenyl)-oksykarbonyl]-piperidin omrøres i 2,5  
timer ved 140°C. Blandingen får avkjøles og residuet oppløses i  
etylacetat. Den organiske fase vaskes to ganger med 0,5N natronlut  
og en gang med vann. Etylacetatfasen tørkes over natriumsulfat og  
oppløsningsmidlet fjernes under redusert trykk. Det gjenværende  
residuum kromatograferes over kiselgel.

Utbytte: 1,5 g (58% av det teoretiske)

Smeltepunkt: 115-118°C

R<sub>f</sub>-verdi: 0,32 (kiselgel; etylacetat/cykloheksan = 1:1)

Analogt med Eksempel XIV oppnås følgende forbindelser:

- (1) 1-(4-cyanofenyl)-4-[4-(metoksykarbonylmetyl)-piperidino-  
karbonyl]-piperazin

Smeltepunkt: 99-100°C

- (2) 1-(4-cyanofenyl)-4-[4-(etoksykarbonylmetyliden)-  
piperidinokarbonyl]-piperazin (A) og  
1-(4-cyanofenyl)-4-[4-(etoksykarbonylmetyl)-3,4-dehydro-  
piperidinokarbonyl]-piperazin (B) som en blanding.

1-(4-cyanofenyl)-piperazin tilsettes en blanding av 1-[(4-  
nitrofenyl)-oksykarbonyl]-4-(etoksykarbonylmetyliden)-piperidin og  
1-[(4-nitrofenyl)-oksykarbonyl]-4-(etoksykarbonylmetyliden)-3,4-  
dehydro-piperidin. Den påfølgende separasjon foretas på kiselgel.

R<sub>f</sub>-verdi av (A): 0,55 (kiselgel; metylenklorid/etyl-  
acetat = 9:1)

R<sub>f</sub>-verdi av (B): 0,42 (kiselgel; metylenklorid/etyl-  
acetat = 9:1)

#### Eksempel XV

1-(4-cyanofenyl)-4-[N-[cis-4-(metoksykarbonyl)-cykloheksyl]-N-  
metyl-aminokarbonyl]-piperazin

Til en suspensjon av 2,5 g cis-4-(metylamino)-cykloheksan-  
karboksylsyremetylester-hydroklorid og 2,4 g klormaursyre-p-nitro-  
fenylester i 100 mL tetrahydrofuran tilsettes ved 0°C dråpevis en  
oppløsning av 4 mL trietylamin i 20 mL tetrahydrofuran. Blandingen  
omrøres i 3 timer ved 0°C og oppløsningsmidlet fjernes deretter  
under redusert trykk. Det gjenværende residuum oppløses i etyl-  
acetat og den organiske fase vaskes med 1N natronlut, vann, 1N  
saltsyre og med mettet koksaltoppløsning. Den organiske fase  
tørkes over natriumsulfat og oppløsningsmidlet fjernes under  
redusert trykk. Det gjenværende residuum tilsettes 2,2 g 1-(4-  
cyanofenyl)-piperazin og omrøres i 6 timer ved 140°C. Residuet  
oppløses i etylacetat og den organiske fase vaskes med 1N  
natronlut, mettet koksaltoppløsning, 1N saltsyre og med mettet  
koksaltoppløsning. Den organiske fase tørkes over natriumsulfat og  
oppløsningsmidlet fjernes under redusert trykk. Råproduktet  
oppløses i litt kokende etylacetat. Etter tilsetning av cyklo-  
heksan får blandingen avkjøles, hvorefter bunnfallet suges av.  
Utbytte: 1,9 g (34% av det teoretiske)

R<sub>f</sub>-verdi: 0,70 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-  
kons. ammoniakk = 9:1:0,1)

Analogt med Eksempel XV oppnås følgende forbindelse:

(1) 1-(4-cyanofenyl)-4-[N-benzyl-N-[trans-4-(metoksykarbonyl)-  
cykloheksyl]-aminokarbonyl]-piperazin.

Råproduktet kromatograferes over kiselgel.

R<sub>f</sub>-verdi: 0,61 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 15:1)

Eksempel XVI4-karboksy-1-(4-cyanofenyl)-piperidin

5 1,2 g 4-fluorbenzonitril og 1,07 g 4-piperidylkarboksylsyre  
oppvarmes i 20 mL dimetylsulfoksyd til 150°C i 4 timer. Den mørke  
oppløsningen fortynnes etter avkjøling med en 0,5N kaliumhydrogen-  
sulfatoppløsning, hvorefter den vandige fase ekstraheres full-  
stendig med etylacetat. De samlede organiske ekstraktene tørkes og  
10 oppløsningsmidlet fjernes under redusert trykk. Det gjenværende  
residuutgagnis med eter, avsuges og tørkes.

Utbytte: 0,86 g (45% av det teoretiske)

Smeltepunkt: 230-234°C (dekomponering.)

15 Analogt med Eksempel XVI oppnås følgende forbindelse:

(1) 1-(4-cyanofenyl)-4-tert-butyloksykarbonylamino-piperidin.

Ved omsetning av 4-fluorbenzonitril med 4-tert-butyloksy-  
karbonylamino-piperidin.

Eksempel XVII1-(4-cyanofenyl)-4-[4-(metoksykarbonylmetyl)-piperidinokarbonyl]-  
piperidin

25 Til en oppløsning av 3,6 g 4-karboksy-1-(4-cyanofenyl)-  
piperidin i 100 mL tetrahydrofuran og 20 mL dimetylformamid  
tilsettes ved romtemperatur porsjonsvis 2,8 g N,N'-karbonyldi-  
imidazol og blandingen omrøres i 1 time. Deretter tilsettes 3,35 g  
4-piperidyleddiksyremetylester-hydroklorid og 1,9 mL N-metyl-  
30 morfolin og omrøringen fortsettes i 16 timer ved romtemperatur.  
Oppløsningsmidlet fjernes under redusert trykk og residuet tas opp  
i vann og metylenklorid. Blandingens surgjøres ved tilsetning av 2N  
saltsyre til pH 6, hvorpå den organiske fase fraskilles og den  
vandige fase ekstraheres to ganger med metylenklorid. De samlede  
35 metylenkloridfasene tørkes og oppløsningsmidlet fjernes under  
redusert trykk. Residuet utgagnis med eter, suges av og tørkes.

Utbytte: 4,1 g (71% av det teoretiske)

Smeltepunkt: 110-112°C

Analogt med Eksempel XVII oppnås følgende forbindelser:

(1) 1-(4-cyanofenyl)-4-[4-(etoksykarbonylmetyliden)-piperidino-karbonyl]-piperidin.

Under anvendelse av 4-(etoksykarbonylmetyliden)-piperidin. Olje

(2) 1-(4-cyanofenyl)-4-[4-(etoksykarbonylmetyl)-3,4-dehydro-piperidinokarbonyl]-piperidin.

Under anvendelse av 4-(etoksykarbonylmetyl)-3,4-dehydro-piperidin. Olje

(3) 1-(4-cyanofenyl)-4-[N-[trans-4-(metoksykarbonyl)-cyklo-heksyl]-aminokarbonyl]-piperidin.

Under anvendelse av trans-4-amino-cykloheksankarboksylsyre-metylester

Smeltepunkt: 230-232°C

#### Eksempel XVIII

##### 1-(4-cyanofenyl)-4-(metoksykarbonylmetyl)-piperazin

2 g 1-(4-cyanofenyl)-piperazin omrøres i 20 mL tørr dimetylformamid ved romtemperatur med 0,51 g natriumhydrid-oljesuspensjon (50%). Under avkjøling i vannbad tilsettes 1 mL bromeddiksyremetylester. Deretter fortynnes med vann og ekstraheres med etylacetat. De kombinerte etylacetatekstraktene tørkes og oppløsningsmidlet fjernes under redusert trykk. Det gjenværende residuum kromatograferes over kiselgel med metylenklorid/metanol (98:2). Produktet utgis med eter, suges av og vaskes med petroleter.

Utbytte: 1,6 g (58% av det teoretiske)

Smeltepunkt: 92-96°C

#### Eksempel XIX

##### 1-(karboksymetyl)-4-(4-cyanofenyl)-piperazin

Til 3 g 1-(4-cyanofenyl)-4-(metoksykarbonylmetyl)-piperazin i 46 mL tetrahydrofuran tilsettes under omrøring ved romtemperatur 58 mL av en 1 molar vandig litiumhydroksydoppløsning, hvorefter

reaksjonsoppløsningen får stå i 3 timer ved romtemperatur.

Deretter tilsettes 3,2 g ammoniumklorid, hvorpå tetrahydrofuranet avdestilleres under redusert trykk. Bunnfallet suges av, vaskes med vann og tørkes.

Utbytte: 2,2 g (77% av det teoretiske)

Smeltepunkt: høyere enn 300°C

R<sub>f</sub>-verdi: 0,18 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 9:1)

#### Eksempel XX

##### 4-hydroksymetyl-piperidin-hydroklorid

25 g 4-pyridylmetanol i 300 mL 50% eddiksyre, hydrogeneres i nærvær av 2 g platinadioksyd ved romtemperatur under et hydrogen-trykk på 4,2 kg/cm<sup>2</sup>. Etter avsluttet hydrogenopptak og fjerning av katalysatoren, fjernes oppløsningsmidlet under redusert trykk. Det faste residuum tas opp i eter og hydrokloridet utfelles deretter med eterisk saltsyre. Bunnfallet suges av og tørkes.

Utbytte: 28,3 g (82% av det teoretiske)

Smeltepunkt: 120-125°C

#### Eksempel XXI

##### 1-(4-cyanofenyl)-4-hydroksymetyl-piperidin

En oppløsning av 12,2 g 4-hydroksymetyl-piperidin-hydroklorid, 9,8 g 4-fluorbenzonitril og 28,3 mL N-etyl-diisopropylamin oppvarmes til 140°C i 4 timer. Etter avkjøling foretas kromatografi over kiselgel med metylenklorid og metylenklorid/etylacetat (1:1) som elueringsmiddel. Etter fjerning av oppløsningsmidlet under redusert trykk, utgis det gjenværende residuum med petroleter og suges av.

Utbytte: 5,1 g (29% av det teoretiske)

Smeltepunkt: 148-150°C

#### Eksempel XXII

##### 1-(4-cyanofenyl)-4-mesyloksymetyl-piperidin

Til en oppløsning av 5,5 g 1-(4-cyanofenyl)-4-hydroksymetylpiperidin og 5,16 g trietylamin i 150 mL metylenklorid

tilsettes langsomt, dråpevis og under omrøring 5,84 g metan-sulfonsyreklorid ved romtemperatur. Etter endt tilsetning får blandingen stå over natten, hvoretter oppløsningsmidlet fjernes under redusert trykk. Residuet kromatograferes over kiselgel med metylenklorid/metanol (50:1).

Utbytte: 6,95 g (93% av det teoretiske)

Massespektrum:  $(M+H)^+ = 295$

#### Eksempel XXIII

Blanding av 1-(4-cyanofenyl)-4-jodmetyl-piperidin og 1-(4-cyanofenyl)-1-azabicyklo[2.2.1]heptanyliumjodid

En oppløsning av 6,8 g 1-(4-cyanofenyl)-4-mesyloksymetyl-piperidin og 17,4 g natriumjodid i 100 mL aceton kokes under tilbakeløpskjøling i 6 timer. Oppløsningsmidlet fjernes under redusert trykk og det gjenværende residuum oppvarmes til koking i 300 mL metylenklorid. Blandingens filtreres og filtratet inndampes til tørrhet under redusert trykk. Residuet krystalliseres fra etanol/petroleter. (En oppløsning av dette krystallisat består av en blanding av 1-(4-cyanofenyl)-4-jodmetyl-piperidin og 1-(4-cyanofenyl)-1-azabicyklo[2.2.1]-heptanylium-jodid, hvor den kvantitative sammensetning avhenger av temperatur, konsentrasjon og oppløsningsmiddel).

