



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 38 005 T2** 2009.01.15

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 122 242 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 38 005.7**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/JP99/05149**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 943 446.7**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2000/017163**

(86) PCT-Anmeldetag: **21.09.1999**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **30.03.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **08.08.2001**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **16.01.2008**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **15.01.2009**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 213/74** (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 213/84 (2006.01)

C07D 233/88 (2006.01)

C07D 215/38 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

26750898 **22.09.1998** **JP**

15539899 **02.06.1999** **JP**

(73) Patentinhaber:

Astellas Pharma Inc., Tokio/Tokyo, JP

(74) Vertreter:

HOFFMANN & EITLE, 81925 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**TANIGUCHI, Nobuaki, Tokyo 103-8411, JP;
KINOYAMA, Isao, Tokyo 103-8411, JP; KAMIKUBO,
Takashi, Tokyo 103-8411, JP; TOYOSHIMA, Akira,
Tokyo 103-8411, JP; SAMIZU, Kiyohiro, Tokyo
103-8411, JP; KAWAMINAMI, Eiji, Tokyo 103-8411,
JP; IMAMURA, Masakazu, Tokyo 103-8411, JP;
MORITOMO, Hiroyuki, Tokyo 103-8411, JP;
MATSUHISA, Akira, Tokyo 103-8411, JP; HIRANO,
Masaaki, Tokyo 103-8411, JP; MIYAZAKI, Yoji,
Tokyo 103-8411, JP; NOZAWA, Eisuke, Tokyo
103-8411, JP; OKADA, Minoru, Tokyo 103-8411,
JP; KOUTOKU, Hiroshi, Tokyo 103-8411, JP;
OHTA, Mitsuaki, Tokyo 103-8411, JP**

(54) Bezeichnung: **CYANOPHENYL-DERIVATE**

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

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

Beschreibung

Technisches Gebiet

[0001] Diese Erfindung betrifft neue Cyanophenylderivate, die als Arzneimittel, insbesondere als Antiandrogene nützlich sind, und Salze und pharmazeutische Zusammensetzungen davon.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Androgen als Steroidhormon wird von dem Hoden und der Nebennierenrinde abgesondert und führt männliche Sexualhormonwirkungen herbei. Wenn es in Zielzellen aufgenommen wird, wirkt Androgen auf den Androgenrezeptor, und der Rezeptor, an den Androgen bindet, bildet ein Dimer. Anschließend bindet dieses Dimer an ein Androgenresponseelement der DNA, um die Synthese von mRNA zu beschleunigen, und induziert dabei Proteine, die Androgenwirkungen kontrollieren, und zeigt dadurch verschiedene Wirkungen im lebenden Organismus (Prostate Suppl., 6, 1996, 45–51, Trends in Endocrinology and Metabolism, 1998, 9 (8), 317–324).

[0003] Prostatakrebs, benigne Prostatavergrößerung, Virilismus, Hirsutismus, Kahlköpfigkeit, Akne, Seborrhoe usw. können als Beispiele von Krankheiten dienen, die durch Androgen weiterentwickelt werden. Somit werden Antiandrogene zur Behandlung dieser Krankheiten, die Androgen betreffen, verwendet.

[0004] Antiandrogene, die eine einem Substrat ähnelnde Steroidstruktur oder Nichtsteroidstruktur aufweisen, werden derzeit im klinischen Bereich verwendet. Obwohl Chlormadinonacetat usw. als steroidale Antiandrogene bekannt sind, weiß man, dass, da die Abtrennung der Wirkungen dieser Verbindungen von anderen Steroiden mit ähnlicher Struktur nicht ausreichend ist, sie Änderungen im Bluthormonspiegel verursachen und schwerwiegende Nebenwirkungen hervorrufen, wie die Verminderung der Libido usw. (Jpn. J. Clin. Oncol., 1993, 23 (3), 178–185).

[0005] Andererseits sind Flutamid (JP-A-49-81332; der Ausdruck "JP-A", wie hier verwendet, bezeichnet eine "ungeprüfte veröffentlichte japanische Patentanmeldung"), Bicalutamid (GB 8221421, WO 95/19770) und ähnliche Acylanilinderivate als nicht-steroidale Antiandrogene bekannt, aber ihre antiandrogenen Wirkungen sind nicht ausreichend. Somit ist eine Kombinationstherapie mit einem LH-RH-Agonisten für die Behandlung von Prostatakrebs üblich (Nipponrinsho, 1998, 56 (8), 2124–2128).

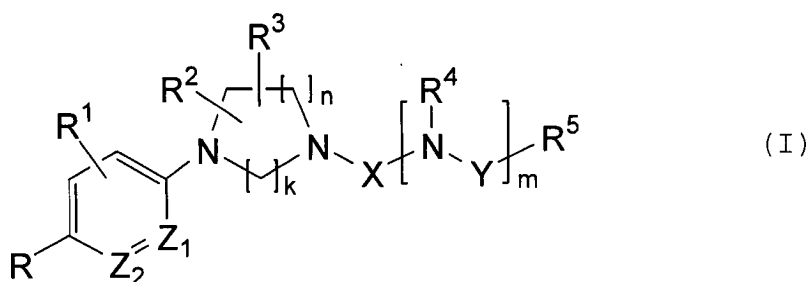
[0006] Hinsichtlich der Verbindungen mit Piperazincyanophenyl-Skeletten sind Substanzen mit Oxitocin- und Vasopressinrezeptorantagonismus in der WO 95/25443, und Substanzen mit 5HT-Rezeptorantagonismus in der WO 96/02525, Substanzen als interzelluläre wechselseitige Wirkungsinhibitoren in der DE 4234295, Substanzen als Produktionszwischenprodukte von Zelladhäsionsinhibitoren in der WO 97/2245 und Substanzen mit Antitumorwirkungen in der WO 98/00402 und WO 98/21648 offenbart, aber weder offenbaren sie noch weisen sie hin auf antiandrogene Wirkungen.

Offenbarung der Erfindung

[0007] Der Gegenstand der Erfindung ist die Bereitstellung eines neuen Cyanophenylderivats und Salzen davon mit starken antiandrogenen Wirkungen und ferner die Bereitstellung von Arzneimitteln, die dasselbe enthalten.

[0008] Mit dem Ziel, die mit den existierenden Antidrogenen verbundenen oben genannten Probleme zu lösen, haben die Erfinder intensive Studien durchgeführt und unerwarteterweise gefunden, dass ein neues Cyanophenylderivat, an das eine substituierte Carbamoyl- oder substituierte Sulfamoylgruppe gebunden ist, starke antiandrogene Wirkungen und gute orale Aktivitäten zeigt, und dadurch die Erfindung vollbracht.

[0009] Somit betrifft die Erfindung ein Cyanophenylderivat, dargestellt durch folgende allgemeine Formel (I), oder ein Salz davon



(worin jedes Symbol die folgende Bedeutung aufweist:

R: Cyano- oder Nitrogruppe;

R¹: Wasserstoffatom, Halogenatom oder Cyano-, Halogenniederalkyl-, Nitro-, Carboxyl-, Niederalkyl-, R⁶-A-, R⁷-S(O)_p-, Niederalkyl-C(=O)- oder Niederalkyl-O-C(=O)-Gruppe;

R², R³ und R⁴: diese können gleich oder unterschiedlich voneinander sein und jedes ist ein Wasserstoffatom, eine Niederalkylgruppe, eine Carbamoylgruppe, die substituiert sein kann durch eine oder zwei Niederalkylgruppen, eine Niederalkyl-C(=O)-, Niederalkyl-O-C(=O)-Gruppe, worin R² und R³ an optionale Kohlenstoffatome des Rings gebunden sind;

R⁵: Niederalkyl, Arylniederalkyl-O-, Carboxyl, Niederalkyl-O-C(=O)-, Amido, das substituiert sein kann durch eine oder zwei Niederalkylgruppen, oder eine Aryl-, heterocyclische oder Cycloalkylgruppe, die eine Substituentengruppe aufweisen kann; N(R¹³)R¹⁴-Niederalkyl-O-; unter der Voraussetzung, dass, wenn m = 1, R⁴ und R⁵ zusammen einen fünf- oder sechsgliedrigen Heterozyklus bilden können, der ein anderes Heteroatom aufweisen kann;

R⁶: Halogenniederalkyl, Aryl oder Niederalkyl, das substituiert sein kann mit N(R⁹)R¹⁰, OH oder Niederalkyl-O-;

R⁷: Niederalkyl, Aryl oder N(R¹¹)R¹²-;

R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ und R¹⁴: Wasserstoff, Niederalkyl oder Aryl;

unter der Voraussetzung, dass R⁶ und R⁸, R⁹ und R¹⁰ oder R¹³ und R¹⁴ zusammen ein stickstoffhaltiges Cycloalkyl bilden können, das ein weiteres Heteroatom und eine Substituentengruppe aufweisen kann;

k oder n: 1, 2 oder 3;

m: 0 oder 1;

p: 0, 1 oder 2;

A: ein Sauerstoffatom oder NR⁸;

X: -C(=O)-, -C(=S)- oder -S(O)₂-Gruppe;

Y: eine Bindung, Niederalkylen, -C(=O)- oder -S(O)₂-Gruppe, unter der Voraussetzung, dass, wenn R⁵ eine Niederalkylgruppe ist, Y eine andere Gruppe als Niederalkylen ist; und

Z₁ oder Z₂: diese können gleich oder unterschiedlich sein und jedes ist entweder CH oder ein Stickstoffatom; unter der Voraussetzung, dass 1) wenn R¹ ein Wasserstoffatom ist, mindestens eines von R² und R³ ein Niederalkyl ist, 2) wenn R eine Nitrogruppe ist, X -C(=O)- oder -S(O)₂- ist, und n 1 ist, k 2 ist und m 0 ist, mindestens eines von R² und R³ eine andere Gruppe als ein Wasserstoffatom ist, und 3) wenn R eine Cyanogruppe ist, Z₁ ein Stickstoffatom ist, X -C(=O)- und n 1 ist, k 2 ist, m 0 ist und R⁵ eine Methylgruppe ist, R¹ eine andere Gruppe als ein Fluoratom ist.)

[0010] Bevorzugt ist gemäß einem ersten Aspekt der Erfindung ein Cyanophenylderivat oder ein Salz davon, worin R eine Cyanogruppe ist;

ebenfalls bevorzugt ist gemäß einem ersten Aspekt der Erfindung ein Cyanophenylderivat oder ein Salz davon, worin R¹ ein Halogenatom, Cyano, Halogenniederalkyl, Nitro oder Niederalkyl-O- ist; R² oder R³: mindestens eines davon ist eine Niederalkylgruppe; R⁴: ein Wasserstoffatom oder eine Niederalkylgruppe; R⁵: eine Aryl-, heterocyclische oder Cycloalkylgruppe, die (eine) Substituentengruppe(n) aufweisen kann; k ist 2, n ist 1; m ist 1, X ist eine -C(=O)-Gruppe; Y ist eine Bindung; und Z₁ oder Z₂ sind beide CH;

in einem Cyanophenylderivat gemäß dem ersten oder zweiten Aspekt der Erfindung ist die Substituentengruppe der Aryl-, heterocyclischen oder Cycloalkylgruppe von R⁵, die (einen) Substituent(en) aufweisen kann, ein Radikal, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus einem Halogenatom, Halogenniederalkyl, Niederalkyl, Niederalkyl-O-, Niederalkyl-S-, Niederalkyl-S(O)-, Niederalkyl-S(O)₂-, Sulfamoyl, das mit ein oder zwei Niederalkylgruppen substituiert sein kann, Halogenniederalkyl-O-, Cyano, Nitro, Oxo(=O), Niederalkyl-C(=O)-, Aryl-C(=O)-, Amino, das mit 1 oder 2 der Niederalkyl- oder Niederalkyl-C(=O)- oder Niederalkyl-O-C(=O)-, Aryl-O- substituiert sein kann, Amino-O-, Carbamoyl, das durch Niederalkyl, Carboxyl, Niederalkyl-O-C(=O)-, eine heterocyclische und OH-Gruppe substituiert sein kann; und

am bevorzugtesten ist eine Verbindung oder ein Salz davon, ausgewählt aus (2R,5S)-4-(4-Cyano-3-trifluormethylphenyl)-N-(6-methoxy-3-pyridyl)-2,5-dimethylpiperazin-1-carboxamid; (2R,5S)-N-(2-Aminopyrimidin-4-yl)-4-(4-cyano-3-trifluormethylphenyl)-2,5-dimethylpiperazin-1-carboxamid; (2R,5S)-4-(4-Cyano-3-trifluormethylphenyl)-2,5-dimethyl-N-(6-trifluormethyl-3-pyridyl)piperazin-1-carboxamid, (2R,5S)-4-(4-Cya-

no-3-trifluormethylphenyl)-N-(2-fluor-4-pyridyl)-2,5-dimethylpiperazin-1-carboxamid und
(2R,5S)-N-(2-Brom-4-pyridyl)-4-(4-cyano-3-trifluormethylphenyl)-2,5-dimethylpiperazin-1-carboxamid.