Utbytte: 5,9 g (78% av det teoretiske)

Massespektrum:  $M^+ = 326$

#### Eksempel XXIV

1-(4-cyanofenyl)-4-[4-(metoksykarbonylmetyl)-piperidino-metyl]-piperidin

En suspensjon av 2,18 g 1-(4-cyanofenyl)-4-jodmetyl-piperidin (blanding fra Eksempel XXV), 1,26 g 4-piperidyleddiksyremetyl-ester-hydroklorid og 1,35 g trietylamin i 150 mL dimetylformamid oppvarmes til 130°C i 24 timer. Etter avkjøling fjernes oppløsningsmidlet under redusert trykk, hvoretter residuet kromatograferes over kiselgel med metylenklorid/metanol (30:1). Oppløsningsmidlet fjernes under redusert trykk og råproduktet benyttes i det neste syntesetrinn uten videre rensing.

Analogt oppnås følgende forbindelser:

(1) 1-(4-cyanofenyl)-4-[N-[trans-4-(metoksykarbonyl)-cykloheksyl]-aminometyl]-piperidin.

Ved omsetning med trans-4-amino-cykloheksankarboksylsyremetylester ved 60°C

(2) 1-(4-cyanofenyl)-4-[N-[trans-4-(metoksykarbonyl)-cykloheksyl]-N-metylaminometyl]-piperidin.

Ved omsetning med trans-4-metylamino-cykloheksankarboksylyremetylester

(3) 1-(4-cyanofenyl)-4-[4-(metoksykarbonylmetyliden)-piperidinometyl]-piperidin.

Ved omsetning med 4-metoksykarbonylmetyliden-piperidin ved 90°C

#### Eksempel XXV

N-[trans-4-(metoksykarbonyl)-cykloheksyl]-N-(3-fenylpropyl)-aminohydroklorid

En oppløsning av 2 g trans-4-aminocykloheksankarboksylyremetylester-hydroklorid, 1,5 mL 3-fenylpropionaldehyd og 1,3 g natriumcyanborhydrid i 40 mL tørr metanol omrøres i 20 timer ved romtemperatur. Blandingen fortynnes med vann og ekstraheres med etylacetat. De samlede etylacetatfasene tørkes og surgjøres med eterisk saltsyre, hvorefter oppløsningsmidlet fjernes under redusert trykk. Residuet utgitt med aceton, suges av og vaskes med aceton og deretter med eter.

Utbytte: 1,9 g (59,1% av det teoretiske)

Smeltepunkt: 258-260°C

#### Eksempel XXVI

1-(4-cyanofenyl)-4-[N-[trans-4-(metoksykarbonyl)-cykloheksyl]-N-(3-fenylpropyl)-aminokarbonyl]-piperidin

En oppløsning av 1,37 g 4-karboksy-1-(4-cyanofenyl)-piperidin, 1,85 g N-[trans-4-(metoksykarbonyl)-cykloheksyl]-N-(3-

fenylpropyl)-amin-hydroklorid, 0,88 g 1-hydroksy-(1H)-benzotriazol, 2,1 g 2-[(1H)-benzotriazol-1-yl]-1,1,3,3-tetrametyl-uronium-tetrafluorborat og 1,43 mL N-metylmorfolin i 40 mL dimetylformamid oppvarmes til 60°C i 6 timer. Etter avkjølingen fortynnes blandingen med natriumbikarbonatoppløsning, hvorefter den vandige fase ekstraheres med etylacetat. De samlede etylacetatfasene vaskes med fortynnet sitronsyreoppløsning og deretter med en fortynnet natriumbikarbonatoppløsning, hvorpå de tørkes og oppløsningsmidlet fjernes under redusert trykk. Residuet kromatograferes over kiselgel med metylenklorid og metylenklorid/metanol (8:2). Utbytte: 0,55 g (19% av det teoretiske) Smeltepunkt: 145-146°C

Analogt med Eksempel XXVI oppnås følgende forbindelser:

- (1) 1-(4-cyanofenyl)-4-[N-benzyl-N-[trans-4-(metoksykarbonyl)-cykloheksyl]-aminokarbonyl]-piperidin
- (2) 1-(4-cyanofenyl)-4-[N-[trans-4-(metoksykarbonyl)-cykloheksyl]-N-(2-fenyletyl)-aminokarbonyl]-piperidin
- (3) 1-(4-cyanofenyl)-4-[N-[trans-4-(metoksykarbonyl)-cykloheksyl]-N-(n-pentyl)-aminokarbonyl]-piperidin

#### Eksempel XXVII

1-[2-[4-(N-tert-butyloksykarbonyl)-piperidino]-etyl]-4-metoksykarbonyl-piperidin

En blanding av ekvivalente mengder N-tert-butyloksykarbonyl-4-(2-metoksy-etyl)-piperidin, piperidinokarboksylysyremetylester med trietylamin, oppvarmes i dimetylformamid til 130°C i 24 timer. Etter avkjølingen fjernes oppløsningsmidlet under redusert trykk, hvorpå residuet tas opp i metylenklorid og vaskes med vann. Etter tørking over natriumsulfat og inndampning kromatograferes residuet over kiselgel med metylenklorid/metanol som elueringsmiddel. Råproduktet benyttes i det neste syntesetrinn uten ytterligere rensing.

Eksempel XXVIII4-metoksykarbonyl-1-[2-(4-piperidino)-etyl]-piperidin

5 Det ovenfor oppnådde rå 1-[2-(4-(N-tert-butyloksykarbonyl)-piperidino)-etyl]-4-metoksykarbonyl-piperidin oppløses i en blanding av metylenklorid/trifluoreddiksyre (1:1) og får stå i 2 timer ved romtemperatur. Deretter inndampes blandingen til tørrhet i vakuum, hvorefter residuet fordeles mellom metylenklorid og  
10 mettet vandig natriumbikarbonatoppløsning. Den organiske fase fraskilles, tørkes over natriumsulfat og inndampes til tørrhet i vakuum.

15 Analogt med Eksempel XVIII oppnås følgende forbindelse:

(1) 4-amino-1-(4-cyanofenyl)-piperidin

Eksempel XXIX1-(4-cyanofenyl)-4-[2-(4-metoksykarbonyl-piperidino)-etyl]-piperidin

25 En ekvimolar oppløsning av 4-metoksykarbonyl-1-[2-(4-piperidino)-etyl]-piperidin, 4-fluorbenzonitril og N-etyl-diisopropylamin oppvarmes til 140°C i 4 timer. Etter avkjølingen kromatograferes blandingen over kiselgel med metylenklorid/metanol som elueringsmiddel. Etter fjerning av oppløsningsmidlet i vakuum,  
30 utgis det gjenværende residuum med petroleter og avsuges.

Fremstilling av sluttproduktene:

Eksempel 1

5 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-[trans-4-(metoksykarbonyl)-cykloheksyl]-  
aminokarbonyl]-piperazin-hydroklorid

Gjennom en oppløsning av 16,1 g 1-(4-cyanofenyl)-4-[N-[trans-  
4-(metoksykarbonyl)-cykloheksyl]-aminokarbonyl]-piperazin i 250 mL  
10 absolutt metanol ledes det ved romtemperatur inn tørr hydrogen-  
klorid i 1,5 timer. Blandingen omrøres i 3 timer ved rom-  
temperatur, hvorefter oppløsningsmidlet fjernes under redusert  
trykk ved en badtemperatur på 25-35°C. Residuet oppløses i 250 mL  
metanol. Under god omrøring tilsettes oppløsningen langsomt 50 g  
15 ammoniumkarbonat og omrøringen fortsettes i 16 timer ved rom-  
temperatur. Oppløsningsmidlet fjernes under redusert trykk, og  
råproduktet utgis med 200 mL vann og avsuges. Deretter utgis  
faststoffet med 300 mL varm aceton og avsuges på nytt.

Utbytte: 14,1 g (77% av det teoretiske)

20  $R_f$ -verdi: 0,21 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-  
kons. ammoniakk = 4:1:0,25)

Massespektrum:  $(M+H)^+ = 388$

25 Analogt med Eksempel 1 oppnås følgende forbindelser:

(1) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-[trans-4-(metoksykarbonyl)-cyklo-  
heksyl]-N-metyl-aminokarbonyl]-piperazin-hydroklorid.

Råproduktet kromatograferes over kiselgel.

30  $R_f$ -verdi: 0,27 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-  
kons. ammoniakk = 4:1:0,25)

Massespektrum:  $M^+ = 401$

(2) 1-(5-amidinopyrid-2-yl)-4-[N-[trans-4-(metoksykarbonyl)-  
35 cykloheksyl]-aminokarbonyl]-piperazin-hydroklorid

$R_f$ -verdi: 0,21 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-  
kons. ammoniakk = 4:1:0,25)

Massespektrum:  $M^+ = 388$

(3) 1-(5-amidinopyrid-2-yl)-4-[N-[trans-4-(metoksykarbonyl)-  
cykloheksyl]-aminokarbonyl]-piperazin-hydroklorid

R<sub>f</sub>-verdi: 0,15 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-  
kons. ammoniakk = 4:1:0,25)

Massespektrum: M<sup>+</sup> = 387

(4) 1-(5-cyanopyrid-2-yl)-4-[4-(metoksykarbonylmetyl)-  
piperidinokarbonyl]-piperidin-hydroklorid

Det vannoppløselige råprodukt utgnis med metylenklorid/  
metanol og suspensjonen filtreres over kiselgel. Filtratet  
inndampes under redusert trykk. Residuet utgnis med aceton og  
suges av.

R<sub>f</sub>-verdi: 0,48 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-  
kons. ammoniakk = 9:1:0,1)

Massespektrum: M<sup>+</sup> = 387

(5) 4-(4-amidinofenyl)-1-[N-[trans-4-(metoksykarbonyl)cyklo-  
heksyl]-aminokarbonyl]-piperidin-hydroklorid

Råproduktet kromatograferes over kiselgel.

Smeltepunkt: sintrer fra 176°C

R<sub>f</sub>-verdi: 0,15 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-  
kons. ammoniakk = 4:1:0,25)

Massespektrum; (M+1)<sup>+</sup> = 387

(6) 4-(4-amidinofenyl)-1-[4-(metoksykarbonylmetyl)-  
piperidinokarbonyl]-piperidin-hydroklorid

Råproduktet kromatograferes over kiselgel.

Smeltepunkt: sintrer fra 205°C

R<sub>f</sub>-verdi: 0,20 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-  
kons. ammoniakk = 4:1:0,25)

Massespektrum: M<sup>+</sup> = 386

(7) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-[cis-4-(metoksykarbonyl)-cyklo-  
heksyl]-N-metyl-aminokarbonyl]-piperazin-hydroklorid

Råproduktet kromatograferes over kiselgel

R<sub>f</sub>-verdi: 0,27 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-  
kons. ammoniakk = 4:1:0,25)

Massespektrum: M<sup>+</sup> = 401

(8) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-benzyl-N-[trans-4-(metoksykarbonyl)-cykloheksyl]-aminokarbonyl]-piperazin-hydroklorid

Råproduktet kromatograferes over kiselgel

R<sub>f</sub>-verdi: 0,26 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-

kons. ammoniakk = 4:1:0,25)

Massespektrum: M<sup>+</sup> = 477

(9) 1-(5-amidinopyrid-2-yl)-4-[N-[trans-4-(metoksykarbonyl)-cykloheksyl]-N-metyl-aminokarbonyl]-piperazin-hydroklorid

R<sub>f</sub>-verdi: 0,45 (omvendt-fase plate PR18; metanol/5% koksalt-oppløsning = 6:4)

Massespektrum: M<sup>+</sup> = 402

(10) 4-(4-amidinofenyl)-1-[N-[trans-4-(metoksykarbonyl)-cykloheksyl]-N-metyl-aminokarbonyl]-piperidin-hydroklorid

R<sub>f</sub>-verdi: 0,33 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-

kons. ammoniakk = 4:1:0,25)

Massespektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 401

(11) 1-(5-amidinopyrid-2-yl)-4-[N-benzyl-N-[trans-4-(metoksykarbonyl)-cykloheksyl]-aminokarbonyl]-piperazin-hydroklorid

(12) 1-(4-amidinofenyl)-4-[4-(metoksykarbonylmetyl)-piperidino-karbonyl]-piperidin-hydroklorid

Smeltepunkt: 228-232°C (dekomp.)

(13) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-(3-metoksykarbonylpropyl)-aminokarbonyl]-piperidin-dihydroklorid

(14) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-(3-metoksykarbonylpropyl)-N-metylaminokarbonyl]-piperidin-hydroklorid

(15) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-benzyl-N-(3-metoksykarbonylpropyl)-aminokarbonyl]-piperidin-hydroklorid

(16) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-(3-metoksykarbonylpropyl)-N-(2-fenyletyl)-aminokarbonyl]-piperidin-hydroklorid

(17) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-(3-metoksykarbonylpropyl)-N-(3-fenylpropyl)-aminokarbonyl]-piperidin-hydroklorid

5 (18) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-(3-metoksykarbonylpropyl)-N-(n-pentyl)-aminokarbonyl]-piperidin-hydroklorid

(19) 1-(4-amidinofenyl)-4-[4-(metoksykarbonylmetyliden)-piperidinokarbonyl]-piperidin-hydroklorid

10 (20) 1-[4-amidinofenyl]-4-[4-(metoksykarbonylmetyl)-3,4-dehydro-piperidinokarbonyl]-piperidin-hydroklorid

Smeltepunkt: 217-220°C (dekomp.)

15 (21) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-(2-metoksykarbonyletyl)-amino-karbonylmetyl]-piperidin-hydroklorid

Smeltepunkt: 240-242°C (dekomp.)

(22) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-(2-metoksykarbonyletyl)-N-metyl-aminokarbonylmetyl]-piperidin-hydroklorid

(23) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-(2-metoksykarbonyletyl)-N-(2-fenyletyl)-aminokarbonylmetyl]-piperidin-hydroklorid

25 (24) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-[trans-4-(metoksykarbonyl)-cyklo-heksyl]-aminokarbonyl]-piperidin-hydroklorid

(25) 1-(4-amidinofenyl)-4-[4-(metoksykarbonylmetyl)-piperidino-karbonyl]-piperazin-hydroklorid

30 Smeltepunkt: 248-251°C (dekomp.)

(26) 1-(4-amidinofenyl)-4-[4-(metoksykarbonylmetyliden)-piperidinokarbonyl]-piperazin-hydroklorid

35 (27) 1-(4-amidinofenyl)-4-[4-(metoksykarbonylmetyl)-3,4-dehydro-piperidinokarbonyl]-piperazin-hydroklorid

Smeltepunkt: 228-230°C (dekomp.)

(28) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-(2-metoksykarbonyletyl)-amino-karbonylmetyl]-piperazin-hydroklorid

Smeltepunkt: 228-230°C (dekomp.)

5 (29) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-(2-metoksykarbonyletyl)-N-(2-fenyletyl)-aminokarbonylmetyl]-piperazin-hydroklorid

(30) 1-(5-amidinopyrid-2-yl)-4-[N-[trans-4-(metoksykarbonyl)-cykloheksyl]-N-(morfolinokarbonyl)-metyl]-aminokarbonyl]-  
10 piperazin-hydroklorid

(31) 4-(4-amidinofenyl)-1-[N-benzyl-N-[trans-4-(metoksykarbonyl)-cykloheksyl]-aminokarbonyl]-piperidin-hydroklorid

15 (32) 4-(4-amidinofenyl)-1-[N-[trans-4-(metoksykarbonyl)-cykloheksyl]-N-(morfolinokarbonyl)-metyl]-aminokarbonyl]-piperidin-hydroklorid

(33) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-[4-(metoksykarbonyl)-butyl]-amino-karbonyl]-piperazin-hydroklorid  
20

(34) 4-(4-amidinofenyl)-1-[N-[4-(metoksykarbonyl)-butyl]-N-metyl-aminokarbonyl]-piperidin-hydroklorid

25 (35) 1-(5-amidinopyrid-2-yl)-4-[N-[3-(metoksykarbonyl)-propyl]-aminokarbonyl]-piperidin-hydroklorid

(36) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-benzyl-N-[trans-4-(metoksykarbonyl)-cykloheksyl]-aminokarbonyl]-piperidin-hydroklorid  
30

(37) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-[trans-4-(metoksykarbonyl)-cykloheksyl]-N-(2-fenyletyl)-aminokarbonyl]-piperidin-hydroklorid  
Smeltepunkt: 288-290°C (dekomp.)

35 (38) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-[trans-4-(metoksykarbonyl)-cykloheksyl]-N-(3-fenylpropyl)-aminokarbonyl]-piperidin-hydroklorid

Smeltepunkt: 242-245°C (dekomp.)

(39) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-[trans-4-(metoksykarbonyl)-cykloheksyl]-N-(n-pentyl)-aminokarbonyl]-piperidin-hydroklorid  
Smeltepunkt: 270-272°C (dekomp.)

5 (40) 1-(4-amidinofenyl)-4-[4-(metoksykarbonylmetyl)-piperidinometyl]-piperidin-dihydroklorid  
Amorf substans  
Massespektrum:  $(M+H)^+ = 373$

10 (41) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-[trans-4-(metoksykarbonyl)-cykloheksyl]-aminometyl]-piperidin-dihydroklorid

(42) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-[trans-4-(metoksykarbonyl)-cykloheksyl]-N-metyl-aminometyl]-piperidin-dihydroklorid

15 (43) 1-(4-amidinofenyl)-4-[4-(metoksykarbonylmetylid)-piperidinometyl]-piperidin-dihydroklorid

(44) 4-(4-amidinofenyl)-1-[N-[trans-4-(metoksykarbonyl)-cykloheksyl]-aminokarbonyl]-3,4-dehydro-piperidin-hydroklorid

20 (45) 4-(4-amidinofenyl)-1-[N-benzyl-N-[trans-4-(metoksykarbonyl)-cykloheksyl]-aminokarbonyl]-3,4-dehydro-piperidin-hydroklorid

25 (46) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-[trans-4-(metoksykarbonyl)-cykloheksyl]-aminokarbonyl]-2-piperidon-hydroklorid

(47) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-benzyl-N-[trans-4-(metoksykarbonyl)-cykloheksyl]-aminokarbonyl]-2-piperidon-hydroklorid

30 (48) 1-[5-amidinopyrid-2-yl]-4-[N-[trans-4-(metoksykarbonyl)-cykloheksyl]-aminokarbonyl]-piperidin-hydroklorid

(49) 1-(4-amidino-2-metylfenyl)-4-[N-[trans-4-(metoksykarbonyl)-cykloheksyl]-aminokarbonyl]-piperazin-hydroklorid

35 (50) 1-(5-amidinopyrid-2-yl)-4-[4-(metoksykarbonylmetyl)-piperazinokarbonyl]-piperidin-hydroklorid

(51) 1-(4-amidinofenyl)-4-[2-[N-[2-(metoksykarbonyl)-etyl]-amino]-etyl]-piperidin-hydroklorid

(52) 1-(4-amidinofenyl)-4-[2-[4-(metoksykarbonyl)-piperidino]-etyl]-piperidin-hydroklorid

(53) 1-(4-amidinofenyl)-4-[2-(4-metoksykarbonyl-piperidino)-etyl]-piperidin

(54) 1-(4-amidinofenyl)-4-[(3-metoksykarbonyl-propyl)-karbonylamino]-piperidin

(55) 1-(4-amidinofenyl)-4-[(4-trans-metoksykarbonyl-cykloheksyl)-karbonylamino]-piperidin

(56) 1-(4-amidinofenyl)-4-[(4-trans-metoksykarbonyl-cykloheksyl)-karbonylmetylamino]-piperidin

#### Eksempel 2

1-(4-amidinofenyl)-4-[N-[trans-4-karboksycykloheksyl]-amino-karbonyl]-piperazin-dihydroklorid-hydrat

En oppløsning av 4,0 g 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-[trans-4-(metoksykarbonyl)-cykloheksyl]-aminokarbonyl]-piperazin-hydroklorid i 50 mL halvkonsentrert saltsyre omrøres i 5 timer ved romtemperatur. Oppløsningsmidlet fjernes under redusert trykk og råproduktet utgis med aceton, suges av og tørkes.

Utbytte: 4,2 g (96% av det teoretiske)

R<sub>f</sub>-verdi: 0,15 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-kons. ammoniakk = 2:1:0,25)

Beregnet x 2 HCl x 1 H<sub>2</sub>O:

C, 49,14 H, 6,73 N, 15,08

Funnet: 49,49 6,86 14,78

Massespektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 374

Analogt med Eksempel 2 oppnås følgende forbindelser:

(1) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-(trans-4-karboksycykloheksyl)-N-metyl-aminokarbonyl]-piperazin-dihydroklorid

Reaksjonsoppløsningen omrøres i 16 timer ved romtemperatur.

R<sub>f</sub>-verdi: 0,30 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-

kons. ammoniakk = 2:1:0,25)

Massespektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 388

(2) 1-(5-amidinopyrid-2-yl)-4-[N-(trans-4-karboksycykloheksyl)-aminokarbonyl]-piperidin-dihydroklorid

R<sub>f</sub>-verdi: 0,63 (omvendt-fase plate RP18; metanol/5% koksalt-

oppløsning = 6:4)

Massespektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 374

(3) 4-(4-amidinofenyl)-1-[N-(trans-4-karboksycykloheksyl)-aminokarbonyl]-piperidin-hydroklorid

Produktet utkrystalliserer

Smeltepunkt: sintrer fra 252°C

R<sub>f</sub>-verdi: 0,13 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-

kons. ammoniakk = 2:1:0,25)

Massespektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 373

(4) 4-(4-amidinofenyl)-1-[4-(karboksymetyl)-piperidinokarbonyl]-piperidin-hydroklorid

R<sub>f</sub>-verdi: 0,35 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-

kons. ammoniakk = 2:1:0,25)

Massespektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 373

(5) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-(cis-4-karboksycykloheksyl)-N-metyl-aminokarbonyl]-piperazin-dihydroklorid

R<sub>f</sub>-verdi: 0,50 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-

kons. ammoniakk = 2:1:0,25)

Massespektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 388

(6) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-benzyl-N-(trans-4-karboksycykloheksyl)-aminokarbonyl]-piperazin-dihydroklorid

R<sub>f</sub>-verdi: 0,47 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-

kons. ammoniakk = 2:1:0,25)

Massespektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 464

(7) 1-(5-amidinopyrid-2-yl)-4-[N-(trans-4-karboksycykloheksyl)-aminokarbonyl]-piperazin-dihydroklorid

Smeltepunkt: sintrer fra 180°C

5  $R_f$ -verdi: 0,18 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-  
kons. ammoniakk = 2:1:0,25)

Massespektrum:  $(M+H)^+ = 375$

10 (8) 1-(5-amidinopyrid-2-yl)-4-[N-(trans-4-karboksycykloheksyl)-N-metyl-aminokarbonyl]-piperazin-dihydroklorid

$R_f$ -verdi: 0,63 (omvendt-fase plate RP18; metanol/5% koksalt-oppløsning = 6:4)

Massespektrum:  $(M+H)^+ = 389$

15 (9) 1-(5-amidinopyrid-2-yl)-4-[N-benzyl-N-(trans-4-karboksycykloheksyl)-aminokarbonyl]-piperazin-dihydroklorid

(10) 1-(5-aminometylpyrid-2-yl)-4-[4-(karboksymetyl)-piperidino-karbonyl]-piperidin-dihydroklorid

20  $R_f$ -verdi: 0,09 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-  
kons. ammoniakk = 4:1:0,25)

Massespektrum:  $M^+ = 360$

25 (11) 4-(4-aminometylfenyl)-1-[N-(trans-4-karboksycykloheksyl)-aminokarbonyl]-piperidin-hydroklorid

Omrøring i 20 timer ved romtemperatur. Råproduktet utnis med litt metanol og suges av.