[0011] Ein anderer Gegenstand der Erfindung ist eine pharmazeutische Zusammensetzung, die das Cyanophenylderivat der allgemeinen Formel (I) oder ein Salz davon als Wirkstoff umfasst; vorzugsweise ein antiandrogenes Mittel, das das Cyanophenylderivat der allgemeinen Formel (I) oder ein Salz davon als Wirkstoff umfasst; und bevorzugter ein therapeutisches Mittel für Krankheiten, die durch Androgen weiterentwickelt (progressed) werden, das das Cyanophenylderivat der allgemeinen Formel (I) oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon als Wirkstoff umfasst, worin die Krankheiten, die durch Androgen weiterentwickelt werden, Prostatakrebs, benigne Prostatavergrößerung, Virilismus, Hirsutismus, Kahlköpfigkeit, Akne und Seborrhoe einschließen.

[0012] Am bevorzugtesten ist eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung von Prostatakrebs und benigner Prostatavergrößerung, die das Cyanophenylderivat der allgemeinen Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon als Wirkstoff umfasst.

[0013] Das Folgende beschreibt die Verbindung, dargestellt durch die allgemeine Formel (I), weiter.

[0014] In der Definition der allgemeinen Formel der Erfindung bedeutet der Ausdruck "Nieder" eine geradkettige oder verzweigte Kohlenstoffkette mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, falls nicht anders angegeben.

[0015] Die Gruppe R² oder R³ bindet an das gleiche oder unterschiedliche optionale Kohlenstoffatom am gesättigten Ring, der zwei Stickstoffatome enthält.

[0016] Die Aryl-, heterocyclische oder Cycloalkylgruppe, die eine Substituentengruppe aufweisen kann, kann 1 bis 3 Substituentengruppen am Ring aufweisen, vorzugsweise ein Halogenatom, Halogenniederalkyl, Niederalkyl, Niederalkyl-O-, Niederalkyl-S-, Niederalkyl-S(=O)-, Niederalkyl-S(O)₂-, Sulfamoyl, das durch 1 oder 2 Niederalkylgruppen substituiert sein kann, Halogenniederalkyl-O-, Cyano, Nitro, Oxo(=O), Niederalkyl-C(O), Aryl-C(=O)-, Amino, das durch 1 oder 2 von Niederalkyl oder Niederalkyl-C(=O)- oder Niederalkyl-O-C(=O)-, Aryl-O-, Amino-O-, Carbamoyl, das substituiert ist durch 1 oder 2 Niederalkyl, Carboxyl, Niederalkyl-O-C(=O)-, Heterozyklus, der eine Substituentengruppe oder OH-Gruppe aufweisen kann.

[0017] Das "Niederalkyl" ist vorteilhafterweise eine geradkettige oder verzweigte Niederalkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, und Beispiele davon schließen Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sek-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl usw. ein.

[0018] Als Substituentengruppe des Niederalkyl-O-, das eine Substituentengruppe aufweisen kann, können eine Arylgruppe oder eine ähnliche Substituentengruppe als Beispiel dienen. Das "Niederalkylen" ist vorteilhafterweise eine geradkettige oder verzweigte Niederalkylengruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, und Beispiele davon schließen Methylen, Ethylen, Propylen, Isopropylen, Butylen, Pentamethylen, Hexamethylen usw. ein, von denen Alkylen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen bevorzugt ist.

[0019] Das "Aryl" ist vorteilhafterweise ein aromatisches Kohlenwasserstoffradikal mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen, und Beispiele schließen Phenyl, α -Naphthyl, β -Naphthyl, Biphenyl usw. ein. Bevorzugter sind diejenigen, die 6 bis 10 Kohlenstoffatome aufweisen.

[0020] Als "Halogenatom" können Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome definiert werden.

[0021] Die oben genannte C₁₋₆-Alkylgruppe ist vorteilhafterweise die Niederalkylgruppe des "Halogenniederalkyls", und Beispiele der Halogen-C₁₋₆-alkylgruppe schließen ein: Fluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Chlormethyl, Dichlormethyl, Trichlormethyl, 2-Fluorethyl, 2,2-Difluorethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 2-Chlorethyl, 2,2-Dichlorethyl, 2,2,2-Trichlorethyl, 2-Bromethyl, 2-Iodethyl usw., von denen Trifluormethyl bevorzugt ist.

[0022] Die "Cycloalkylgruppe" ist bevorzugt ein 3- bis 8-gliedriges alicyclisches Kohlenwasserstoffradikal mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, und seine Beispiele schließen Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl usw. ein.

[0023] Der "Heterozyklus" bedeutet eine 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe oder gesättigten Heterozyklus, enthaltend 1 bis 4 Heteroatome, ausgewählt aus einem Stickstoffatom, Sauerstoffatom und Schwefelatom, oder eine bicyclische Heteroarylgruppe, kondensiert mit einem Benzolring oder einen anderen Heterozyklus,

und Beispiele der Heteroarylgruppe schließen ein: Pyrrol, Imidazol, Pyrazol, Pyridin, Pyrazin, Pyrimidin, Pyridazin, Triazol, Thiophen, Thiopyran, Furan, Pyran, Dioxolan, Triazol, Isothiazol, Thiadiazol, Thiazin, Oxazol, Isoxazol, Oxadiazol, Furazan, Dioxazol, Oxazin, Oxadiazin, Dioxazin und dergleichen, Beispiele des gesättigten Heterozyklus schließen ein: Pyrrolidinylgruppe, Piperidinylgruppe, Piperazinylgruppe, Morpholylgruppe, Thiomorpholylgruppe usw., und Beispiele des kondensierten Heteroaryls schließen ein: Indol, Isoindol, Indazol, Chinolin, Chinazolin, Chinoxalin, Isochinolin, Benzimidazol, Benzothiophen, Benzothiazol, Benzofuran, Benzofurazan, Imidazopyridin, Imidazopyrazin, Pyridopyridin, Phthalazin, Naphthyridin, Indolizin, Purin, Chinolizin, Cinnolin, Isocoumarin, Chroman und dergleichen. Bevorzugt ist Pyridin, Pyrimidin, Thiophen, Furan oder ähnliche 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe mit 1 oder 2 Heteroatomen, ausgewählt aus einem Stickstoffatom, Sauerstoffatom und Schwefelatom.

[0024] Der Ausdruck "wenn $m = 1$, können R^4 und R^5 zusammen einen 5- oder 6-gliedrigen Heterozyklus bilden, der ein weiteres Heteroatom aufweisen kann", bedeutet eine 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe oder gesättigten Heterozyklus mit 1 bis 3 Heteroatomen, ausgewählt aus einem Stickstoffatom, Sauerstoffatom und Schwefelatom, und er kann eine Oxogruppe oder eine ähnliche Substituentengruppe aufweisen. Zur Veranschaulichung schließen Beispiele des Heteroaryls Pyrrol, Imidazol, Pyrazol, Pyridin, Pyrazin, Pyrimidin, Pyridazin, Triazol usw. ein, und Beispiele des gesättigten Heterozyklus schließen eine Pyrrolidinylgruppe, Piperidinylgruppe, Piperazinylgruppe, Morpholylgruppe, Thiomorpholyl, 1,4-Diazepan, Thiomorpholin-1-oxido, Thiomorpholin-1,1-dioxido, 1,4-Oxazepangruppe usw. ein. Bevorzugt ist ein 5- oder 6-gliedriger gesättigter Heterozyklus mit 1 Heteroatom, ausgewählt aus einem Stickstoffatom, Sauerstoffatom und Schwefelatom, zusätzlich zu dem Stickstoffatom, an das R^4 gebunden ist, und bevorzugter ist eine Thiomorpholinogruppe.

[0025] Der Ausdruck " R^6 und R^8 , R^9 und R^{10} oder R^{13} und R^{14} können zusammen ein stickstoffhaltiges Cycloalkyl bilden, das ein anderes Heteroatom und (eine) Substituentengruppe(n) aufweisen kann" bedeutet einen 5- oder 6-gliedrigen gesättigten Heterozyklus mit einem Heteroatom, ausgewählt aus einem Stickstoffatom, Sauerstoffatom und Schwefelatom, zusätzlich zu den Stickstoffatomen, die an R^6 und R^8 , R^9 und R^{10} oder R^{13} und R^{14} gebunden sind, und er kann auch ein oder zwei Substituenten, wie eine Oxogruppe, Niederalkyl, Aryl und dergleichen, aufweisen. Bevorzugt ist eine Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazin- oder Thiomorpholinogruppe.

[0026] Unter den erfindungsgemäßen Verbindungen, die im Fall einer Verbindung, die ein tertiäres Amin oder Sulfid aufweist, kann das Stickstoffatom oder Schwefelatom in ein Oxid in einem entsprechenden Oxidationszustand umgewandelt werden, und all diese Oxidderivate sind hier eingeschlossen.

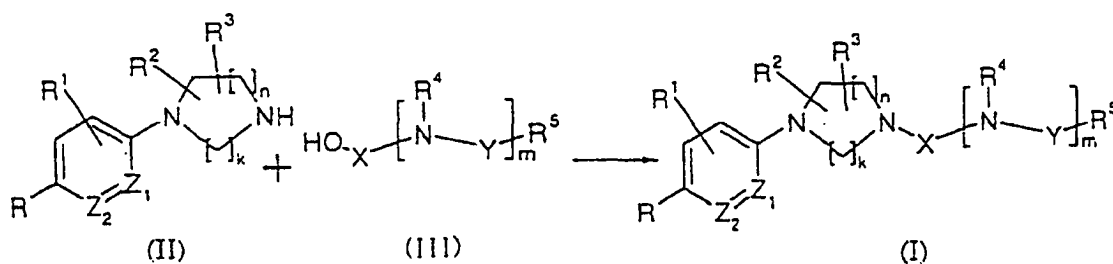
[0027] Geometrische Isomere auf Basis der Amidbindung existieren in der Verbindung (I) der Erfindung. Abhängig von der Art der Substituentengruppe kann sie ein asymmetrisches Zentrum oder axiale Asymmetrie eines oder mehrerer Kohlenstoffatome, Stickstoffatome, Schwefelatome usw. in manchen Fällen aufweisen, und (R)-Isomere, (S)-Isomere und ähnliche optische Isomere, racemische Modifikationen, Diastereomere und dergleichen existieren auf Basis davon. Ebenfalls, abhängig von der Art der Substituentengruppe, kann sie eine Doppelbindung aufweisen, so dass geometrische Isomere, wie (Z)-Isomer, (E)-Isomer usw., sowie auf Cyclohexan basierende cis-Formen und trans-Formen usw. vorhanden sind. Alle getrennten oder gemischten Formen dieser Isomere sind in der Erfindung eingeschlossen.

[0028] Die erfindungsgemäße Verbindung bildet ein Salz. Zur Veranschaulichung ist es ein Säureadditionssalz mit einer anorganischen Säure oder einer organischen Säure oder ein Salz mit einer anorganischen oder organischen Base, und ein pharmazeutisch annehmbares Salz ist bevorzugt. Veranschaulichende Beispiele des Salzes schließen ein: Additionssalze mit Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Bromiodsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure und ähnliche Mineralsäuren, Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Oxalsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Toluolsulfonsäure und ähnliche organische Säuren oder Asparaginsäure, Glutaminsäure und ähnliche saure Aminosäuren, und Salze mit Natrium, Kalium, Magnesium, Calcium, Aluminium, Lithium und ähnlichen anorganischen Basen, Methylamin, Ethylamin, Ethanolamin und ähnliche organische Basen oder Lysin, Ornithin und ähnliche basische Aminosäuren. Sie kann auch in Form eines quaternären Ammoniumsalzes vorliegen. Veranschaulichende Beispiele des quaternären Ammoniumsalzes schließen ein Niederalkylhalogenid, ein Niederalkyltriflat, ein Niederalkyltosylat, ein Benzylhalogenid usw. ein, von denen Methyljodid, Benzylchlorid usw. bevorzugt sind.

[0029] Außerdem kann die erfindungsgemäße Verbindung ein Hydrat, ein Solvat mit Ethanol usw. und Polymorphismus bilden.

(Herstellungsverfahren)

Erstes Herstellungsverfahren



oder ein reaktives Derivat davon
(Symbole in den Formeln sind wie oben definiert.)

[0030] Dieses Herstellungsverfahren ist ein Verfahren, worin die erfindungsgemäße Verbindung (I) hergestellt wird durch Umsetzen eines durch allgemeine Formel (II) dargestellten substituierten Amins oder eines Salzes davon mit einer durch die allgemeine Formel (III) dargestellten Verbindung oder einem reaktiven Derivat davon und dann, falls es eine Schutzgruppe gibt, Entfernen der Schutzgruppe.