Smeltepunkt: sintrer fra 243°C

30  $R_f$ -verdi: 0,13 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-  
kons. ammoniakk = (4:1:0,25)

Massespektrum:  $(M-H)^- = 358$

(12) 4-(4-aminometylfenyl)-1-[4-(karboksymetyl)-piperidino-karbonyl]-piperidin-hydroklorid

35  $R_f$ -verdi: 0,19 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-  
kons. ammoniakk = 4:1:0,25)

Massespektrum:  $(M+H)^+ = 360$

(13) 1-(4-aminometylfenyl)-4-[4-(karboksymetyl)-piperidino-karbonyl]-piperidin-dihydroklorid

5 (14) 1-(4-amidinofenyl)-4-[4-(karboksymetyliden)-piperidino-karbonyl]-piperidin-dihydroklorid

(15) 1-(4-amidinofenyl)-4-[4-(karboksymetyl)-3,4-dehydro-piperidinokarbonyl]-piperidin-dihydroklorid

10 (16) 1-(4-aminometylfenyl)-4-[4-(karboksymetyliden)-piperidinokarbonyl]-piperidin-dihydroklorid

(17) 1-(4-amidinofenyl)-4-[4-(karboksymetyl)-piperidinokarbonyl]-piperazin-dihydroklorid

15 Smeltepunkt: 190-192°C (dekomp.)

(18) 1-(4-amidinofenyl)-4-[4-(karboksymetyliden)-piperidino-karbonyl]-piperazin-dihydroklorid

20 (19) 1-(4-amidinofenyl)-4-[4-(karboksymetyl)-3,4-dehydro-piperidinokarbonyl]-piperazin-dihydroklorid

Smeltepunkt: 175-180°C (dekomp.)

25 (20) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-(2-karboksyetyl)-N-(2-fenyletyl)-aminokarbonylmetyl]-piperazin

(21) 1-(5-amidinopyrid-2-yl)-4-[N-(trans-4-karboksycykloheksyl)-N-[(morfolinokarbonyl)-metyl]-aminokarbonyl]-piperazin-dihydroklorid

30 (22) 1-(4-aminometylpyrid-2-yl)-4-[N-(trans-4-karboksycykloheksyl)-aminokarbonyl]-piperazin-dihydroklorid

Smeltepunkt: sintrer fra 203°C

35  $R_f$ -verdi: 0,17 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-kons. ammoniakk = 4:1:0,25)

Massespektrum:  $(M+H)^+ = 362$

- (23) 4-(4-amidinofenyl)-1-[N-benzyl-N-(trans-4-karboksycykloheksyl)-aminokarbonyl]-piperidin-hydroklorid
- 5 (24) 4-(4-amidinofenyl)-1-[N-(trans-4-karboksycykloheksyl)-N-[(morfolinokarbonyl)-metyl]-aminokarbonyl]-piperidin-hydroklorid
- 10 (25) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-(4-karboksybutyl)-aminokarbonyl]-piperazin-dihydroklorid
- (26) 4-(4-amidinofenyl)-1-[N-(4-karboksybutyl)-N-metyl-amino-karbonyl]-piperidin-hydroklorid
- 15 (27) 1-(5-amidinopyrid-2-yl)-4-[N-(3-karboksypropyl)-amino-karbonyl]-piperidin-dihydroklorid
- (28) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-(trans-4-karboksycykloheksyl)-aminometyl]-piperidin-trihydroklorid
- 20 (29) 1-(4-aminometylfenyl)-4-[N-(trans-4-karboksycykloheksyl)-aminometyl]-piperidin-trihydroklorid
- (30) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-(trans-4-karboksycykloheksyl)-N-metyl-aminometyl]-piperidin-trihydroklorid
- 25 (31) 1-(4-aminometylfenyl)-4-[N-(trans-4-karboksycykloheksyl)-N-metyl-aminometyl]-piperidin-trihydroklorid
- 30 (32) 1-(4-aminometylfenyl)-4-[4-(karboksymetyl)-piperidinometyl]-piperidin-trihydroklorid
- (33) 4-(4-amidinofenyl)-1-[N-(trans-4-karboksycykloheksyl)-aminokarbonyl]-3,4-dehydro-piperidin-hydroklorid
- 35 (34) 4-(4-amidinofenyl)-1-[N-benzyl-N-(trans-4-karboksycykloheksyl)-aminokarbonyl]-3,4-dehydro-piperidin-hydroklorid

- (35) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-(trans-4-karboksycykloheksyl)-aminokarbonyl]-2-piperidon-hydroklorid
- 5 (36) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-benzyl-N-(trans-4-karboksycykloheksyl)-aminokarbonyl]-2-piperidon-hydroklorid
- (37) 1-(5-amidinopyrimid-2-yl)-4-[N-(trans-4-karboksycykloheksyl)-aminokarbonyl]-piperidin-dihydroklorid
- 10 (38) 1-(4-amidino-2-metylfenyl)-4-[N-(trans-4-karboksycykloheksyl)-aminokarbonyl]-piperazin-dihydroklorid
- (39) 1-(5-amidinopyrid-2-yl)-4-[4-(karboksymetyl)-piperazino-karbonyl]-piperidin-trihydroklorid
- 15 (40) 1-(4-amidinofenyl)-4-[2-[(2-karboksyetyl)-amino]-etyl]-piperidin-trihydroklorid
- (41) 1-(4-amidinofenyl)-4-[2-[4-karboksypiperidino]-etyl]-piperidin-trihydroklorid
- 20 (42) 1-(5-amidinopyrid-2-yl)-4-[4-(karboksymetyl)-piperidino-karbonyl]-piperidin-dihydroklorid
- 25  $R_f$ -verdi: 0,12 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-kons. ammoniakk = 2:1:0,25)
- Massespektrum:  $(M+H)^+ = 374$
- (43) 1-(4-amidinofenyl)-4-[4-(karboksymetyl)-piperidinometyl]-piperidin-hydroklorid
- 30 Smeltepunkt: 255-257°C
- (44) 1-(4-amidinofenyl)-4-[2-(4-karboksy-piperidino)-etyl]-piperidin
- 35 (45) 1-(4-amidinofenyl)-4-[(3-karboksipropyl)-karbonylamino]-piperidin

(46) 1-(4-amidinofenyl)-4-[(4-trans-karboksy-cykloheksyl)-  
karbonylamino]-piperidin

(47) 1-(4-amidinofenyl)-4-[(4-trans-karboksy-cykloheksyl)-  
karbonylmetylamino]-piperidin

### Eksempel 3

1-(4-aminometylfenyl)-4-[N-(trans-4-karboksycykloheksyl)-  
aminokarbonyl]-piperazin

400 mg 1-(4-aminometylfenyl)-4-[N-[trans-4-(metoksykarbonyl)-  
cykloheksyl]-aminokarbonyl]-piperazin-hydroklorid og 3 mL av en  
1,4 molar, vandig litiumhydroksydoppløsning i 3 mL tetrahydrofuran  
og 2 mL vann omrøres i 2 timer ved romtemperatur. Deretter til-  
settes dråpevis 3,2 mL 1N saltsyre, hvorefter en del av opp-  
løsningsmidlet fordampes under redusert trykk. Bunnfallet suges  
av, utgnis med aceton, suges av på nytt og tørkes.

Utbytte: 330 mg (94% av det teoretiske)

$R_f$ -verdi: 0,47 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-  
kons. ammoniakk = 2:1:0,25)

Massespektrum:  $M^+$  = 360

Analogt med Eksempel 3 oppnås følgende forbindelser:

(1) 1-[4-(N-benzyloksykarbonyl-amidino)-fenyl]-4-[N-(trans-4-  
karboksycykloheksyl)-aminokarbonyl]-piperazin

$R_f$ -verdi: 0,41 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-  
kons. ammoniakk = 4:1:0,25)

Massespektrum:  $(M+H)^+$  = 508

(2) 4-(4-amidinofenyl)-1-[N-(trans-4-karboksycykloheksyl)-  
aminokarbonyl]-piperidin

$R_f$ -verdi: 0,42 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-  
kons. ammoniakk = 2:1:0,25)

(3) 1-(4-aminometylfenyl)-4-[N-(trans-4-karboksycykloheksyl)-N-  
metyl-aminokarbonyl]-piperazin

(4) 1-(4-amidinofenyl)-4-[4-(karboksymetyl)-piperidinokarbonyl]-piperidin

Smeltepunkt: 305-308°C (dekomp.)

(5) 1-[4-(N-benzyloksykarbonyl-amidino)-fenyl]-4-[4-(karboksymetyl)-piperidinokarbonyl]-piperidin

(6) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-(3-karboksypropyl)-aminokarbonyl]-piperidin

(7) 1-(4-amidinofenyl)-4-[(3-karboksypropyl)-metylaminokarbonyl]-piperidin

(8) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-benzyl-N-(3-karboksypropyl)-aminokarbonyl]-piperidin

(9) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-(3-karboksypropyl)-N-(2-fenyletyl)-aminokarbonyl]-piperidin

(10) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-(3-karboksypropyl)-N-(3-fenylpropyl)-aminokarbonyl]-piperidin

(11) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-(3-karboksypropyl)-N-(n-pentyl)-aminokarbonyl]-piperidin

(12) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-(2-karboksyetyl)-aminokarbonylmetyl]-piperidin

(13) 1-(4-aminometylfenyl)-4-[N-(2-karboksyetyl)-N-metylaminokarbonylmetyl]-piperidin

(14) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-(2-karboksyetyl)-N-(2-fenyletyl)-aminokarbonylmetyl]-piperidin

(15) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-(trans-4-karboksycykloheksyl)-aminokarbonyl]-piperidin

(16) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-(trans-4-karboksycykloheksyl)-N-metyl-aminokarbonyl]-piperidin

5 (17) 1-(4-aminometylfenyl)-4-[N-(trans-4-karboksycykloheksyl)-aminokarbonyl]-piperidin-hydroklorid

Smeltepunkt: 272-274°C (dekomp.)

10 (18) 1-(4-aminometylfenyl)-4-[4-(karboksymetyl)-piperidino-karbonyl]-piperazin

(19) 1-[4-(N-allyloksykarbonyl-amidino)-fenyl]-4-[4-(karboksymetyl)-piperidinokarbonyl]-piperazin

15 (20) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-(2-karboksyetyl)-aminokarbonylmetyl]-piperazin

Smeltepunkt: 282-286°C (dekomp.)

20 (21) 4-[4-(N-benzyloksykarbonyl-amidino)-fenyl]-1-[N-(trans-4-karboksycykloheksyl)-aminokarbonyl]-piperidin

(22) 1-(4-amidinofenyl)-4-[4-(karboksymetyliden)-piperidinometyl]-piperidin

25 (23) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-benzyl-N-(trans-4-karboksycykloheksyl)-aminokarbonyl]-piperidin

(24) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-(trans-4-karboksycykloheksyl)-N-(2-fenyletyl)-aminokarbonyl]-piperidin

30 Smeltepunkt: 186-190°C (dekomp.)

(25) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-(trans-4-karboksycykloheksyl)-N-(3-fenylpropyl)-aminokarbonyl]-piperidin

R<sub>f</sub>-verdi: 0,66 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 4:1)

35 (26) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-(trans-4-karboksycykloheksyl)-N-(n-pentyl)-aminokarbonyl]-piperidin

Massespektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 443

Eksempel 4

1-(4-aminometylfenyl)-4-[N-[trans-4-(metoksykarbonyl)-cyklo-  
heksyl]-aminokarbonyl]-piperazin-hydroklorid

En oppløsning av 1,0 g 1-(4-cyanofenyl)-4-[N-[trans-4-(metoksykarbonyl)-cykloheksyl]-aminokarbonyl]-piperazin i 100 mL metanol og 15 mL eterisk saltsyre hydrogeneres i nærvær av 200 mg 10% palladium på kull i 3 timer ved romtemperatur under et hydrogentrykk på 3 bar. Deretter frafiltreres katalysatoren og filtratet inndampes til tørrhet under redusert trykk. Råproduktet oppløses i metanol og tilsettes deretter eter. Bunnfallet suges av og tørkes.

Utbytte: 790 mg (71% av det teoretiske)

R<sub>f</sub>-verdi: 0,62 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-  
kons. ammoniakk = 4:1:0,25)

Massespektrum: M<sup>+</sup> = 374

Analogt med Eksempel 4 oppnås følgende forbindelser:

(1) 1-(4-aminometylfenyl)-4-[N-[trans-4-(metoksykarbonyl)-cykloheksyl]-N-metyl-aminokarbonyl]-piperazin-hydroklorid

(2) 1-(5-aminometylpyrid-2-yl)-4-[4-[(metoksykarbonyl)-metyl]-piperidinokarbonyl]-piperidin-dihydroklorid

Hydrogeneringen foretas i metanol/metanolisk saltsyre (1:1). Råproduktet kromatograferes over kiselgel. Produktet oppløses i metanolisk saltsyre, oppløsningsmidlet fordampes under redusert trykk og residuet utgis med eter og suges av.

R<sub>f</sub>-verdi: 0,67 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-  
kons. ammoniakk = 4:1:0,25)

Massespektrum: M<sup>+</sup> = 374

(3) 4-(4-aminometylfenyl)-1-[N-[trans-4-(metoksykarbonyl)-cykloheksyl]-aminokarbonyl]-piperidin-hydroklorid

Råproduktet utgis med litt metanol og suges av.

Smeltepunkt: 238-242°C

R<sub>f</sub>-verdi: 0,44 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-  
kons. ammoniakk = 9:1:0,1)

Massespektrum: M<sup>+</sup> = 373

(4) 4-(4-aminometylfenyl)-1-[4-[(metoksykarbonyl)-metyl]-  
piperidinokarbonyl]-piperidin-hydroklorid  
Hydrogeneringen foretas i metanol/metanolisk saltsyre (1:1).  
Råproduktet oppnås i krystallinsk form.

Smeltepunkt: sintrer fra 190°C

R<sub>f</sub>-verdi: 0,44 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-  
kons. ammoniakk = 9:1:0,1)

Massespektrum: M<sup>+</sup> = 373

(5) 1-(4-aminometylfenyl)-4-[4-[(metoksykarbonyl)-metyl]-  
piperidinokarbonyl]-piperidin-dihydroklorid

(6) 1-(4-aminometylfenyl)-4-[N-(3-karboksypropyl)-aminokarbonyl]-  
piperidin-dihydroklorid

(7) 1-(4-aminometylfenyl)-4-[4-[(metoksykarbonyl)-metyl]-  
piperidinokarbonyl]-piperidin-dihydroklorid

(8) 1-(4-aminometylfenyl)-4-[N-[2-(metoksykarbonyl)-etyl]-N-  
metyl-aminokarbonylmetyl]-piperidin-dihydroklorid

(9) 1-(4-aminometylfenyl)-4-[N-[trans-4-(metoksykarbonyl)-  
cykloheksyl]-aminokarbonyl]-piperidin-dihydroklorid

Smeltepunkt: 215-218°C (dekomp.)

(10) 1-(4-aminometylfenyl)-4-[4-(metoksykarbonylmetyl)-  
piperidinokarbonyl]-piperazin-dihydroklorid

(11) 1-(5-aminometylpyrid-2-yl)-4-[N-[trans-4-(metoksykarbonyl)-  
cykloheksyl]-aminokarbonyl]-piperazin-dihydroklorid  
Råproduktet kromatograferes over kiselgel.

$R_f$ -verdi: 0,70 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-  
kons. ammoniakk = 4:1:0,25)

Massespektrum:  $M^+ = 375$

(12) 1-(4-aminometylfenyl)-4-[4-(metoksykarbonylmetyl)-  
piperidinometyl]-piperidin-trihydroklorid

(13) 1-(4-aminometylfenyl)-4-[N-[trans-4-(metoksykarbonyl)-  
cykloheksyl]-aminometyl]-piperidin-trihydroklorid

(14) 1-(4-aminometylfenyl)-4-[N-[trans-4-(metoksykarbonyl)-  
cykloheksyl]-N-metyl-aminometyl]-piperidin-trihydroklorid

#### Eksempel 5

1-[4-(N-metoksykarbonyl-amidino)-fenyl]-4-[N-[trans-4-  
(metoksykarbonyl)-cykloheksyl]-aminokarbonyl]-piperazin

Til en suspensjon av 0,50 g 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-[trans-4-(metoksykarbonyl)-cykloheksyl]-aminokarbonyl]-piperazin-hydroklorid i 30 mL metylenklorid tilsettes dråpevis 2,5 mL 1N natronlut og deretter 0,10 mL klormausyremetylester. Blandingen omrøres i 40 minutter ved romtemperatur. Oppløsningen fortynnes med vann og den vandige fase ekstraheres med metylenklorid. Den organiske fase vaskes med mettet koksaltoppløsning og tørkes over natriumsulfat. Oppløsningsmidlet fjernes under redusert trykk og det gjenværende residuum kromatograferes over kiselgel.

Utbytte: 0,36 g (69% av det teoretiske)

$R_f$ -verdi: 0,32 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 15:1)

Massespektrum:  $(M+H)^+ = 446$

Analogt med Eksempel 5 oppnås følgende forbindelser:

(1) 1-[4-(N-benzyloksykarbonyl-amidino)-fenyl]-4-[N-[trans-4-(metoksykarbonyl)-cykloheksyl]-aminokarbonyl]-piperazin

Til en suspensjon av 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-[trans-4-(metoksykarbonyl)-cykloheksyl]-aminokarbonyl]-piperazin-hydroklorid og klormausyre-benzylester i metylenklorid/vann (5:1) til-

settes dråpevis 1N natronlut inntil pH-verdien holder seg ved 9.  
Etter omrøring i 2 timer ved romtemperatur suges produktet av.

R<sub>f</sub>-verdi: 0,86 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-  
kons. ammoniakk = 4:1:0,25)

Massespektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 522

(2) 1-[N-[trans-4-(metoksykarbonyl)-cykloheksyl]-aminokarbonyl]-  
4-[4-(N-etoksykarbonyl-amidino)-fenyl]-piperazin  
Under anvendelse av klormaursyre-etylester

(3) 1-[4-(N-metoksykarbonyl-amidino)-fenyl]-4-[N-[trans-4-  
(metoksykarbonyl)-cykloheksyl]-N-metyl-aminokarbonyl]-  
piperazin

(4) 1-[N-[trans-4-(metoksykarbonyl)-cykloheksyl]-N-metyl-amino-  
karbonyl]-4-[4-(N-etoksykarbonyl-amidino)-fenyl]-piperazin

(5) 1-[4-(N-metoksykarbonyl-amidino)-fenyl]-4-[4-(metoksy-  
karbonylmetyl)-piperidinokarbonyl]-piperidin

Smeltepunkt: 175-178°C

(6) 1-[4-(N-benzyloksykarbonyl-amidino)-fenyl]-4-[4-(metoksy-  
karbonylmetyl)-piperidinokarbonyl]-piperidin  
Under anvendelse av klormaursyre-benzylester

(7) 1-[4-(N-acetoksymetoksykarbonyl-amidino)-fenyl]-4-[4-  
(metoksykarbonylmetyl)-piperidinokarbonyl]-piperidin  
Under anvendelse av karbonsyre-acetyloksymetyl-(4-nitro-  
fenyl)-ester og N-etyl-diisopropylamin.

(8) 1-[4-[N-(1-acetoksy-etoksykarbonyl)-amidino]-fenyl]-4-[4-  
(metoksykarbonylmetyl)-piperidinokarbonyl]-piperidin  
Under anvendelse av karbonsyre-1-acetoksy-etyl(4-nitrofenyl)-  
ester og N-etyl-diisopropylamin

(9) 1-[4-(N-metoksykarbonyl-amidino)-fenyl]-4-[N-(3-metoksy-  
karbonylpropyl)-aminokarbonyl]-piperidin

- (10) 1-[4-(N-metoksykarbonyl-amidino)-fenyl]-4-[N-(3-metoksykarbonylpropyl)-N-metyl-aminokarbonyl]-piperidin
- 5 (11) 1-[4-(N-benzyloksykarbonyl-amidino)-fenyl]-4-[4-(metoksykarbonylmetyliden)-piperidinokarbonyl]-piperidin  
Under anvendelse av klormaursyre-benzylester
- 10 (12) 1-[4-(N-metoksykarbonyl-amidino)-fenyl]-4-[4-(metoksykarbonylmetyliden)-piperidinokarbonyl]-piperidin
- (13) 1-[4-(N-metoksykarbonyl-amidino)-fenyl]-4-[N-[trans-4-(metoksykarbonyl)-cykloheksyl]-aminokarbonyl]-piperidin
- 15 (14) 1-[4-[N-(1-acetoksy-etoksykarbonyl)-amidino]-fenyl]-4-[N-[trans-4-(metoksykarbonyl)-cykloheksyl]-N-metyl-amino-karbonyl]-piperidin  
Under anvendelse av karbonsyre-1-acetoksyetyl-(4-nitrofenyl)-ester og etyl-diisopropylamin
- 20 (15) 1-[4-(n-allyloksykarbonyl-amidino)-fenyl]-4-[4-(metoksykarbonylmetyl)-piperidinokarbonyl]-piperazin  
Under anvendelse av klormaursyre-allylester og N-etyl-diisopropylamin
- 25 (16) 1-[4-(N-metoksykarbonyl-amidino)-fenyl]-4-[N-(2-metoksykarbonyletyl)-aminokarbonylmetyl]-piperazin
- (17) 1-[4-(N-metoksykarbonyl-amidino)-fenyl]-4-[N-[trans-4-(isobutoksykarbonyl)-cykloheksyl]-aminokarbonyl]-piperazin
- 30 (18) 1-[4-(N-metoksykarbonyl-amidino)-fenyl]-4-[N-[trans-4-(isopropoksykarbonyl)-cykloheksyl]-aminokarbonyl]-piperazin
- 35 (19) 1-[4-(N-metoksykarbonyl-amidino)-fenyl]-4-[N-[trans-4-(isopropoksykarbonyl)-cykloheksyl]-N-metyl-aminokarbonyl]-piperazin

(20) 4-[4-(N-benzyloksykarbonyl-amidino)-fenyl]-1-[N-[trans-4-(metoksykarbonyl)-cykloheksyl]-aminokarbonyl]-piperidin  
Under anvendelse av klormaursyre-benzylester i metylenklorid/  
vann (5:1) og 1N natronlut