[0031] Beispiele des reaktiven Derivats der Verbindung (III) schließen ein: übliche Carbonsäureester, wie Methyl ester, Ethylester, Isobutylester, tert-Butylester usw.; seine Phenylester, wie p-Nitrophenylester usw.; seine Säurehalogenide, wie Chlorid, Säurebromid usw., Säureazid, seine aktiven Ester, erhalten durch Umsetzen mit einer phenolischen Verbindung, wie 2,4-Dinitrophenyl und ähnliche Phenolverbindungen, oder 1-Hydroxysuccinimid, 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) und ähnliche N-Hydroxyaminverbindungen; seine symmetrischen Anhydride; seine gemischten Säureanhydride, einschließlich auf organischen Säuren basierende gemischte Säureanhydride, erhalten durch Umsetzen mit Säureanhydriden, Alkylcarboxylathalogeniden und ähnlichen Halogencarbonsäurealkylestern oder Pivaloylhalogeniden, und auf Phosphorsäure basierende gemischte Säureanhydride, erhalten durch die Kombination von Triphenylphosphin und ähnlichen organischen Phosphorverbindungen mit N-Bromsuccinimid und ähnlichen Aktivierungsmitteln, sowie Sulfonylchlorid und Isocyanat.

[0032] Außerdem, wenn eine Carbonsäure als freie Säure oder ein aktiver Ester ohne Isolierung umgesetzt wird, ist es wünschenswert, Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), Carbonyldiimidazol, Diphenylphosphorylazid, Diethylphosphorylcyanid, 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid-Hydrochlorid (WSC) oder ähnliche Kondensationsmittel zu verwenden.

[0033] Gemäß der Erfindung sind ein Säurechloridverfahren, ein Verfahren, worin die Reaktion in der Koexistenz mit einem aktiven Veresterungsmittel und eine Kondensationsreaktion mit einem Isocyanat oder einem Thioisocyanat durchgeführt werden, besonders vorteilhaft.

[0034] In diesem Zusammenhang sei erwähnt, dass Isocyanat aus einer Carbonsäure, einem Amid, einem Säurehydrazid oder ähnlichem Carbonsäurederivat unter Verwendung bekannter Umlagerungsreaktionen synthetisiert werden kann. Wenn es aus einer Carbonsäure in ein Isocyanat umgewandelt wird, ist es vorteilhaft, ein Verfahren zu verwenden, worin die Carbonsäure einmal in ein Säurechlorid, ein gemischtes Säureanhydrid usw. umgewandelt wird, und dann mit Natriumazid usw. umgesetzt wird, zum Erhalt eines Säureazids, das anschließend in ein Isocyanat durch Erwärmen oder ähnliche Mittel umgewandelt wird. Ebenfalls, wenn Diphenylphosphorylazid (DPPA) in diesem Verfahren verwendet wird, ist es möglich, die Carbonsäure in ein Isocyanat durch eine Reaktion umzuwandeln. Es ist auch möglich, die Verbindung (I) durch Reagieren von DPPA in der Coexistenz der Carbonsäure und der Verbindung (II) zu erhalten. Andererseits ist es möglich, Isocyanat durch Umsetzen eines entsprechenden Aminderivats mit Phosgen oder einer phosgenäquivalenten Verbindung zu erhalten. Beispiele der phosgenäquivalenten Verbindung schließen Phosgendimer, Triphosgen, Carbonyldiimidazol und eine Kombination von Di-tert-butylcarbonat (DIBOC) mit 4-(N,N-Dimethylamino)pyridin (DMAP) ein. Ebenfalls kann das Thioisocyanat unter Verwendung einer bekannten Reaktion unter Verwendung von Thiophosgen, Thiocarbonyldiimidazol usw. synthetisiert werden.

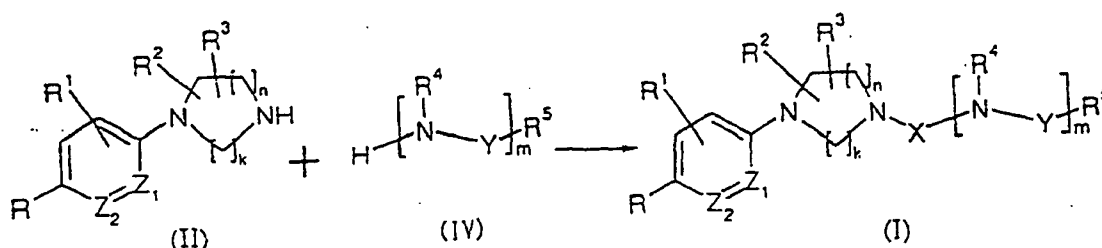
[0035] Außerdem ist es möglich, die Verbindung (I) durch einmaliges Umwandeln eines entsprechenden Aminderivats in ein aktives Zwischenprodukt mit einer Abgangsgruppe, dargestellt durch Phenylcarbonat, und dann Umsetzen mit der Verbindung (II) zu erhalten.

[0036] Obwohl es vom verwendeten reaktiven Derivat, Kondensationsmittel usw. abhängt, wird die Reaktion üblicherweise in einem inerten organischen Lösungsmittel durchgeführt, einschließlich Dichlormethan, Dichloroethan, Chloroform und ähnlichen halogenierten Kohlenwasserstoffen, Benzol, Toluol, Xylol und ähnlichen aromatischen Kohlenwasserstoffen, Ether, Tetrahydrofuran und ähnlichen Ethern, Ethylacetat und ähnlichen Estern, Acetonitril, N,N-Dimethylformamid (DMF), N,N-Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon, Dimethylimidazolidinon usw., unter Kühlen, unter Kühlen bis Raumtemperatur oder unter Raumtemperatur bis Erwärmen, abhängig von dem reaktiven Derivat.

[0037] Beim Durchführen der Reaktion, um die Reaktion glatt fortschreiten zu lassen, ist es in manchen Fällen vorteilhaft, das substituierte Amin (II) in einer überschüssigen Menge zu verwenden oder die Reaktion in der Gegenwart von N-Methylmorpholin, Trimethylamin, Triethylamin, N,N-Dimethylanilin, Pyridin, DMAP, Picolin, Lutidin, Collidin, 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) oder ähnlichen Basen durchzuführen. Pyridin oder dergleichen kann auch als Lösungsmittel verwendet werden.

[0038] In diesem Fall ist es in manchen Fällen wünschenswert, dass das Sauerstoff-, Schwefel-, Stickstoff- oder ein ähnliches Atom, das im Molekül vorkommt, an eine Schutzgruppe gebunden wird, und die Schutzgruppen, beschrieben in "Protective Groups in Organic Synthesis", 2. Auflage, herausgegeben durch Greene and Wuts, können als Beispiele für die Schutzgruppe dienen und können verwendet werden durch optionales Auswählen, abhängig von den Reaktionsbedingungen.

Zweites Herstellungsverfahren



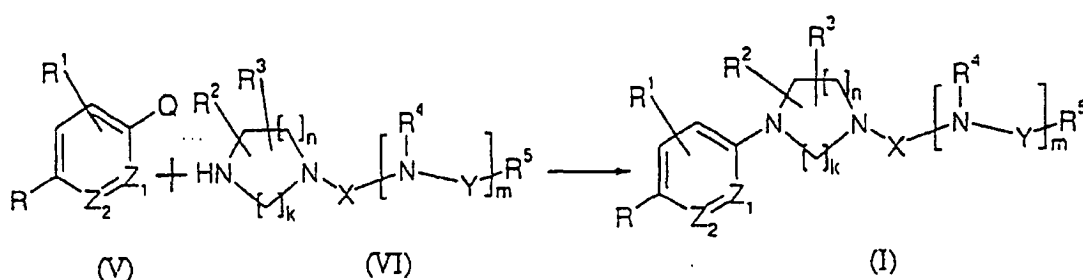
oder ein reaktives Derivat davon
(Symbole in der Formel sind wie oben definiert.)

[0039] Dieses Herstellungsverfahren ist ein Verfahren, worin die erfindungsgemäße Verbindung (I) durch Umsetzen eines substituiertenamins hergestellt wird, dargestellt durch die allgemeine Formel (II) oder eines Salzes davon, mit einer X-haltigen oder äquivalenten reaktiven Verbindung, und dann Umsetzen mit einer durch die allgemeine Formel (IV) dargestellten Verbindung, anschließendes Entfernen einer Schutzgruppe, falls eine Schutzgruppe vorhanden ist.

[0040] Wenn das Produkt ein Harnstoffderivat ist, können Phosgen, Phosgendimer, Triphosgen, Carbonyldimidazol oder eine bekannte äquivalente Verbindung als X-haltige oder äquivalente reaktive Verbindung verwendet werden. Wenn das Produkt ein Sulfamidderivat, Sulfamid, Sulfurylchlorid oder dergleichen ist, kann ein bekanntes Reagenz verwendet werden.

[0041] Zum Durchführen der Reaktion können die im ersten Herstellungsverfahren gezeigten Bedingungen angewandt werden.

Drittes Herstellungsverfahren



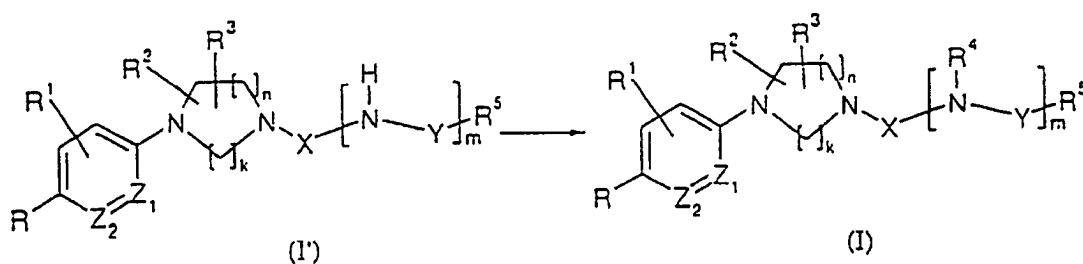
(In der Formel bedeutet Q Fluor, Chlor, Brom, Iod oder ein ähnliches Halogen oder Trifluormethansulfonat,

Benzolsulfonat oder eine ähnliche Abgangsgruppe.)

[0042] Dieses Herstellungsverfahren ist ein Verfahren, worin die erfindungsgemäße Verbindung (I) hergestellt wird durch Umsetzen eines durch die allgemeine Formel (VI) dargestellten substituiertenamins oder eines Salzes davon mit einer Verbindung, dargestellt durch die allgemeine Formel (V).

[0043] Beim Durchführen der Reaktion, um die Reaktion glatt durchzuführen, ist es in manchen Fällen vorteilhaft, das substituierte Amin (VI) in einer überschüssigen Menge zu verwenden oder die Reaktion in der Gegenwart von N-Methylmorpholin, Trimethylamin, Triethylamin, Diisopropylethylamin, N,N-Dimethylanilin, Pyridin, DMAP, Picolin, Lutidin, Collidin, 1,8-Bis(trimethylaminonaphthalin), DBU oder ähnlichen organischen Basen oder Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Calciumcarbonat, Natriumbicarbonat, Natriumhydroxid, Cäsiumcarbonat oder ähnlichen anorganischen Basen durchzuführen. Pyridin oder ähnliches kann als Lösungsmittel verwendet werden. In manchen Fällen kann es effektiv sein, manche organometallische Katalysatoren zu verwenden, um eine Reaktion zu beschleunigen. Obwohl sie abhängig vom verwendeten Substrat und Bedingungen variiert, wird die Reaktion im Allgemeinen in einem inerten organischen Lösungsmittel durchgeführt, einschließlich Dichlormethan, Dichlorethan, Chloroform und ähnlichen halogenierten Kohlenwasserstoffen, Benzol, Toluol, Xylol und ähnlichen aromatischen Kohlenwasserstoffen, Ether, Tetrahydrofuran und ähnlichen Ethern, Ethylacetat und ähnlichen Estern, Ethanol, Methanol und ähnlichen Alkohollösungsmitteln, Acetonitril, DMF, N,N-Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon, N,N-Dimethylimidazolidinon, Dimethylsulfoxid usw., unter Kühlen, unter Kühlen bis Raumtemperatur oder unter Raumtemperatur bis Erwärmen, abhängig von dem reaktiven Derivat.

Viertes Herstellungsverfahren



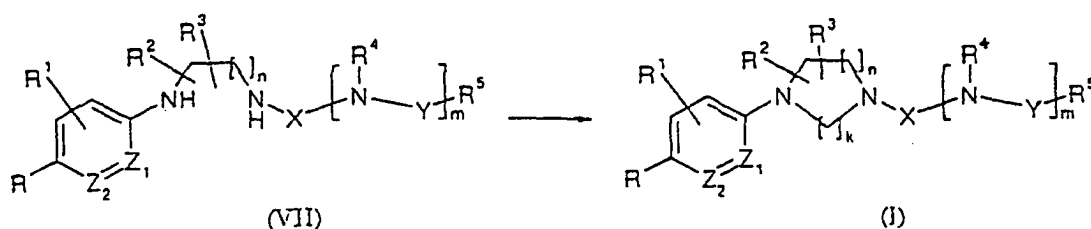
(Symbole in den Formeln sind wie oben definiert.)

[0044] Dieses Herstellungsverfahren ist ein Verfahren, worin die erfindungsgemäße Verbindung (I) durch die Alkylierung oder Acylierung einer erfindungsgemäßen Verbindung, dargestellt durch die allgemeine Formel (I':R⁴ = H) hergestellt wird.

[0045] In dieser Reaktion ist es möglich, ein Alkylierungsmittel, wie Methyljodid, Ethyljodid, Benzylbromid oder ein ähnliches Alkylhalogenid, Dimethylsulfat oder einen ähnlichen Schwefelsäureester und Methansulfonat, Methyltrifluormethansulfonat oder ein ähnliches Sulfonat zu verwenden. Alternativ wird ein Acylierungsmittel wie Acetylchlorid oder ein ähnliches Säurechlorid oder Essigsäureanhydrid oder ein ähnliches Säureanhydrid verwendet. In diesem Fall kann Triethylamin, Diisopropylethylamin, Pyridin, Lithiumdiisopropylamin, Natriumhexamethyldisilazid oder eine ähnliche organische Base oder Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Calciumcarbonat, Natriumbicarbonat, Natriumhydroxid, Natriumhydrid oder eine ähnliche organische Base verwendet werden.

[0046] Die Reaktion wird im Allgemeinen durchgeführt in einem organischen inerten Lösungsmittel, einschließlich Dichlormethan, Dichlorethan, Chloroform oder ähnlichen halogenierten Kohlenwasserstoffen, Benzol, Toluol, Xylol und ähnlichen aromatischen Kohlenwasserstoffen, Ether, Tetrahydrofuran und ähnlichen Ethern, Ethylacetat und ähnlichen Estern, DMF, N,N-Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid usw., unter Kühlen, unter Kühlen bis Raumtemperatur oder unter Raumtemperatur bis Erwärmen, abhängig von dem reaktiven Derivat.

Fünftes Herstellungsverfahren



(Symbole in den Formeln sind wie oben definiert.)

[0047] Dieses Herstellungsverfahren ist ein Verfahren, worin die erfindungsgemäße Verbindung (I) durch Cyclisierung einer Verbindung, dargestellt durch die allgemeine Formel (VII), hergestellt wird.

[0048] In dieser Reaktion werden Aldehyd oder Keton und Acetal, Ketal, Thioacetal oder eine ähnliche Carbonyl-äquivalente Verbindung in der Cyclisierung verwendet. Im Allgemeinen können saure Bedingungen oder basische Bedingungen in der Reaktion verwendet werden, die üblicherweise in einem inerten organischen Lösungsmittel durchgeführt wird, einschließlich Dichlormethan, Dichlorethan, Chloroform und ähnlichen halogenierten Kohlenwasserstoffen, Benzol, Toluol, Xylol und ähnlichen aromatischen Kohlenwasserstoffen, Ether, Tetrahydrofuran und ähnlichen Ethern, Ethylacetat und ähnlichen Estern, DMF, N,N-Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid usw. unter Kohlen, unter Kühlen bis Raumtemperatur oder unter Raumtemperatur bis zum Erwärmen, abhängig von dem reaktiven Derivat. Essigsäure, Trifluoressigsäure oder eine ähnliche organische Säure ist besonders geeignet.

[0049] Die gemäß obigen Verfahren synthetisierte erfindungsgemäße Verbindung kann in andere erfindungsgemäße Verbindungen umgewandelt werden durch Umwandlung der funktionellen Gruppen usw. unter Verwendung bekannter Reaktionen, und manche davon werden in den Beispielen beschrieben.

[0050] Die so hergestellte erfindungsgemäße Verbindung wird als freie Form, Salz davon, Hydrat davon, Solvat davon oder als polymorphe Substanz isoliert und gereinigt. Ein Salz der erfindungsgemäßen Verbindung (I) kann auch hergestellt werden durch Durchführen einer üblichen Salzbildungsreaktion.

[0051] Die Isolierung und Reinigung kann durchgeführt werden durch Anwenden von Extraktion, Konzentration, Verdampfen, Kristallisation, Filtration, Umkristallisation, verschiedenen Arten von Chromatographie und ähnlichen üblichen chemischen Vorgängen.

[0052] Verschiedene Arten von Isomeren können selektiv hergestellt werden unter Verwendung geeigneter Ausgangsmaterialien, Reagenzien oder Reaktionsbedingungen, oder getrennt werden durch Ausnutzen der Unterschiede in den physikalischen Eigenschaften von Isomeren. Zum Beispiel kann jedes optische Isomer als stereochemisch reines Isomer hergestellt werden durch Auswählen geeigneter Materialien oder getrennt werden durch eine optische Trennung von racemischen Verbindungen (z. B. ein allgemeines Verfahren, bei dem sie in diastereomere Salze mit einer optisch aktiven Base umgewandelt werden, und dann optisch getrennt werden).

[0053] Eine pharmazeutische Zubereitung, die eine oder mehrere der erfindungsgemäßen Verbindungen oder Salze davon als Wirkstoff enthalten, wird hergestellt unter Verwendung von Trägern, Füllstoffen und anderen Additiven, die üblicherweise bei der Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden.

[0054] Sie kann entweder oral durch Tabletten, Pillen, Kapseln, Granalien, Pulver, Lösungen usw. oder parenteral durch intravenöse Injektion, intramuskuläre Injektion und ähnliche Injektionen, Suppositorien, perkutane Präparationen usw. verabreicht werden. Ihre Dosis wird gegebenenfalls durch Berücksichtigung der Symptome, des Alters und Geschlechts des zu behandelnden Patienten usw. entschieden, aber im Allgemeinen ist sie ca. 0,01 bis 50 mg pro Tag pro Erwachsener im Fall oraler Verabreichung oder ca. 0,001 bis 5 mg pro Tag pro Erwachsener im Fall parenteraler Verabreichung, und die tägliche Dosis wird einmal pro Tag oder durch Aufteilen in 2 bis 4 Dosen pro Tag verabreicht.

[0055] Die feste Zusammensetzung zur Verwendung bei der oralen Verabreichung gemäß der Erfindung wird in Tabletten, Pulvern, Granalien und ähnlichen Formen verwendet. In diesen festen Zusammensetzungen werden ein oder mehrere aktive Substanzen mit mindestens einem inerten Verdüner vermischt, wie Lactose,

Mannitol, Glucose, Hydroxypropylcellulose, mikrokristalline Cellulose, Stärke, Polyvinylpyrrolidon, Metasilicat oder Magnesiumaluminat. Im üblichen Fall kann die Zusammensetzung andere Additive als den inerten Verdünner enthalten, die ein Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, ein Strengmittel, wie Calciumcelluloseglycolat, ein Stabilisierungsmittel, wie Lactose, und ein Löslichkeitshilfsmittel, wie Glutaminsäure oder Asparaginsäure, enthalten. Abhängig von der Situation können Tabletten oder Pillen mit einem Film einer magensaftresistenten oder enterischen Substanz, wie Saccharose, Gelatine, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat usw., beschichtet werden.

[0056] Die flüssige Zusammensetzung zur oralen Verabreichung schließt pharmazeutisch annehmbare Emulsionen, Lösungen, Suspensionen, Syrupe, Elixiere usw. ein und enthält einen üblicherweise verwendeten inerten Verdünner, wie gereinigtes Wasser oder Ethanol. Zusätzlich zum inerten Verdünner kann diese Zusammensetzung auch Hilfsmittel, wie Feuchtemittel und ein Suspendiermittel, sowie ein Süßungsmittel, einen Geschmacksmuster, einen Aromastoff und ein Antiseptikum enthalten.

[0057] Die Injektionen zur parenteralen Verabreichung schießen aseptische wässrige oder nicht-wässrige Lösungen, Suspensionen und Emulsionen ein. Beispiele des Verdünners zur Verwendung in den wässrigen Lösungen und Suspensionen schließen destilliertes Wasser zur Injektionsverwendung und physiologische Kochsalzlösung ein. Beispiele des Verdünners zur Verwendung in den nicht-wässrigen Lösungen und Suspensionen schließen Propylenglykol, Polyethylenglykol, Olivenöl oder ähnliche Pflanzenöle, Ethanol oder ähnlichen Alkohol, Polysorbat 80 (Handelsname) usw. ein. Solch eine Zusammensetzung kann ferner Hilfsmittel wie ein Antiseptikum, ein Feuchtemittel, ein Emulsionsmittel, ein Dispergiermittel, ein Stabilisierungsmittel (z. B. Lactose) und ein Löslichkeitshilfsmittel (z. B. Lutaminsäure oder Asparaginsäure) enthalten. Diese Zusammensetzungen werden z. B. durch Filtration durch einen Bakterienrückhaltefilter, Mischen mit einem Bakterizid oder Bestrahlung sterilisiert. Alternativ können sie verwendet werden durch zuerst Umwandeln in sterile feste Zusammensetzungen und Lösen in sterilem Wasser oder in einem sterilen Lösungsmittel zur Injektion vor ihrer Verwendung.

[Beispiele]

[0058] Das Folgende beschreibt die Erfindung erläuternd durch Bezugnahme auf Beispiele. Die Erfindung ist nicht auf diese Beispiele eingeschränkt. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, dass die Herstellungsverfahren der in den Beispielen zu verwendenden Ausgangsmaterialverbindungen als Referenzbeispiele beschrieben sind.

Referenzbeispiel 1-1

trans-4-(2,5-Dimethylpiperazin-1-yl)-2-trifluormethylbenzonitril

[0059] Eine 1 g Portion 4-Fluor-2-trifluormethylbenzonitril und 2,4 g trans-2,5-Dimethylpiperazin wurden in 30 ml DMF gelöst und einen ganzen Tag und Nacht auf 80°C erwärmt. Die Reaktionslösung wurde mit Wasser vermischt, mit Ethylacetat extrahiert und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, und dann wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck verdampft. Der Rückstand wurde durch Kieselgelsäulenchromatographie gereinigt, und 1,3 g der Titelverbindung wurden aus Chloroform-Methanol (10:1, V/V)-Eluat erhalten.

[0060] Verbindungen der Referenzbeispiele 1-2 bis 1-17 wurden auf die gleiche Weise wie in Referenzbeispiel 1-1 synthetisiert. Ihre Strukturen und physikalischen Daten sind in Tabellen 1 bis 3 gezeigt.

Referenzbeispiel 2

[0061] Synthese von t-Butyl-3-methylpiperazin-1-carboxylat Unter Eiskühlung wurden 15 ml Tetrahydrofuran (THF)-Lösung, enthaltend 10,9 g DIBOX, zu 150 ml THF-Lösung, enthaltend 10 g 2-Methylpiperazin, gegeben. Nach Rühren über Nacht wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck verdampft. Der Rückstand wurde mit Wasser vermischt und mit Ethylacetat extrahiert, und dann wurde die organische Schicht gewaschen und getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck verdampft zum Erhalt von 8,94 g der Titelverbindung als gelbe ölige Substanz.

Referenzbeispiel 3

t-Butyl-4-(4-cyano-3-trifluormethylphenyl)-3-methylpiperazin-1-carboxylat

[0062] Eine 4,46 g Portion t-Butyl-3-methylpiperazin-1-carboxylat, synthetisiert in Referenzbeispiel 2, 6,74 g 4-Fluor-2-trifluormethylbenzonnitril und 7,76 mg Diisopropylethylamin wurden in 50 ml DMF bei 100°C 2 Tage gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert, die organische Schicht wurde gewaschen und getrocknet, und dann wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck verdampft. Der Rückstand wurde einer Kieselgelsäulenchromatographie unterworfen und mit Hexan-Ethylacetat (3:1, V/V) zum Erhalt von 5,6 der Titelverbindung als weiße Kristalle eluiert.

Referenzbeispiel 4

4-(2-Methylpiperazin-1-yl)-2-trifluormethylbenzonnitril

[0063] Eine 2,85 g Portion t-Butyl-4-(4-cyano-3-trifluormethylphenyl)-3-methylpiperazin-1-carboxylat, synthetisiert in Referenzbeispiel 3, wurde in 50 ml Trifluoressigsäure bei 0°C bis Raumtemperatur 2 Stunden lang gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck verdampft, der resultierende Rückstand wurde mit gesättigtem wässrigen Natriumbicarbonat neutralisiert und dann mit Ethylacetat extrahiert, die organische Schicht wurde gewaschen und getrocknet und das Lösungsmittel wurde dann unter reduziertem Druck verdampft. Der Rückstand wurde durch Kieselgelsäulenchromatographie gereinigt, und 5,6 g der Titelverbindung wurden aus Chloroform-Methanol-28% wässrigem Ammoniak (10:1:0,1, V/V/V)-Eluat als hellgelblich weiße Kristalle erhalten.

[0064] Physikalische Daten der Verbindungen der Referenzbeispiele 2 bis 4 sind in Tabelle 4 gezeigt.