(21) 4-[4-(N-metoksykarbonyl-amidino)-fenyl]-1-[N-[trans-4-(metoksykarbonyl)-cykloheksyl]-aminokarbonyl]-piperidin

(22) 4-[4-(N-metoksykarbonyl-amidino)-fenyl]-1-[N-[trans-4-(isopropoksykarbonyl)-cykloheksyl]-aminokarbonyl]-piperidin

(23) 1-[N-benzyl-N-[trans-4-(metoksykarbonyl)-cykloheksyl]-amino-karbonyl]-4-[4-(N-metoksykarbonyl-amidino)-fenyl]-piperidin

(24) 1-[4-(N-metoksykarbonyl-amidino)-fenyl]-4-[4-(metoksykarbonyl)-piperidinometyl]-piperidin

(25) 1-[4-(N-metoksykarbonyl-amidino)-fenyl]-4-[N-[trans-4-(metoksykarbonyl)-cykloheksyl]-aminokarbonyl]-piperidin

(26) 1-[4-(N-metoksykarbonyl-amidino)-fenyl]-4-[2-(4-metoksykarbonyl-piperidino)-etyl]-piperidin

(27) 1-[4-(N-metoksykarbonyl-amidino)-fenyl]-4-[(3-metoksykarbonyl-propyl)-karbonylamino]-piperidin

(28) 1-[4-(N-metoksykarbonyl-amidino)-fenyl]-4-[(4-trans-metoksykarbonyl-cykloheksyl)-karbonylamino]-piperidin

(29) 1-[4-(N-metoksykarbonyl-amidino)-fenyl]-4-[(4-trans-metoksykarbonyl-cykloheksyl)-karbonylmetylamino]-piperidin

#### Eksempel 6

1-[4-(N-benzyloksykarbonyl-amidino)-fenyl]-4-[N-[trans-4-(morfolinokarbonyl)-metoksykarbonyl]-cykloheksyl]-aminokarbonyl]-piperazin

Til en oppløsning av 1,5 g 1-[4-(N-benzyloksykarbonyl-

amidino)-fenyl]-4-[N-(trans-4-karboksycykloheksyl)-aminokarbonyl]-  
 piperazin og 1,0 g kloracetylmorfolid i 40 mL dimetylsulfoksyd  
 tilsettes 0,65 g kaliumhydrogenkarbonat og 0,9 g kaliumkarbonat og  
 blandingen omrøres i 2 timer ved romtemperatur. Reaksjons-  
 5 oppløsningen fortynnes med vann og den vandige fase ekstraheres  
 med metylenklorid. Den organiske fase vaskes med mettet koksalt-  
 oppløsning, filtreres over aktivkull og filtratet inndampes til  
 tørrhet under redusert trykk. Det gjenværende residuum utgis med  
 eter og suges av.

10 Utbytte: 1,3 g (69% av det teoretiske)

$R_f$ -verdi: 0,38 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 15:1)

Massespektrum:  $(M+H)^+ = 635$

Analogt med Eksempel 6 oppnås følgende forbindelser:

- 15 (1) 1-[4-(N-benzyloksykarbonyl-amidino)-fenyl]-4-[N-[trans-4-  
 [(dimetylamino-karbonyl)-metoksykarbonyl]-cykloheksyl]-amino-  
 karbonyl]-piperazin

Det benyttes  $\alpha$ -klor-eddiksyre-dimetylamid

20  $R_f$ -verdi: 0,40 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 15:1)

Massespektrum:  $(M+H)^+ = 593$

- (2) 1-[4-(N-benzyloksykarbonyl-amidino)-fenyl]-4-[N-[trans-4-  
 [(piperidinokarbonyl)-metoksykarbonyl]-cykloheksyl]-amino-  
 25 karbonyl]-piperazin

Det benyttes  $\alpha$ -klor-eddiksyre-piperidid

- (3) 4-[4-(N-benzyloksykarbonyl-amidino)-fenyl]-1-[N-[trans-4-  
 [(dimetylamino-karbonyl)-metoksykarbonyl]-cykloheksyl]-amino-  
 30 karbonyl]-piperidin

- (4) 4-[4-(N-benzyloksykarbonyl-amidino)-fenyl]-1-[N-[trans-4-  
 [(piperidinokarbonyl)-metoksykarbonyl]-cykloheksyl]-amino-  
 karbonyl]-piperidin

- 35 (5) 4-[4-(N-benzyloksykarbonyl-amidino)-fenyl]-1-[N-[trans-4-  
 [(morfolinokarbonyl)-metoksykarbonyl]-cykloheksyl]-amino-  
 karbonyl]-piperidin

Eksempel 71-(4-amidinofenyl)-4-[N-[trans-4-(isopropoksykarbonyl)-cykloheksyl]-aminokarbonyl]-piperazin-dihydroklorid

Gjennom en suspensjon av 0,50 g 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-(trans-4-karboksycykloheksyl)-aminokarbonyl]-piperazin-dihydroklorid i 60 mL isopropanol ledes det ved 0°C inn hydrogenklorid i 1 time. Blandingen omrøres i 16 timer ved romtemperatur og 4 timer ved 60°C. Oppløsningsmidlet fjernes under redusert trykk.

Råproduktet utgis med aceton og suges av.

Utbytte: 0,40 g (73% av det teoretiske)

R<sub>f</sub>-verdi: 0,62 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-  
kons. ammoniakk = 2:1:0,25)

Massespektrum: M<sup>+</sup> = 415

Analogt med Eksempel 7 oppnås følgende forbindelser:

(1) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-[trans-4-(cykloheksyloksykarbonyl)-cykloheksyl]-aminokarbonyl]-piperazin-dihydroklorid

Omsetningen foretas i en oppløsningsmiddelblanding av cykloheksan/metylenklorid. Etter gjennomstrømning med hydrogenklorid avdestilleres metylenkloridet og suspensjonen omrøres i 4 timer ved 90°C. Produktet utfelles med eter.

R<sub>f</sub>-verdi: 0,61 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-  
kons. ammoniakk = 2:1:0,25)

Massespektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 456

(2) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-[trans-4-(cykloheksyloksykarbonyl)-cykloheksyl]-N-metyl-aminokarbonyl]-piperazin-dihydroklorid

Omsetningen foretas i en oppløsningsmiddelblanding av cykloheksan/metylenklorid. Blandingen omrøres i 16 timer ved 50°C.

R<sub>f</sub>-verdi: 0,58 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-  
kons. ammoniakk = 2:1:0,25)

Massespektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 470

(3) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-[trans-4-(isopropoksykarbonyl)-cykloheksyl]-N-metyl-aminokarbonyl]-piperazin-dihydroklorid

I stedet for den frie syren benyttes metylesteren.

Blandingen omrøres i 24 timer ved 50°C. Deretter tilsettes iseddik og omrøringen fortsettes i 24 timer ved 50°C.

R<sub>f</sub>-verdi: 0,21 (omvendt-fase plate RP18; metanol/5% koksalt-oppløsning = 6:4)

5 Massespektrum: M<sup>+</sup> = 429

(4) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-[trans-4-(etoksykarbonyl)-cykloheksyl]-N-metyl-aminokarbonyl]-piperazin-dihydroklorid

10 (5) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-[cis-4-(isopropoksykarbonyl)-cykloheksyl]-N-metyl-aminokarbonyl]-piperazin-dihydroklorid

R<sub>f</sub>-verdi: 0,27 (omvendt-fase plate RP18; metanol/5% koksalt-oppløsning = 6:4)

Massespektrum: M<sup>+</sup> = 429

15

(6) 1-(5-amidinopyrid-2-yl)-4-[N-[trans-4-(isopropoksykarbonyl)-cykloheksyl]-N-metyl-aminokarbonyl]-piperazin-dihydroklorid

R<sub>f</sub>-verdi: 0,67 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-kons. ammoniakk = 2:1:0,25)

20

Massespektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 431

(7) 4-(4-amidinofenyl)-1-[N-[trans-4-(isopropoksykarbonyl)-cykloheksyl]-aminokarbonyl]-piperidin-hydroklorid

Omsetningen foretas i isopropanol/eterisk saltsyre (5:2).

25

Blandingen omrøres i 24 timer ved romtemperatur. Råproduktet utgns med eter.

R<sub>f</sub>-verdi: 0,27 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-kons. ammoniakk = 4:1:0,25)

Massespektrum: M<sup>+</sup> = 414

30

(8) 4-(4-amidinofenyl)-1-[N-[trans-4-(cykloheksyloksykarbonyl)-cykloheksyl]-aminokarbonyl]-piperidin-hydroklorid

Omsetningen foretas i cykloheksanol/eterisk saltsyre.

35

Blandingen omrøres i 24 timer ved romtemperatur. Råproduktet utgns med eter.

R<sub>f</sub>-verdi: 0,25 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-kons. ammoniakk = 4:1:0,25)

Massespektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 455

(9) 4-(4-amidinofenyl)-1-[N-[trans-4-(isobutoksykarbonyl)-  
cykloheksyl]-aminokarbonyl]-piperidin-hydroklorid

Omsetningen foretas i isobutanol/eterisk saltsyre (5:2).

Blandningen omrøres i 4 timer ved romtemperatur. Råproduktet utgns  
med eter.

R<sub>f</sub>-verdi: 0,24 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-  
kons. ammoniakk = 4:1:0,25)

Massespektrum; (M+H)<sup>+</sup> = 429

(10) 4-(4-amidinofenyl)-1-[N-metyl-N-[trans-4-(isopropoksy-  
karbonyl)-cykloheksyl]-aminokarbonyl]-piperidin-hydroklorid

Omsetningen foretas i isopropanol/eterisk saltsyre (5:2).

Råproduktet kromatograferes over kiselgel.

R<sub>f</sub>-verdi: 0,32 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-  
kons. ammoniakk = 4:1:0,25)

Massespektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 429

(11) 1-(4-amidinofenyl)-4-[4-(etoksykarbonylmetyl)-piperidino-  
karbonyl]-piperidin-dihydroklorid

(12) 1-(4-amidinofenyl)-4-[4-(isopropyloksykarbonylmetyl)-  
piperidinokarbonyl]-piperidin-dihydroklorid

Smeltepunkt: 208-210°C (dekomp.)

(13) 1-(4-amidinofenyl)-4-[4-(cyklopentyloksykarbonylmetyl)-  
piperidinokarbonyl]-piperidin-dihydroklorid

(14) 1-(4-amidinofenyl)-4-[4-(cyklopentyloksykarbonylmetyl)-  
piperidinokarbonyl]-piperidin-dihydroklorid

Smeltepunkt: 250-252°C (dekomp.)