Referenzbeispiel 5-1

4-(4-Benzyl-2-ethyl-3-oxopiperazin-1-yl)-2-trifluormethylbenzonnitril

[0065] Eine 0,94 g Portion Diisopropylamin wurde in 10 ml wasserfreiem THF gelöst, und die Lösung wurde mit 4,5 ml 1,47 M Butyllithium/Hexan-Lösung bei -20°C vermischt, 10 Minuten gerührt und dann auf -78°C gekühlt. Eine 20 ml Portion wasserfreie THF-Lösung, enthaltend 2 g 4-(4-Benzyl-3-oxopiperazin-1-yl)-2-trifluormethylbenzonnitril, synthetisiert in Referenzbeispiel 1-15, wurde hinzugegeben, und die Mischung wurde 20 Minuten gerührt und dann mit 0,67 ml Ethyliodid vermischt. Nach Aufwärmen auf -10°C wurde die Reaktionslösung in gesättigte wässrige Ammoniumchloridlösung gegossen und mit Ethylacetat extrahiert, die organische Schicht wurde gewaschen und getrocknet, und dann wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck verdampft. Der Rückstand wurde durch Kieselgelsäulenchromatographie gereinigt und 1,5 g der Titelverbindung wurden aus hexan-Ethylacetat (1:1, V/V)-Eluat als weiße schaumige Substanz erhalten.

[0066] Verbindungen der Referenzbeispiele 5-2 und 5-3 wurden auf die gleiche Weise wie in Referenzbeispiel 5-1 beschrieben synthetisiert.

Referenzbeispiel 6-1

4-(4-Benzyl-2-ethylpiperazin-1-yl)-2-trifluormethylbenzonnitril

[0067] Bei 0°C wurden 5 ml 1 M Boran-THF-Lösung zu 30 ml wasserfreier THF-Lösung, enthaltend 1,47 g 4-(4-Benzyl-2-ethyl-3-oxopiperazin-1-yl)-2-trifluormethylbenzonnitril, synthetisiert in Referenzbeispiel 5-1, gegeben, und die Mischung wurde 4 Stunden gerührt. Nach Zugabe von 10 ml Methanol und 38 ml 1 N Salzsäure zur Mischung unter Rühren wurde die Reaktionslösung unter reduziertem Druck verdampft, der resultierende Rückstand wurde mit gesättigter wässriger Natriumbicarbonatlösung neutralisiert und mit Ethylacetat extrahiert, die organische Schicht wurde gewaschen und getrocknet, und dann wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck verdampft. Der Rückstand wurde durch Kieselgelsäulenchromatographie gereinigt, 0,67 g der Titelverbindung wurden aus Hexan-Ethylacetat (5:1, V/V)-Eluat als gelbe ölige Substanz erhalten.

[0068] Verbindungen der Referenzbeispiele 6-2 und 6-3 wurden auf die gleiche Weise wie in Referenzbeispiel 6-1 beschrieben synthetisiert.

Referenzbeispiel 7-1

4-(2-Ethylpiperazin-1-yl)-2-trifluormethylbenzonnitril

[0069] Eine 0,65 g Portion 4-(4-Benzyl-2-ethylpiperazin-1-yl)-2-trifluormethylbenzonnitril, synthetisiert in Referenzbeispiel 6-1 und 65 mg 10% Palladium-Kohlenstoff wurden in Methanol bei Raumtemperatur 6 Stunden lang bei Atmosphärendruck in einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Die unlösliche Materie wurde durch Filtration durch Celite entfernt, das Filtrat wurde reduziertem Druck eingeeengt, der resultierende Rückstand wurde durch Kieselgelsäulenchromatographie gereinigt, und 0,46 g der Titelverbindung wurden aus Chloroform-Methanol-29% wässrigem Ammoniak (10:1:0,1, V/V/V)-Eluat als gelbe ölige Substanz erhalten.

[0070] Verbindungen der Referenzbeispiele 7-2 und 7-3 wurden auf die gleiche Weise wie in Referenzbeispiel 7-1 synthetisiert.

[0071] Strukturen und physikalische Daten der Verbindungen von Referenzbeispiel 5-1 bis Referenzbeispiel 7-3 sind in Tabelle 5 gezeigt.

Referenzbeispiel 8

trans-4-(2,5-Dimethylpiperazin-1-yl)phthalonitril

[0072] Eine 1,52 g Portion 4-Hydroxyphthalonitril wurde in 30,0 ml Acetonitril gelöst, mit 2,1 ml Triethylamin vermischt und bei -10°C gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 1,8 ml wasserfreier Trifluormethansulfonsäure vermischt, 30 Minuten bei 0°C gerührt und dann auf Raumtemperatur erwärmt, mit 15 ml DMF vermischt und 2 Stunden gerührt. Nach Verdampfen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck wurde der Rückstand mit Ethylacetat vermischt und mit gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat gewaschen, und dann wurde die organische Schicht über Natriumsulfat getrocknet. Nach Verdampfen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck wurde der Rückstand in 20 ml Acetonitril gelöst und mit 2,30 g 2,5-trans-Methylpiperazin vermischt, und die Mischung wurde unter Rückfluss 2 Stunden erwärmt und dann über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Verdampfen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck wurde der Rückstand mit 100 ml Ethylacetat vermischt, mit gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und dann über Natriumsulfat getrocknet. Die Titelverbindung wurde durch Verdampfen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck erhalten.

Referenzbeispiel 9-1

1-[2-(4-Cyano-3-trifluormethylanilino)-1,1-dimethylethyl]-3-(4-fluorphenyl)harnstoff

[0073] 4-(2-Amino-2-methylpropylamino)-2-trifluormethylbenzonnitril wurde in 60 ml Dichlormethan gelöst, 0,49 ml 4-Fluorphenylisocyanat wurde zur Lösung getropft und dann wurde die Mischung 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die so ausgefällten Kristalle wurden durch Filtration gesammelt, mit Dichlormethan gewaschen und dann getrocknet zum Erhalt von 1,30 g der Titelverbindung.

[0074] Die folgende Verbindung des Referenzbeispiels 9-2 wurde auf die gleiche Weise wie in Referenzbeispiel 9-1 beschrieben synthetisiert.

Beispiel 9-1

1-[4-(4-Cyano-3-trifluormethylanilino)butyl]-3-(4-fluorphenyl)harnstoff

Referenzbeispiel 10

Benzyl-3-methylpiperazin-1-carboxylat

[0075] Eine 4 g Portion 2-Methylpiperazin wurde in 40 ml Dichlormethan gelöst und 1,71 g Benzylchlorformiat wurden dazu bei -78°C getropft. Nach 1 Stunde Rühren wurde die Mischung durch Zugabe von Wasser gewaschen und getrocknet und dann wurde das Lösungsmittel verdampft zum Erhalt von 2,0 g der Titelverbindung.

Referenzbeispiel 11-1

(2S,5R)-4-(2,5-Dimethylpiperazin-1-yl)-2-trifluormethylbenzonitril

[0076] Eine 10 g Portion (+/-)-trans-4-(2,5-Dimethylpiperazin-1-yl)-2-trifluormethylbenzonitril wurde in 10 ml Ethanol-Wasser-Lösungsmittelmischung gelöst und unter Verwendung von 6,6 g (-)-Dibenzoyl-L-weinsäure [(-)-DIBETA] wurde wiederholt fraktioniert umkristallisiert, wodurch ein Salz erhalten wurde. Dieses Salz wurde zu 5 N wässrigem Natriumhydroxid gegeben, die so abgetrennte ölige Substanz wurde mit Ethylacetat extrahiert und dann wurde das Lösungsmittel verdampft zum Erhalt von 2 g der Titelverbindung.

Referenzbeispiel 11-2

[0077] Unter Verwendung von (+)-Dibenzoyl-D-weinsäure wurde (2R,5S)-trans-4-(2,5-Dimethylpiperazin-1-yl)-2-trifluormethylbenzonitril durch das gleiche Verfahren des Referenzbeispiels 11-1 erhalten.

Referenzbeispiel 12-1

(3S,6R)-1-Benzyl-3,6-dimethylpiperazin-2,5-dion

[0078] Eine 0,98 g Portion N-tert-Butoxycarbonyl-L-alanin wurde zu 50 ml auf 0°C gekühlte Dichlormethanlösung, enthaltend 1,07 g DCC, gegeben, und die Mischung wurde 5 Minuten gerührt. Diese Lösung wurde mit 10 ml Dichlormethanlösung, enthaltend 1,0 g N-Benzyl-D-alaninmethylester vermischt und 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Weißer Niederschlag wurde durch Filtration abgetrennt und mit Diethylether gewaschen, und dann wurde das Filtrat eingeeengt. Der Rückstand wurde unter reduziertem Druck getrocknet, in 30 ml Dichlormethan gelöst, auf 0°C gekühlt, mit 5 ml Trifluoressigsäure vermischt und bei Raumtemperatur 3 Stunden gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat neutralisiert, mit Chloroform extrahiert, über wasserfreiem Mangesiumsulfat getrocknet, filtriert und dann eingeeengt. Der Rückstand wurde einer Kieselgelsäulenchromatographie unterworfen und mit n-Hexan-Ethylacetat (1:5, V/V) gereinigt zum Erhalt von 1,0 g der Titelverbindung als farblose ölige Substanz.

Referenzbeispiel 12-2

(2R,5S)-1-Benzyl-2,5-dimethylpiperazin

[0079] In einer Argonatmosphäre wurden 0,57 g Lithiumaluminiumhydrid bei 0°C zu 30 ml THF-Lösung, enthaltend 1,0 g (3S,6R)-1-Benzyl-3,6-dimethylpiperazin-2,5-dion gegeben, und die Mischung wurde über Nacht unter Erwärmen unter Rückfluss gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf 0°C gekühlt, 1,0 ml Wasser wurden zugetropft und 1,0 ml 10%iges wässriges Natriumhydroxid wurde dazugetropft, und dann wurde die Mischung weiter mit 1,0 ml Wasser vermischt und 30 Minuten gerührt. Der Niederschlag wurde durch Filtration abgetrennt und mit Ethylacetat gewaschen, und das Filtrat wurde mit 10 wässrigem Kaliumcarbonat und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und dann eingeeengt. Der Rückstand wurde einer Kieselgelsäulenchromatographie unterworfen und mit Chloroform-Methanol-28% wässrigem Ammoniak (25:1:0,1, V/V/V) eluiert zum Erhalt von 0,75 g der Titelverbindung als gelbe ölige Substanz.

Referenzbeispiel 12-3

(2S,5R)-4-(4-Benzyl-2,5-dimethylpiperazin-1-yl)-2-trifluormethylbenzonitril

[0080] Eine 15 ml Portion Pyridinlösung, enthaltend 0,63 g (2R,5S)-1-Benzyl-2,5-dimethylpiperazin wurde mit 0,7 g 4-Fluor-2-trifluormethylbenzonitril vermischt und 2 Tage über 90°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt und der Rückstand wurde durch Kieselgelsäulenchromatographie gereinigt zum Erhalt der Titelverbindung aus n-Hexan-Ethylacetat (9:2, V/V) als weißen Feststoff.

Referenzbeispiel 12-4

(2S,5R)-4-(2,5-Dimethylpiperazin-1-yl)-2-trifluormethylbenzonitril

[0081] Eine 0,92 ml Portion eines 1-Chlorethylchlorformiat wurde zu 20 ml Dichlorethanlösung, enthaltend 0,31 g (2S,5R)-4-(4-Benzyl-2,5-dimethylpiperazin-1-yl)-2-trifluormethylbenzonitril gegeben und die Mischung

wurde 2 Tage unter Erwärmen unter Rückfluss gerührt. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt, mit 20 ml Methanol vermischt und dann 1 Tag unter Erwärmen zum Rückfluss gerührt. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt und der Rückstand wurde einer Kieselgelsäulenchromatographie unterworfen und mit Chloroform-Methanol (9:1, V/V) gereinigt zum Erhalt von 0,19 g der Titelverbindung als gelbes Öl.

[0082] Spezifische Rotation dieser Verbindung und ihre Retentionszeit in einer optisch aktiven HPLC-Säule (CHIRALCEL OD-H, Daicel Chemical Industries) stimmt mit denjenigen der unter Verwendung des (-)-DIBETA des Referenzbeispiels 11-1 abgetrennten Verbindung überein.

Referenzbeispiel 13

6-Trifluormethylnicotinsäure

[0083] Eine 2,9 g Portion 5-Cyano-2-trifluormethylpyridin und 30 ml konzentrierter Salzsäure wurden 13 Stunden bei 90°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde spontan auf Raumtemperatur gekühlt, mit Wasser vermischt und dann auf pH 2 bis 3 mit 28% wässrigem Ammoniak eingestellt. Die so ausgefällten Kristalle wurden durch Filtration gesammelt und dann mit Wasser gewaschen zum Erhalt von 2,22 g der Titelverbindung.