(15) 1-(4-amidinofenyl)-4-[4-[(3-n-pentyloksy)-karbonylmetyl]-  
piperidinokarbonyl]-piperidin-dihydroklorid

(16) 1-(4-amidinofenyl)-4-[4-(isobutyloksy)-karbonylmetyl]-  
piperidinokarbonyl]-piperidin-dihydroklorid

- (17) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-[3-(isopropyloksykarbonyl)-propyl]-N-metyl-aminokarbonyl]-piperidin-dihydroklorid
- (18) 1-(4-amidinofenyl)-4-[4-(isopropoksykarbonylmetylid)-piperidinokarbonyl]-piperidin-dihydroklorid
- (19) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-[2-(benzyloksykarbonyl)-etyl]-aminokarbonylmetyl]-piperidin-dihydroklorid
- (20) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-[trans-4-(isopropyloksykarbonyl)-cykloheksyl]-aminokarbonyl]-piperidin-dihydroklorid  
Smeltepunkt: 272-275°C (dekom.)
- (21) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-[trans-4-(isobutyloksykarbonyl)-cykloheksyl]-aminokarbonyl]-piperidin-dihydroklorid  
Smeltepunkt: 282-284°C (dekom.)
- (22) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-[trans-4-(cykloheksyloksykarbonyl)-cykloheksyl]-aminokarbonyl]-piperidin-dihydroklorid  
Smeltepunkt: 275-279°C (dekom.)
- (23) 1-(4-amidinofenyl)-4-[4-(isopropyloksykarbonylmetyl)-piperidinokarbonyl]-piperazin-dihydroklorid
- (24) 1-(4-amidinofenyl)-4-[4-(isobutyloksykarbonylmetyl)-piperidinokarbonyl]-piperazin-dihydroklorid
- (25) 1-(4-amidinofenyl)-4-[4-(cykloheksyloksykarbonylmetyl)-piperidinokarbonyl]-piperazin-dihydroklorid
- (26) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-[2-(isopropyloksykarbonyl)-etyl]-aminokarbonylmetyl]-piperazin-trihydroklorid
- (27) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-[2-(3-n-pentyloksykarbonyl)-etyl]-aminokarbonylmetyl]-piperazin-trihydroklorid
- (28) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-[2-(cykloheksyloksykarbonyl)-etyl]-aminokarbonylmetyl]-piperazin-trihydroklorid

- (29) 1-(4-aminometylfenyl)-4-[N-[trans-4-(isopropoksykarbonyl)-cykloheksyl]-aminokarbonyl]-piperazin-dihydroklorid
- (30) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-[trans-4-(cyklopentyloksykarbonyl)-cykloheksyl]-N-metyl-aminokarbonyl]-piperazin-dihydroklorid
- (31) 1-(4-aminometylfenyl)-4-[N-[trans-4-(2-butyloksykarbonyl)-cykloheksyl]-N-metyl-aminokarbonyl]-piperazin-dihydroklorid
- (32) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-benzyl-N-[trans-4-(isopropoksykarbonyl)-cykloheksyl]-aminokarbonyl]-piperazin-dihydroklorid
- (33) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-benzyl-N-[trans-4-(cyklopentylmetoksykarbonyl)-cykloheksyl]-aminokarbonyl]-piperazin-dihydroklorid
- (34) 1-(5-amidinopyrid-2-yl)-4-[N-[trans-4-(pyridylmetoksykarbonyl)-cykloheksyl]-aminokarbonyl]-piperazin-dihydroklorid
- (35) 1-(5-amidinopyrid-2-yl)-4-[N-[trans-4-(isobutoksykarbonyl)-cykloheksyl]-aminokarbonyl]-piperazin-dihydroklorid
- (36) 1-(5-aminometylpamid-2-yl)-4-[N-[trans-4-(cyklopentyl-oksoksykarbonyl)-cykloheksyl]-aminokarbonyl]-piperazin-dihydroklorid
- (37) 1-(5-amidinopyrid-2-yl)-4-[N-[trans-4-(isopropoksykarbonyl)-cykloheksyl]-aminokarbonyl]-piperidin-dihydroklorid
- (38) 1-(5-amidinopyrid-2-yl)-4-[N-[trans-4-(cykloheksylmetoksykarbonyl)-cykloheksyl]-aminokarbonyl]-piperidin-dihydroklorid
- (39) 4-(4-amidinofenyl)-1-[N-[trans-4-(etoksykarbonyl)-cykloheksyl]-aminokarbonyl]-piperidin-hydroklorid
- (40) 4-(4-amidinofenyl)-1-[N-benzyl-N-[trans-4-(n-butyloksykarbonyl)-cykloheksyl]-aminokarbonyl]-piperidin-hydroklorid

(41) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-metyl-N-[trans-4-(isopropoksy-karbonyl)-cykloheksyl]-aminometyl]-piperidin-trihydroklorid

(42) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-[trans-4-(cykloheksyloksykarbonyl)-cykloheksyl]-N-metyl-aminometyl]-piperidin-trihydroklorid

(43) 1-(4-amidinofenyl)-4-[4-[(isopropoksykarbonyl)-metyl]-piperidinometyl]-piperidin-trihydroklorid

(44) 1-(4-amidinofenyl)-4-[4-[(cykloheksyloksykarbonyl)-metyl]-piperidinometyl]-piperidin-trihydroklorid

#### Eksempel 8

1-(4-amidinofenyl)-4-[N-[trans-4-(etoksykarbonyl)-cykloheksyl]-aminokarbonyl]-piperazin-dihydroklorid

En suspensjon av 0,5 g 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-(trans-4-karboksycykloheksyl)-aminokarbonyl]-piperazin-dihydroklorid i 10 mL tionylklorid omrøres i 16 timer ved romtemperatur. Overskudd av tionylklorid fjernes under redusert trykk. Det gjenværende residuum oppløses i 20 mL metylenklorid og 20 mL etanol.

Blandingen omrøres i 2 timer ved romtemperatur og i 4 timer ved 50°C. Oppløsningsmidlet fjernes under redusert trykk og det gjenværende residuum utgnsmed aceton og suges av.

Utbytte: 0,43 g (84% av det teoretiske)

R<sub>f</sub>-verdi: 0,61 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-kons. ammoniakk = 2:1:0,25)

Massespektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 402

Analogt med Eksempel 8 oppnås følgende forbindelser:

(1) 1-(4-amidinofenyl)-4-[4-[(2-(R)-butyloksy)-karbonylmetyl]-piperidinokarbonyl]-piperidin-dihydroklorid

(2) 1-(4-amidinofenyl)-4-[4-[(2-(S)-butyloksy)-karbonylmetyl]-piperidinokarbonyl]-piperidin-dihydroklorid

- (3) 4-(4-amidinofenyl)-1-[4-[(2-(R)-butyloksy)-karbonylmetyl]-piperidinokarbonyl]-piperidin-hydroklorid
- (4) 4-(4-amidinofenyl)-1-[4-[(2-(S)-butyloksy)-karbonylmetyl]-piperidinokarbonyl]-piperidin-hydroklorid
- (5) 1-(4-amidinofenyl)-4-[4-[(2-morfolinoetyloksy)-karbonylmetyl]-piperidinokarbonyl]-piperidin-trihydroklorid
- (6) 1-(4-amidinofenyl)-4-[4-[[2-(2-okso-pyrrolidino)-etyl]-oksy-karbonylmetyl]-piperidinokarbonyl]-piperidin-dihydroklorid
- (7) 1-(4-amidinofenyl)-4-[4-[(dimetylamino-karbonyl)-metoksy-karbonylmetyl]-piperidinokarbonyl]-piperidin-dihydroklorid
- (8) 1-(4-amidinofenyl)-4-[4-(ekso-norborn-2-yloksykarbonylmetyl)-piperidinokarbonyl]-piperidin-dihydroklorid
- (9) 1-(4-amidinofenyl)-4-[4-[trans-4-((-)-mentyloksykarbonyl]-cykloheksyl]-aminokarbonyl]-piperidin-dihydroklorid
- (10) 1-(4-amidinofenyl)-4-[4-[(2-(R)-butyloksy)-karbonylmetyl]-piperidinokarbonyl]-piperazin-dihydroklorid
- (11) 1-(4-amidinofenyl)-4-[4-[(2-(S)-butyloksy)-karbonylmetyl]-piperidinokarbonyl]-piperazin-dihydroklorid
- (12) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-[trans-4-(benzyloksykarbonyl)-cykloheksyl]-aminokarbonyl]-piperazin-dihydroklorid
- (13) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-[trans-4-(cykloheksylmetoksy-karbonyl)-cykloheksyl]-aminokarbonyl]-piperazin-dihydroklorid
- (14) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-[trans-4-(isobutoksykarbonyl)-cykloheksyl]-aminokarbonyl]-piperazin-dihydroklorid
- (15) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-[trans-4-(2-morfolino-etoksy-karbonyl)-cykloheksyl]-aminokarbonyl]-piperazin-dihydroklorid

(16) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-[trans-4-(endo-norborn-2-yloksykarbonyl)-cykloheksyl]-aminokarbonyl]-piperazin-dihydroklorid

#### Eksempel 9

1-(4-amidinofenyl)-4-[N-[trans-4-[(morfolinokarbonyl)-metoksykarbonyl]-cykloheksyl]-aminokarbonyl]-piperazin-hydroklorid

En oppløsning av 300 mg 1-[4-(N-benzyloksykarbonyl-amidino)-fenyl]-4-[N-[trans-4-[(morfolinokarbonyl)-metoksykarbonyl]-cykloheksyl]-aminokarbonyl]-piperazin i 20 mL dimetylformamid hydrogeneres i 2 timer i nærvær av 0,3 g av en katalysator av 10% palladium på aktivkull under et hydrogenovertrykk på 5 bar. Blandingen tilsettes eterisk saltsyre og filtreres. Filtratet inndampes under redusert trykk og det gjenværende residuum utgis med eter/acetone, acetone og acetone/metylenklorid og suges av. Utbytte: 210 mg (83% av det teoretiske)  
 $R_f$ -verdi: 0,27 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-kons. ammoniakk = 4:1:0,25)  
Massespektrum:  $(M+H)^+ = 501$

Analogt med Eksempel 9 oppnås følgende forbindelser:

(1) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-[trans-4-[(dimetylaminokarbonyl)-metoksykarbonyl]-cykloheksyl]-aminokarbonyl]-piperazin-hydroklorid

Hydrogeneringen foretas i en oppløsningsmiddelblanding av acetone/dimetylformamid. Katalysatoren frafiltreres og råproduktet utfelles med eter. Deretter fremstilles hydrokloridet med eterisk saltsyre.

$R_f$ -verdi: 0,15 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-kons. ammoniakk = 4:1:0,25)  
Massespektrum:  $(M+H)^+ = 459$

(2) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-[trans-4-[(piperidinokarbonyl)-metoksykarbonyl]-cykloheksyl]-aminokarbonyl]-piperazin-hydroklorid

(3) 4-(4-amidinofenyl)-1-[N-[trans-4-[(dimetylaminokarbonyl)-metoksykarbonyl]-cykloheksyl]-aminokarbonyl]-piperidinhydroklorid

(4) 4-(4-amidinofenyl)-1-[N-[trans-4-[(piperidinokarbonyl)-metoksykarbonyl]-cykloheksyl]-aminokarbonyl]-piperidinhydroklorid

(5) 4-(4-amidinofenyl)-1-[N-[trans-4-[(morfolinokarbonyl)-metoksykarbonyl]-cykloheksyl]-aminokarbonyl]-piperidinhydroklorid

#### Eksempel 10

1-[4-(N-benzyloksykarbonylamidino)-fenyl]-4-[4-[(pivaloyloksymetyloksykarbonylmetyl)-piperidinokarbonyl]-piperidin

En suspensjon av 1 ekvivalent 1-[4-(N-benzyloksykarbonylamidino)-fenyl]-4-[4-(karboksymetyl)-piperidinokarbonyl]-piperidin omrøres med 2 ekvivalenter hver av pivalinsyre-klormetylester, kaliumjodid, kaliumbikarbonat og kaliumkarbonat i dimetylformamid i 2 dager ved romtemperatur. Blandingen helles over i vann og ekstraheres med etylacetat, hvorefter inndampning av etylacetat-ekstraktet fører til det ønskede produkt, som så kromatograferes over kiselgel.

Analogt med Eksempel 10 oppnås følgende forbindelser:

(1) 1-[4-(N-benzyloksykarbonyl-amidino)-fenyl]-4-[4-[[1-(etoksykarbonyloksy)-etoksykarbonyl]-metyl]-piperidinokarbonyl]-piperidin  
Under anvendelse av 1-(etoksykarbonyloksy)etylchlorid

(2) 1-[4-(n-benzyloksykarbonyl-amidino)-fenyl]-4-[trans-4-(pivaloyloksymetyloksykarbonyl)-cykloheksylaminokarbonyl]-piperazin

Massespektrum:  $(M+H)^+ = 622$

(3) 1-[4-(N-benzyloksykarbonyl-amidino)-fenyl]-4-[[trans-4-[1-(etoksykarbonyloksy)-etoksykarbonyl]-cykloheksylamino]-karbonyl]-piperazin

Under anvendelse av 1-(etoksykarbonyloksy)-etylchlorid

Massespektrum:  $(M+H)^+ = 624$

#### Eksempel 11

1-(4-amidinofenyl)-4-[4-[(pivaloyloksymetyl)-oksykarbonylmetyl]-piperidinokarbonyl]-piperidin-hydroklorid

1-[4-(N-benzyloksykarbonyl-amidino)-fenyl]-4-[4-[(pivaloyloksymetyl)-oksykarbonylmetyl]-piperidinokarbonyl]-piperidin hydrogeneres i dimetylformamid/0,5N saltsyre (10:1) under bruk av palladium på kull (10%) under et trykk på 5 bar. Etter fjerning av katalysatoren innstilles en pH-verdi på 3 og oppløsningsmidlet fjernes under redusert trykk. Det gjenværende residuum oppslemmes i aceton og suges av.

Analogt med Eksempel 11 oppnås følgende forbindelser:

(1) 1-(4-amidinofenyl)-[4-[1-(etoksykarbonyloksy)-etoksykarbonylmetyl]-piperidinokarbonyl]-piperidin-hydroklorid

(2) 1-(4-amidinofenyl)-4-[trans-4-(pivaloyloksymetyloksykarbonyl)-cykloheksylaminokarbonyl]-piperazin-hydroklorid

Massespektrum:  $(M+H)^+ = 488$

(3) 1-(4-amidinofenyl)-4-[[trans-4-[1-(etoksykarbonyloksy)-etoksykarbonyl]-cykloheksylamino]-karbonyl]-piperazin-hydroklorid

Massespektrum:  $(M+H)^+ = 490$

Eksempel 125     Tørrampulle med 2,5 mg virkestoff per 1 ml

## Sammensetning:

|                              |         |
|------------------------------|---------|
| Virkestoff                   | 2,5 mg  |
| Mannitol                     | 50,0 mg |
| 10     Vann for injeksjon ad | 1,0 ml  |

## Fremstilling:

Virkestoff og mannitol oppløses i vann. Etter påfylling foretas frysetørking.

15     Tilberedning av bruksferdig oppløsning skjer med vann for injeksjonsformål.

20     Eksempel 13Tørrampulle med 35 mg virkestoff per 2 ml

## Sammensetning:

|                       |          |
|-----------------------|----------|
| 25     Virkestoff:    | 35,0 mg  |
| Mannitol              | 100,0 mg |
| Vann for injeksjon ad | 2,0 ml   |

## Fremstilling:

30     Virkestoff og mannitol oppløses i vann. Etter påfylling foretas frysetørking.

Tilberedning av bruksferdig oppløsning skjer med vann for injeksjonsformål.

Eksempel 14Tablett med 50 mg virkestoff

## Sammensetning:

|     |                     |               |
|-----|---------------------|---------------|
| (1) | Virkestoff          | 50,0 mg       |
| (2) | Melkesukker         | 98,0 mg       |
| (3) | Maisstivelse        | 50,0 mg       |
| (4) | Polyvinylpyrrolidon | 15,0 mg       |
| (5) | Magnesiumstearat    | <u>2,0 mg</u> |
|     |                     | 215,0 mg      |

## Fremstilling:

(1), (2) og (3) blandes og granuleres med en vandig  
oppløsning av (4). Det tørkede granulat tilblandes (5). Av denne  
blandingen presses biplane tabletter med dobbeltsidig fasett og  
deleskår på den ene side.

Tablettdiameter: 9 mm

Eksempel 15Tablett med 350 mg virkestoff

## Sammensetning:

|     |                     |               |
|-----|---------------------|---------------|
| (1) | Virkestoff          | 350,0 mg      |
| (2) | Melkesukker         | 136,0 mg      |
| (3) | Maisstivelse        | 80,0 mg       |
| (4) | Polyvinylpyrrolidon | 30,0 mg       |
| (5) | Magnesiumstearat    | <u>4,0 mg</u> |
|     |                     | 600,0 mg      |

## Fremstilling:

(1), (2) og (3) blandes og granuleres med en vandig  
oppløsning av (4). Det tørkede granulat tilblandes (5). Av denne  
blandingen presses biplane tabletter med dobbeltsidig fasett og  
deleskår på den ene side.

Tablettdiameter: 12 mm

Eksempel 16Kapsler med 50 mg virkestoff

## Sammensetning:

|     |                          |               |
|-----|--------------------------|---------------|
| (1) | Virkestoff               | 50,0 mg       |
| (2) | Maisstivelse, tørket     | 58,0 mg       |
| (3) | Melkesukker, pulverisert | 50,0 mg       |
| (4) | Magnesiumstearat         | <u>2,0 mg</u> |
|     |                          | 160,0 mg      |

## Fremstilling:

(1) utgnis med (3). Utgnidningen tilsettes under kraftig omrøring blandingen av (2) og (4).

Denne pulverblandingen fylles over i hårdgelatin-stikkapsler av størrelse 3 på en kapselfyllemaskin.

Eksempel 17Kapsler med 350 mg virkestoff

## Sammensetning:

|     |                          |               |
|-----|--------------------------|---------------|
| (1) | Virkestoff               | 350,0 mg      |
| (2) | Maisstivelse, tørket     | 46,0 mg       |
| (3) | Melkesukker, pulverisert | 30,0 mg       |
| (4) | Magnesiumstearat         | <u>4,0 mg</u> |
|     |                          | 430,0 mg      |

## Fremstilling:

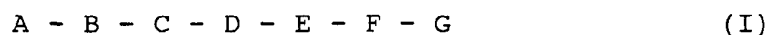
(1) utgnis med (3). Utgnidningen tilsettes under kraftig omrøring blandingen av (2) og (4).

Denne pulverblandingen fylles over i hårdgelatin-stikkapsler av størrelse 0 på en kapselfyllemaskin.

## P a t e n t k r a v

1. Karboksylsyrederivater,

k a r a k t e r i s e r t v e d d e n g e n e r e l l e f o r m e l



hvor

A betyr en rettkjedet amino(lavere)alkylgruppe eller en amidinogruppe, hvor i hver av nevnte grupper et hydrogenatom kan være erstattet med en alkoksykarbonylgruppe med tilsammen 2 til 5 karbonatomer eller med en benzyloksykarbonylgruppe,

B betyr en fenylengruppe eller pyridylengruppe,

C betyr en 1,4-cykloheksylengruppe, hvor en CH-enhet i 1- eller 4-stilling er erstattet med et nitrogenatom, eller de respektive CH-enheter i 1- og 4-stilling er erstattet med et nitrogenatom; eller en 3,4-dehydro-1,4-piperidinyengruppe, idet

D betyr en metylen-, karbonyl- eller metylenkarbonylgruppe, idet karbonylgruppen i metylenkarbonylgruppen er forbundet med resten E; eller en  $-CO-NR_3-X$ -gruppe, hvor  $R_3$  er hydrogen, en lavere alkyl- eller fenyl(lavere)alkylgruppe og

X utgjør en rettkjedet eller forgrenet alkylengruppe med 1 til 5 karbonatomer eller en 1,4-cykloheksylengruppe,

E betyr en 1,4-cykloheksylengruppe, hvori CH-enheten i 1-stilling som er forbundet med resten D, er erstattet med et nitrogenatom,

F betyr en alkylengruppe eller en binding og

G betyr en karbonylgruppe som er substituert med en  $R_5O$ -gruppe, hvor

$R_5$  utgjør et hydrogenatom; en alkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer som i 1-, 2- eller 3-stilling kan være substituert med en morfolinokarbonyl- eller  $(R_1NR_2)-CO$ -gruppe, idet  $R_1$  og  $R_2$  er lavere alkyl; eller en cykloalkylgruppe med 4 til 8 karbonatomer, eller en  $R_6CO-O-CHR_2-O-CO$ -gruppe, idet  $R_2$  er som ovenfor definert og

$R_6$  utgjør en alkylgruppe med 1 til 5 karbonatomer, eller en alkoksygruppe med 1 til 4 karbonatomer,

idet om intet annet er angitt,

de foran nevnte respektive alkyl-, alkylene- eller alkoksydeler kan inneholde 1 til 3 karbonatomer,

deres tautomerer, deres stereoisomerer, innbefattet deres blandinger og deres addisjonssalter.

2. En forbindelse med den generelle formel I ifølge krav 1, karakterisert ved at den er valgt fra

- (a) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-(trans-4-karboksycykloheksyl)-aminokarbonyl]-piperazin,
- (b) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-(trans-4-karboksycykloheksyl)-N-metyl-aminokarbonyl]-piperazin,
- (c) 1-(5-amidinopyrid-2-yl)-4-[N-(trans-4-karboksycykloheksyl)-aminokarbonyl]-piperazin,
- (d) 4-(4-amidinofenyl)-1-[N-(trans-4-karboksycykloheksyl)-aminokarbonyl]-piperidin,
- (e) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-benzyl-N-(trans-4-karboksycykloheksyl)-aminokarbonyl]-piperazin,
- (f) 1-(5-amidinopyrid-2-yl)-4-[N-(trans-4-karboksycykloheksyl)-aminokarbonyl]-piperazin,
- (g) 1-(5-amidinopyrid-2-yl)-4-[N-(trans-4-karboksycykloheksyl)-N-metyl-aminokarbonyl]-piperazin,
- (h) 4-(4-amidinofenyl)-4-[4-(karboksymetyl)-piperidinokarbonyl]-piperazin,
- (i) 1-(5-amidinopyrid-2-yl)-4-[4-(karboksymetyl)-piperidino-karbonyl]-piperidin,
- (j) 4-(4-amidinofenyl)-1-[N-(trans-4-karboksycykloheksyl)-aminokarbonyl]-piperidin,
- (k) 1-(4-amidinofenyl)-4-[4-(karboksymetyl)-piperidinokarbonyl]-piperidin,
- (l) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-(trans-4-karboksycykloheksyl)-aminokarbonyl]-piperidin,
- (m) 1-(4-aminometylfenyl)-4-[N-(trans-4-karboksycykloheksyl)-aminokarbonyl]-piperidin,

(n) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-(trans-4-karboksycykloheksyl)-N-(2-fenyletyl)-aminokarbonyl]-piperidin,

(o) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-(trans-4-karboksycykloheksyl)-N-(3-fenylpropyl)-aminokarbonyl]-piperidin og

(p) 1-(4-amidinofenyl)-4-[N-(trans-4-karboksycykloheksyl)-N-(n-pentyl)-aminokarbonyl]-piperidin,

deres estere med cykloheksanol eller med en alkohol med 1 til 4 karbonatomer, idet metanolen kan være substituert med en morfolino-karbonyl- eller dimetylaminokarbonylgruppe, deres stereoisomerer, innbefattet deres blandinger og deres addisjonssalter.

### 3. Legemiddel,

karakterisert ved at det inneholder en forbindelse ifølge et av kravene 1 og 2 eller et fysiologisk akseptabelt addisjonssalt derav, eventuelt sammen med ett eller flere inerte bærerstoffer og/eller fortynningsmidler.

4. Anvendelse av en forbindelse ifølge et av kravene 1 og 2 for fremstilling av et legemiddel som er egnet til bekjempelse eller forebyggelse av sykdommer hvor det opptrer mindre eller større celleaggregater eller hvor celle-matriks-interaksjoner spiller en rolle.