Referenzbeispiel 14

2-Methoxycarbonylisonicotinsäure

[0084] Eine 1,7 ml Portion konzentrierter Schwefelsäure wurde zu 50 ml Methanollösung, enthaltend 5,0 g Pyridin-2,4-dicarbonensäure gegeben, und die Mischung wurde 1 Stunde und 10 Minuten zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wurde dies in Eiswasser gegossen und 3 Stunden bei 5°C gerührt, und der so ausgefallene weiße Feststoff wurde durch Filtration gesammelt. Eine 5,7 g Portion dieses Produkts wurde in 100 ml Methanol unter Rühren gelöst, und die Lösung wurde abgekühlt und dann bei Raumtemperatur gerührt. Durch Sammeln des so ausgefällten weißen Feststoffs durch Filtration wurden 2,5 g Titelverbindung erhalten.

Referenzbeispiel 15

3-Cyano-6-cyclopropyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-carbonsäureethylester

[0085] Unter Rühren bei Raumtemperatur wurden 19,2 g 2-Cyanoacetamid zu 300 ml Ethanollösung, enthaltend 41,9 g 2,4-Dioxocyclopropanbuttersäureethylester gegeben. Nach vollständigem Auflösen des Reagenz durch Aufwärmen auf 65°C wurden 7,4 ml Piperazin zur Lösung getropft. Eine Stunde später wurde dies auf Raumtemperatur gekühlt und weitere 15 Stunden und 30 Minuten gerührt. Die so ausgefällten Kristalle wurden durch Filtration gesammelt und dann mit Diethylether gewaschen zum Erhalt von 24,1 g der Titelverbindung. Diese Verbindung wurde in der anschließenden Reaktion ohne weitere Reinigung verwendet.

Referenzbeispiel 16

2-Cyclopropyl-6-methoxyisonicotinsäuremethylester

[0086] Eine 100 ml Portion konzentrierte Salzsäure, enthaltend 12,0 g 3-Cyano-6-cyclopropyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-carbonsäureethylester wurde 5 Stunden und 40 Minuten zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wurde Lösungsmittel verdampft zum Erhalt von 15,0 g roher Carbonsäure. Eine 13,9 g Portion dieser Verbindung wurde in 250 ml Benzol suspendiert, 7,7 ml Methyljodid und 19,9 g Silbercarbonat wurden in dieser Reihenfolge zur Suspension unter Rühren bei Raumtemperatur gegeben, und die Mischung wurde auf 50°C erwärmt. Nach 74 Stunden wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur gekühlt und durch Celite filtriert, und dann wurde das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde durch Kieselgelsäulenchromatographie gereinigt, und 957 mg der Titelverbindung wurden aus Ethylacetat-Hexan (1:6, V/V)-Eluat erhalten.

Referenzbeispiel 17

4-Amino-2-brompyridin

[0087] Zu 450 ml 67% wässriger Ethanollösung wurden 8,78 g 2-Brom-4-nitropyridin-N-oxid, 11,2 g Eisenpulver und 1,2 g Ammoniumchlorid in dieser Reihenfolge gegeben, und dann wurde die Mischung ca. 30 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Die unlösliche Materie wurde durch Filtration entfernt, das so erhaltene Filtrat wurde

unter reduziertem Druck verdampft, und dann wurde der so gebildete Rückstand mit einer ausreichenden Menge gesättigtem wässrigen Natriumbicarbonat vermischt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und unter reduziertem Druck verdampft, und dann wurde das so gebildete Rohprodukt durch Kieselgelsäulenchromatographie gereinigt zum Erhalt von 4,4 g der Titelverbindung aus Chloroform-Methanol-28% wässrigem Ammonium (200:9:1, V/V/V)-Eluat als leicht orangefarbene Kristalle.

Referenzbeispiel 18

4-Amino-2-(t-butoxycarbonylamino)pyrimidin

[0088] Eine 5,52 g Portion 2,4-Diaminopyrimidin wurde zu 150 ml t-Butanol gegeben und durch Erwärmen auf ca. 60°C gelöst, und die Lösung wurde auf Raumtemperatur gekühlt, mit 12,38 g DIBOC vermischt und dann bei Raumtemperatur ca. 3 Tage gerührt. Die Reaktionsmischung wurde unter reduziertem Druck verdampft und das so gebildete Rohprodukt wurde durch Kieselgelsäulenchromatographie gereinigt zum Erhalt von 7,02 g der Titelverbindung als Chloroform-Methanol-28% wässrigem Ammoniak (200:9:1, V/V/V)-Eluat als weiße Kristalle.

Referenzbeispiel 19

2-Cyano-4-pyridylcarbaminsäure-t-butylester

[0089] Unter Rühren bei Raumtemperatur wurden 1,8 ml Triethylamin und 2,8 ml DPPA in dieser Reihenfolge zu 100 ml t-Butanol-Lösung, enthaltend 1,5 g 2-Cyanoisonicotinsäure gegeben, und die Mischung 4 Stunden und 25 Minuten zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur gekühlt, mit Wasser vermischt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wurde mit gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, und dann wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck verdampft. Der Rückstand wurde durch Kieselgelsäulenchromatographie gereinigt, und 1,34 g der Titelverbindung wurden aus Ethylacetat-Hexan (1:2, V/V)-Eluat erhalten.

Referenzbeispiel 20

2-Acetyl-4-pyridylcarbaminsäure-t-butylester

[0090] Während Rühren und unter Eiskühlung wurden 7,2 ml Methylmagnesiumbromid-3 M Diethylether-Lösung zu 30 ml THF-Lösung, enthaltend 1,58 g 2-Cyano-4-pyridylcarbaminsäure-t-butylester gegeben. Dies wurde auf Raumtemperatur gekühlt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wurde mit gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, und dann das Lösungsmittel unter reduziertem Druck verdampft. Der Rückstand wurde durch Kieselgelsäulenchromatographie gereinigt zum Erhalt der Titelverbindung (1,16 g) aus Ethylacetat-Hexan (1:2, V/V)-Eluat.

Referenzbeispiel 21

5-Aminomethyl-2-methoxypyridin

[0091] Eine 1,00 g Portion 5-Cyano-2-methoxypyridin wurde in 30 ml Ethanol und 10 ml 28% wässriger Ammoniak gelöst, mit 1 g Raney-Nickel vermischt und dann 4 Stunden bei Raumtemperatur bei Atmosphärendruck in einem Wasserstoffstrom gerührt. Nach Filtration durch Celite wurde das Lösungsmittel zum Erhalt von 962 mg der Titelverbindung verdampft.

Referenzbeispiel 22

2-(1-Imidazolyl)pyridin-N-oxid

[0092] Eine 0,76 g Portion Imidazol wurden zu 7 ml N,N-Dimethylformamid gegeben und mit 0,2 g 90% Lithiumhydrid unter Eiskühlung vermischt und dann wurde die Mischung 40 Minuten gerührt. Anschließend wurden 2,17 g 2-Brompyridin-N-oxid-Hydrochlorid allmählich dazugegeben, die Mischung wurde bei Raumtemperatur ca. 1 Stunde gerührt und ferner ca. 1 Stunde auf 80°C erwärmt, und dann wurde das Lösungsmittel verdampft und die so erhaltene Mischung wurde einer Kieselgelsäulenchromatographie unterworfen und mit Chloroform-Methanol-28% wässrigem Ammoniak (10:0,9:0,1, V/V/V) eluiert zum Erhalt von 1,21 g der Titelverbin-

ung als hellgelbe Kristalle.

Referenzbeispiel 23

2-(1-Imidazolyl)-4-nitropyridin-N-oxid

[0093] Eine 3,22 g Portion 2-(1-Imidazolyl)pyridin-N-oxid wurde zu 7,6 g konzentrierter Schwefelsäure gegeben, eine Lösungsmittelmischung aus 5,2 g rauchender Salpetersäure und 2,6 g konzentrierter Schwefelsäure wurde allmählich dazugetropft, und dann wurde die Mischung ca. 2,5 Stunden auf 130°C erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde spontan abgekühlt, in 150 g eisgekühltes Wasser gegossen, mit Kaliumcarbonat neutralisiert und dann mit 300 ml Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wurde getrocknet und eingeeengt, und die so erhaltene Mischung wurde einer Kieselgelsäulenchromatographie unterworfen und mit Chloroform-Methanol-28% wässrigem Ammoniak (200:0,9:0,1, V/V/V) eluiert zum Erhalt von 0,12 g Titelverbindung als gelbe Kristalle.

Referenzbeispiel 24

4-Amino-2-(1-imidazolyl)pyridin

[0094] Eine 0,12 g Portion 2-(1-Imidazolyl)-4-nitropyridin-N-oxid wurden in 14 ml 70% wässriger Ethanollösung suspendiert, 0,32 g Eisenpulver und 20 mg Ammoniumchlorid wurden in dieser Reihenfolge zur Suspension gegeben und dann wurde die Mischung ca. 20 Minuten auf 100°C erwärmt. Dann wurde unlösliche Materie sofort durch Filtration entfernt, und das resultierende Filtrat wurde unter reduziertem Druck verdampft zum Erhalt von 0,1 g der Titelverbindung.

Referenzbeispiel 25

2-Aminomethyl-6-chlorpyridin

[0095] Eine 3,3 g Portion Raney-Nickel wurde in 30 ml Ethanol suspendiert und die Suspension wurde mit 1,42 g 2-Cyano-6-chlorpyridin und 10 ml 28% wässrigem Ammoniak vermischt und 4 Stunden in einem Wasserstoffstrom bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde durch Celite filtriert und das Filtrat eingeeengt zum Erhalt von 1,38 g der Titelverbindung als Mischung.

Referenzbeispiel 26

Methyl-2-morpholinisonicotinat

[0096] Eine 5,0 g Portion 2-Chlorisonicotinsäure und 6,91 g Morpholin wurden in 16 ml Isopropanol suspendiert und 27 Stunden bei 150°C in einem verschlossenen Rohr (tube) gerührt. Das Lösungsmittel wurde verdampft und dann wurde der Rückstand mit 70 ml Methanol und 5 ml konzentrierter Schwefelsäure vermischt und unter Rückfluss 6,5 Stunden erwärmt. Das Lösungsmittel wurde verdampft und der Rückstand in Chloroform gelöst und mit gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat gewaschen. Nach Verdampfen des Lösungsmittels wurde die resultierende Mischung einer Kieselgelsäulenchromatographie unterworfen und mit Hexan-Ethylacetat (4:1, V/V) eluiert zum Erhalt von 4,42 g Kristallen der Titelverbindung.

Referenzbeispiel 27

2-Isopropylisonicotinsäure

[0097] Eine 7,5 ml Portion 8 N wässriges Kaliumhydroxid wurde zu 50 ml Ethanollösung, enthaltend 2,7 g 4-Cyano-2-isopropylpyridin gegeben, und die Mischung wurde 12 Stunden unter Rückfluss erwärmt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung mit Wasser und Diethylether vermischt und die wässrige Schicht wurde abgetrennt. Die wässrige Schicht wurde auf einen sauren pH von 3 unter Verwendung von 4 N Salzsäure eingestellt und dann mit Natriumchlorid gesättigt. Dies wurde mit einer Lösungsmittelmischung aus Ethylacetat-Isopropanol (5:1, V/V) extrahiert und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, und dann wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck verdampft zum Erhalt von 3,1 g der Titelverbindung.

Referenzbeispiel 28

2-(2,2,2-Trifluorethoxy)isonicotinsäure

[0098] Eine Mischung, bestehend aus 7,5 g 2-Chlorisonicotinsäure, 16 Kalium-tert-butoxid und 100 ml 2,2,2-Trifluorethanol wurde bei 170°C für 5 Tage in einem verschlossenen Rohr gerührt. Nach Verdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit Wasser und 4 N Salzsäure vermischt und mit Chloroform extrahiert. Das Lösungsmittel wurde mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und dann eingeeengt, und die so gebildeten Kristalle wurden mit Hexan gewaschen zum Erhalt von 7,7 g der Titelverbindung.

Referenzbeispiel 29

6-Methylaminonicotinsäure

[0099] Eine 20 ml Pyridinlösung von 10 g 6-chlornicotinsäure und 27 ml 40 wässrige Methylaminlösung wurden 24 Stunden auf 150°C in einem verschlossenen Rohr erwärmt. Nach spontanem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde dies mit Wasser vermischt und auf pH 3 mit 1 N wässriger Salzsäure eingestellt. Die ausgefällten Kristalle wurden durch Filtration gesammelt zum Erhalt von 5,82 g der Titelverbindung als grünlich-weiße Kristalle.

Referenzbeispiel 30

Synthese von 6-Acetylmethylaminonicotinsäure

[0100] Eine 1,5 g Portion 6-Methylaminonicotinsäure in 20 ml Essigsäureanhydrid wurde 1,5 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach Verdampfen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck wurde der Rückstand mit gesättigter wässriger Natriumbicarbonat gelöst, und die wässrige Schicht wurde mit Ethylacetat gewaschen und dann auf pH 3 unter Verwendung von konzentrierter Salzsäure eingestellt. Dann wurde die wässrige Schicht mit Chloroform extrahiert, die organische Schicht wurde gewaschen und getrocknet und dann wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck verdampft unter Erhalt von 280 mg der Titelverbindung als weiße Kristalle.

Referenzbeispiel 31-1

Methyl-2-isopropoxyisonicotinat

[0101] Eine Mischung aus 5 g 6-Chlornicotinsäure, 6,5 g Natriumisopropoxid und 100 ml Isopropanol wurde 4 Tage in einem verschlossenen Rohr bei 150°C gerührt. Nach Verdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit 200 ml Methanol und 5 ml konzentrierter Schwefelsäure vermischt und 15 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach Einengen der Lösung wurde der Rückstand mit Chloroform vermischt und mit gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat gewaschen. Nach Verdampfen des Lösungsmittels wurde die resultierende Mischung einer Kieselgelsäulenchromatographie unterworfen und mit Hexan-Ethylacetat (10:1, V/V) eluiert zum Erhalt von 2,5 g Kristallen der Titelverbindung.

[0102] Die Verbindung des Referenzbeispiels 31-2 wurde auf die gleiche Weise wie in Referenzbeispiel 31-1 synthetisiert: Methyl-2-(2-morpholinoethoxy)isonicotinat

Referenzbeispiel 32-1

trans-4-(2,5-Dimethylpiperazin-1-yl)-2-methoxybenzotrifluorid

[0103] eine 1,35 g Portion Kalium-tert-butoxid und 0,48 ml Methanol wurden zu 5 ml THF gegeben, und die Mischung wurde 30 Minuten gerührt. Anschließend wurde dies mit 934 mg trans-4-(2,5-Dimethylpiperazin-1-yl)-2-fluorbenzotrifluorid, synthetisiert in Referenzbeispiel 1-4, vermischt und 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Dies wurde mit gesättigter Kochsalzlösung vermischt und mit Ethylacetat extrahiert, die organische Schicht wurde mit Wasser gewaschen, und dann wurde das Lösungsmittel verdampft und die resultierende Mischung einer Kieselgelsäulenchromatographie unterworfen und mit Ethylacetat-Methanol-28% wässrigem Ammoniak (9:1:0,1, V/V/V) eluiert zum Erhalt von 900 mg der Titelverbindung.

[0104] Verbindungen der Referenzbeispiele 32-2 und 32-3 wurden auf die gleiche Weise wie in Referenzbei-

spiel 32-1 synthetisiert.

Referenzbeispiel 32-2

trans-4-(2,5-Dimethylpiperazin-1-yl)-2-(2-methoxyethoxy)benzotrifluorid

Referenzbeispiel 32-3

trans-4-(2,5-dimethylpiperazin-1-yl)-2-(2-morpholinoethoxy)benzotrifluorid

[0105] Physikalische Daten der Verbindungen der Referenzbeispiele 8 bis 32 sind in Tabelle 6 gezeigt.

[0106] Strukturen und physikalische Daten der Verbindungen der Referenzbeispiele sind in den folgenden Tabellen gezeigt.

[0107] In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, dass jedes Symbol in den Tabellen das folgende bedeutet:

Ref. Nr.: Referenzbeispiel Nr.

Daten: physikalische Daten

NMR: Kernmagnetisches Resonanzspektrum

(gemessen in DMSO-d₆, TMS wurde als interner Standard verwendet, falls nicht anders angegeben)

MS: Massenspektrometriedaten

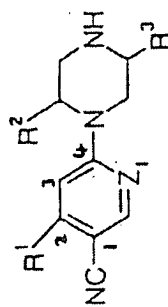
Me: Methyl

Et: Ethyl

Ph: Phenyl

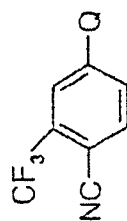
Bemerkungen: Konfiguration der Verbindungen mit R² und R³ (der Fall ohne besondere Beschreibung weist auf ein Racemat oder eine Verbindung ohne Stereoisomer hin), oder zeigen ein Salz einer Verbindung, die das Salz bildete.

Tabelle 1



Ref. Nr.	Daten			Bemerkungen	
	R ¹	Z ₁	R ² R ³		
1-1	2-CF ₃	CH	Me	NMR(CDCl ₃) δ: 1,20(6H,d,J=7), 2,72(1H,dd,J=5,13), 3,02-3,16 (1H,m), 3,26-3,49(3H,m), 3,70-3,82 (1H,m), 4,01-4,14 (1H,m), 6,96(1H,dd,J=2,9), 7,1(1H,d,J=2), 7,62(1H,d,J=9)	trans
1-2	2-CF ₃	CH	H	NMR: δ: 2,41(1H,br), 2,78-2,83(4H,m), 3,33-3,38(4H,m), 7,21(1H,dd,J=2,7), 7,27(1H,d,J=2), 7,81(1H,d,J=7)	trans
1-3	H	CH	Me	NMR(CDCl ₃) δ: 1,11(3H,d,J=6), 1,16(3H,d,J=7), 2,69(1H,dd,J=6,13), 2,90(1H,dd,J=6,12), 3,17-3,31(3H,m), 3,49-3,59(1H,m), 7,49-7,54(2H,m), 7,65-7,72(2H,m)	trans
1-4	2-F	CH	Me	NMR(CDCl ₃) δ: 1,20(6H,d,J=6), 2,70(1H,dd,J=5,13), 3,03-3,12(1H,m), 3,24-3,36(3H,m), 3,65-3,76(1H,m), 6,54 (1H,dd,J=2,13), 6,62(1H,dd,J=2,9), 7,39(1H,dd,J=8,9)	trans
1-5	2-Cl	CH	Me	NMR(CDCl ₃) δ: 1,17-1,21(6H,m), 2,66-2,72(1H,m), 3,02-3,07(1H,m), 3,23-3,34(3H,m), 3,66-3,71(1H,m), 6,72-6,76(1H,m), 6,87(1H,d,J=2), 7,45(1H,d,J=9)	trans
1-6	2-Br	CH	Me	NMR(CDCl ₃) δ: 1,18(3H,d,J=6), 1,19(3H,d,J=7), 2,69(1H,dd,J=5,13), 2,99-3,08(1H,m), 3,23-3,35(3H,m), 3,61-3,74(1H,m), 6,79(1H,dd,J=2,9), 7,05(1H,d,J=2), 7,45(1H,d,J=9)	trans
1-7	2-Me	CH	Me	NMR: δ: 1,06(6H,d,J=6), 2,37(3H,s), 2,46-2,53(1H,m), 3,05-3,21(4H,m), 3,70-3,81(1H,m), 5,75-6,81(1H,m), 6,83-6,87(1H,m), 7,47(1H,d,J=8)	trans
1-8	3-F	CH	Me	NMR(CDCl ₃) δ: 0,96(3H,d,J=6), 1,07(3H,d,J=7), 2,40(1H,dd,J=10,11), 2,72(1H,dd,J=10,12), 3,01-3,22(4H,m), 7,12-7,17 (1H,m), 7,32(1H,dd,J=2,11), 7,38-7,41(1H,m)	trans
1-9	3-CF ₃	CH	Me	NMR(CDCl ₃) δ: 0,75(3H,d,J=6), 1,02(3H,d,J=6), 2,24-2,31(1H,m), 2,73(1H,dd,J=11,12), 2,91(1H,dd,J=3,11), 2,98-3,09(3H,m), 7,52(1H,d,J=8), 7,81-7,83(1H,m), 7,95-7,97(1H,m)	trans
1-10	2-CF ₃	CH	H	NMR: δ: 1,03(3H,d,J=6), 2,37-2,47 (1H,m), 2,63-2,84 (3H,m), 2,91-2,99 (1H,m), 3,80-3,92(2H,m), 7,21(1H,dd,J=2,9), 7,25-7,29(1H,m), 7,79(1H,d,J=9)	
1-11	H	N	Me	NMR(CDCl ₃) δ: 1,19(3H,d,J=7), 1,27(3H,d,J=7), 1,56(1H,br), 2,68(1H,dd,J=3,13), 3,28-3,41(5H,m), 3,90-3,97(1H,m), 4,33-4,41(1H,m), 6,53(1H,d,J=9), 7,50(1H,dd,J=2,9), 8,02(1H,br), 8,39(1H,d,J=2)	trans

Tabelle 2



Ref. Nr.	O	Daten	Bemerkungen
1-12		NMR: δ : 1,69-1,77(2H,m), 2,29(1H,br), 2,61-2,66(2H,m), 2,82-2,87(2H,m), 3,55-3,60(2H,m), 3,62-3,68(2H,m), 7,00-7,05(2H,m), 7,74(1H,d,J=8)	
1-13		NMR: δ : 1,06(6H,s), 1,51(2H,br), 3,02 (2H,d,J=6), 6,90-6,97(1H,m), 7,04-7,11 (1H,m), 7,15(1H,br), 7,68(1H,d,J=9)	
1-14		NMR: δ : 1,36(2H,br), 1,38-1,47(2H,m), 1,52-1,62 (2H,m), 2,53-2,60(2H,m), 3,09-3,18(2H,m), 6,80-6,84 (1H,m), 7,01(1H,br), 7,26-7,34(1H,m), 7,70(1H,d, J=9)	
1-15		NMR: δ : 3,37-3,44(2H,m), 3,69-3,76 (2H,m), 4,17(2H,s), 4,62(2H,s), 7,20(1H,dd,J=2,9), 7,25-7,39(6H,m), 7,86(1H,d,J=9)	
1-16		NMR: δ : 1,03 (6H, d, J=6), 2,24-2,39 (2H, m), 2,67-2,82 (2H, m), 3,83-3,93 (2H, m), 7,27-7,31 (1H, m), 7,80 (1H, d, J=9)	cis

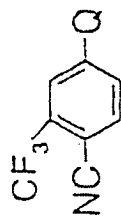
Tabelle 3

Ref. Nr.	Struktur	Daten	Bemerkungen
1-17		NMR(CDCI3) δ : 1,20-1,25 (6H, m), 2,74 (1H, dd, J=4, J=13), 3,18 (1H, dd, J=4, J=12), 3,29-3,43 (3H, m), 3,76-3,87 (1H, m), 6,93 (1H, dd, J=3, J=9), 7,14 (1H, d, J=3), 8,02 (1H, d, J=9)	trans

Tabelle 4

Ref. Nr.	Daten
2	NMR: δ : 0,92(3H,d,J=6), 1,39(9H,s), 2,13-2,35(1H,m), 2,43-2,55(2H,m), 2,74-2,83(1H,m), 3,65-3,78(2H,m)
3	NMR: δ : 1,05(3H,d,J=7), 1,42(9H,s), 2,93-3,25(3H,m), 3,68-3,81(2H,m), 3,84-3,99(1H,br), 4,23-4,36(1H,br), 7,15-7,21(1H,m), 7,22-7,27(1H,m), 7,83-7,87(1H,m)
4	NMR: δ : 1,12(3H,d,J=6), 2,30-2,50(1H,br), 2,60-2,70(1H,m), 2,78-2,88(2H,m), 2,93-3,03(2H,m), 3,50-3,65(1H,m), 4,12-4,21(1H,m), 7,14-7,19(1H,m), 7,22(1H,d,J=2), 7,81(1H,d,J=9)

Tabelle 5



Ref. Nr.	Daten
5-1	NMR: δ : 0,95(3H,t,J=7), 1,88-1,98(2H,m), 3,33-3,39(1H,m), 3,41-3,50(1H,m), 3,52-3,62(1H,m), 3,93(1H,d,J=5,13), 4,50(1H,d,J=15), 4,56(1H,t,J=7), 4,67(1H,d,J=15), 7,19-7,28(5H,m), 7,29-7,38(2H,m), 7,81(1H,d,J=8)
5-2	NMR: δ : 0,97(3H,d,J=6), 1,07(3H,d,J=6), 2,19-2,33(1H,m), 3,43-3,50(2H,m), 3,59-3,69(1H,m), 3,76-3,86(1H,m), 4,36(1H,d,J=7), 4,43(1H,d,J=15), 4,71(1H,d,J=15), 7,21-7,28(5H,m), 7,28-7,38(2H,m), 7,81(1H,d,J=8)
5-3	NMR: δ : 1,52(6H,s), 3,34-3,39(2H,m), 3,55-3,61(2H,m), 4,59(2H,s), 7,24-7,41(5H,m), 7,46-7,52(2H,m), 7,94(1H,d,J=8)
6-1	NMR: δ : 0,72(3H,t,J=7), 1,41-1,56(1H,m), 1,77-1,90(1H,m), 2,04-2,16(2H,m), 2,82(1H,d,J=11), 2,86-2,95(1H,m), 3,14(1H,d,J=3,13), 3,40(1H,d,J=13), 3,60(1H,d,J=13), 3,74-3,83(1H,m), 3,99-4,07(1H,m), 7,13-7,18(1H,m), 7,20-7,22(1H,m), 7,23-7,31(1H,m), 7,32-7,36(4H,m), 7,79(1H,d,J=9)
6-2	NMR: δ : 0,66(3H,d,J=7), 0,81(3H,d,J=7), 1,93-2,00(1H,m), 2,01-2,11(1H,m), 2,50-2,61(1H,m), 2,82-2,94(2H,m), 3,17-3,28(1H,m), 3,35(1H,d,J=13), 3,57(1H,d,J=13), 3,77-3,91(2H,m), 7,15-7,22(2H,m), 7,24-7,30(1H,m), 7,30-7,35(4H,m), 7,73(1H,d,J=9)

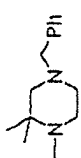
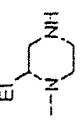
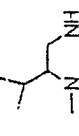
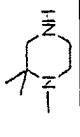
Ref. Nr.	O	Daten
6-3		NMR: δ : 1,17(6H,s),2,30(2H,s),2,49-2,54(2H,m),3,26-3,31(2H,m),3,51(2H,s),7,23-7,35(5H,m),7,46-7,51(2H,m),7,95(1H,d,J=9)
7-1		NMR: δ : 0,83(3H,t,J=7),1,41-1,56(1H,m),1,75-1,92(1H,m),2,37-2,50(1H,br),2,57-2,76(2H,m),2,90-3,05(3H,m),3,60-3,69(1H,m),3,84-3,93(1H,m),7,12-7,21(2H,m),7,77(1H,d,J=9)
7-2		NMR: δ : 0,68(3H,d,J=7),0,97(3H,d,J=7),2,26-2,41(1H,br),2,52-2,66(3H,m),2,84-2,92(1H,m),3,00-3,14(2H,m),3,63-3,77(2H,m),7,12-7,19(2H,m),7,71(1H,d,J=9)
7-3		NMR: δ : 1,16(6H,s),2,61(2H,s),2,80-2,86(2H,m),3,12-3,19(2H,m),3,25-3,39(1H,br),7,42-7,47(2H,m),7,92(1H,d,J=9)

Tabelle 6

Ref. Nr.	Daten
8	NMR(CDCI ₃) δ : 1,20-1,24(6H,m),2,72(1H,dd,J=4,13),3,11-3,19(1H,m),3,29-3,40(3H,m),3,72-3,82(1H,m),6,99(1H,dd,J=3,9),7,09(1H,d,J=3),7,56(1H,d,J=9)
9-1	NMR: δ : 1,28(6H,s),3,46-3,57(2H,m),6,93-6,97(1H,m),7,04(2H,dd,J=9,9),7,16-7,25(2H,m),7,31-7,37(1H,m),7,64(1H,d,J=8),8,32(1H,br)
9-2	NMR: δ : 1,47-1,64(4H,m),3,09-3,19(4H,m),6,15-6,21(1H,m),6,81-6,86(1H,m),7,01(1H,br),7,04(2H,dd,J=9,9),7,24-7,29(1H,m),7,36-7,42(2H,m),7,69(1H,d,J=8),8,51(1H,br)
10	NMR(CDCI ₃) δ : 1,05(3H,d,J=6),1,51(1H,br),2,47(1H,br),2,65-3,02(4H,m),4,03(1H,br),5,08-5,18(2H,m),7,24-7,38(5H,m)
11-1	MS(FAB) 284 [M+H] ⁺ ; [α] _D ²⁵ =+100,6 (c=1,018, EtOH)
11-2	MS(FAB) 284 [M+H] ⁺ ; [α] _D ²⁵ =-97,04 (c=1,014, EtOH)
12-1	NMR(CDCI ₃): 1,42(3H,d,J=7),1,54(3H,d,J=7),3,86(1H,q,J=7),4,09(1H,d,J=15),4,14(1H,q,J=7),5,17(1H,d,J=15),6,98(1H,br s),7,22-7,36(5H,m); [α] _D ²⁵ =-17,15 (c=1,0, CHCl ₃)
12-2	NMR(CDCI ₃): 0,94(3H,d,J=6),1,14(3H,d,J=6),1,49(1H,br s),1,63(1H,dd,J=10,11),2,17-2,20(1H,m),2,60-2,70(2H,m),2,74-2,83(1H,m),2,91(1H,dd,J=3,12),3,09(1H,d,J=14),4,10(1H,d,J=14),7,22-7,32(5H,m); [α] _D ²⁵ =-133,5 (c=1,0, CHCl ₃)
12-3	NMR(CDCI ₃): 1,08(3H,d,J=7),1,24(3H,d,J=7),2,46(1H,dd,J=2,6),2,89(1H,dd,J=4,12),3,15(1H,m),3,37(1H,d,J=12),3,40(1H,dd,J=3,12),3,57(1H,d,J=14),3,67(1H,d,J=14),4,00(1H,m),6,89(1H,dd,J=3,9),7,06(1H,d,J=9),7,29-7,39(5H,m),7,58(1H,d,J=9)
13	NMR: 8,03-8,09(1H,m),8,51-8,58(1H,m),9,20-9,24(1H,m),13,91(1H,br s)

Ref. Nr.	Daten
14	NMR: 3,92 (3H, s), 8,06 (1H, dd, J=2, 5), 8,30-8,40 (1H, m), 8,92 (1H, dd, J=1, 5)
15	MS (FAB) m/z: 233 [(M+H)+]
16	NMR (CDCl ₃): 0,90-1,11 (4H, m), 1,95-2,07 (1H, m), 3,89 (3H, s), 3,92 (3H, s), 7,01 (1H, d, J=1), 7,29 (1H, d, J=1)
17	NMR: 6,36 (2H, br s), 6,44 (1H, dd, J=2, 6), 6,63 (1H, d, J=2), 7,74 (1H, d, J=6)
18	NMR: 1,43 (9H, s), 6,07 (1H, d, J=6), 6,69 (2H, br s), 7,06 (1H, d, J=6), 9,20 (1H, s)
19	NMR: 1,50 (9H, s), 7,66 (1H, d, J=3), 7,91-7,96 (1H, m), 8,47-8,56 (1H, m), 10,24-10,33 (1H, m)
20	NMR (CDCl ₃): 1,54 (9H, s), 2,71 (3H, s), 6,85-6,98 (1H, m), 7,75-7,82 (2H, m), 8,49-8,55 (1H, m)
21	NMR (CDCl ₃): 1,30-1,55 (2H, m), 3,84 (1H, br s), 3,93 (3H, s), 6,78 (1H, d, J=8), 7,53-7,62 (1H, m), 8,05-8,11 (1H, m)
22	MS (FAB) m/z 162 [(M+H)+]
23	MS (FAB) m/z 207 [(M+H)+]
24	MS (FAB) m/z 161 [(M+H)+]
25	MS (EI) m/z 142 [M+]
26	MS (FAB) m/z 223 [(M+H)+]
27	NMR: 1,26 (6H, d, J=7), 3,06-3,30 (1H, m), 7,63 (1H, dd, J=2, 5), 7,68-7,71 (1H, m), 8,68 (1H, dd, J=1, 5), 13,6 (1H, br s)
28	NMR (CDCl ₃): 4,80 (2H, q, J=9), 7,46-7,51 (1H, m), 7,56 (1H, dd, J=1, 5), 8,26 (1H, dd, J=1, 6)
29	MS (FAB) m/z 153 [(M+H)+]
30	MS (FAB) m/z 195 [(M+H)+]
31-1	MS (FAB) m/z 196 [(M+H)+]
31-2	MS (FAB) m/z 267 [(M+H)+]
32-1	NMR (CDCl ₃) δ: 1,12 (3H, d, J=6), 1,17 (3H, d, J=7), 1,54 (1H, br), 2,69 (1H, dd, J=6, 13), 2,88 (1H, dd, J=6, 12), 3,15-3,34 (3H, m), 3,48-3,57 (1H, m), 3,90 (3H, s), 6,41 (1H, d, J=2), 6,52 (1H, dd, J=2, 8), 7,39 (1H, d, J=8)
32-2	MS (FAB) m/z 290 [(M+H)+]
32-3	MS (FAB) m/z 345 [(M+H)+]

Beispiel 1-1

trans-4-(4-Cyano-3-trifluormethylphenyl)-4'-fluor-2,5-dimethylpiperazin-1-carboxanilid

[0108] Eine 300 mg Portion von trans-4-(2,5-Dimethylpiperazin-1-yl)-2-trifluormethylbenzonnitril, synthetisiert

in Referenzbeispiel 1-1, wurde in 10 ml Dichlormethan gelöst, 0,13 ml p-Fluorbenzocyanat wurde zur Lösung unter Eiskühlung getropft, und die Mischung 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser gewaschen, das Lösungsmittel wurde verdampft und dann wurde der resultierende Rückstand durch Kieselgelsäulenchromatographie gereinigt zum Erhalt von 390 mg der Titelverbindung aus Chloroform-Methanol (99:1, V/V)-Eluat als farbloses Öl. Anschließend wurde dies aus Aceton-Diisopropylether kristallisiert zum Erhalt von 165 mg farbloser Kristalle.

[0109] Verbindungen der Beispiele 1-2 bis 1-56 wurden auf die gleiche Weise wie in Beispiel 1-1 beschrieben synthetisiert.

Beispiel 2-1

trans-4-(4-Cyano-3-trifluormethylphenyl)-2,5-dimethyl-N-(2-thienyl)piperazin-1-carboxamid

[0110] Eine 0,32 ml Portion von 2-Thionylchlorid wurde in 10 ml Acetonitril gelöst, wozu nacheinander 0,49 ml Triethylamin und dann 290 mg Natriumazid unter Eiskühlung gegeben wurden, und die Mischung wurde bei Raumtemperatur 3 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in Eiswasser gegossen und mit Diethylether extrahiert. Die organische Schicht wurde mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Durch Verdampfen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck wurden hellbraune Kristalle erhalten.

[0111] Die so erhaltenen Kristalle wurden in 10 ml Toluol gelöst und 3 Stunden bei 100°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde spontan abgekühlt, mit 10 ml Acetonitril und dann mit 450 mg trans-4-(2,5-Dimethylpiperazin-1-yl)-2-trifluormethylbenzonnitril, synthetisiert in Referenzbeispiel 1-1, vermischt, und die Mischung wurde 20 Minuten gerührt. Nach Verdampfen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck wurde der Rückstand in Ethylacetat gelöst, mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung, Wasser und gesättigter Kochsalzlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und dann über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck verdampft und der Rückstand wurde durch Kieselgelsäulenchromatographie gereinigt zum Erhalt von 504 mg der leicht gelben Titelverbindung aus Ethylacetat-Hexan (1:1, V/V)-Eluat.

[0112] Verbindungen der Beispiele 2-2 bis 2-10 wurden auf die gleiche Weise wie in Beispiel 2-1 beschrieben synthetisiert.

Beispiel 3-1

trans-4-(4-Cyano-3-trifluormethylphenyl)-2,5-dimethyl-N-phenethylpiperazin-1-carboxamid

[0113] Eine 5 ml Portion Acetonitril, 0,17 ml Triethylamin und 0,26 ml DPPA wurden zu 180 mg Hydrocinnaminsäure gegeben und 1,5 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde spontan gekühlt, mit 280 mg trans-4-(2,5-Dimethylpiperazin-1-yl)-2-trifluormethylbenzonnitril, synthetisiert in Referenzbeispiel 1-1, vermischt, und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck verdampft und der Rückstand wurde durch Kieselgelsäulenchromatographie gereinigt zum Erhalt von 204 mg der Titelverbindung aus Ethylacetat-Chloroform (2:1, V/V)-Eluat als farbloses Öl.

[0114] Verbindungen der Beispiele 3-2 bis 3-4 wurden auf die gleiche Weise wie in Beispiel 3-1 beschrieben synthetisiert.

Beispiel 4

trans-2',4'-Dibrom-4-(4-cyano-3-fluorphenyl)-2,5-dimethylpiperazin-1-carboxanilid

[0115] Eine 300 mg Portion 2,4-Dibromanilin wurde in 10 ml THF gelöst, und die Lösung wurde mit 153 mg Triphosgen unter Eiskühlung vermischt und dann 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde dazu 5 ml THF-Lösung, enthaltend 427 mg trans-4-(2,5-Dimethylpiperazin-1-yl)-2-fluorbenzonnitril, synthetisiert in Referenzbeispiel 1-1, und 460 mg Triethylamin gegeben, und die Mischung wurde eine weitere Stunde gerührt. Nach Verdampfen des Lösungsmittels wurde der so erhaltene Rückstand in Ethylacetat gelöst, mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und gesättigter Kochsalzlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und dann über Natriumsulfat getrocknet. Nach Verdampfen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck wurde der Rückstand durch Kieselgelsäulenchromatographie gereinigt unter Erhalt von 390 mg der Titelverbindung aus Chloroform-Hexan (1:1, V/V)-Eluat als hellgelbes Produkt.

Beispiel 5-1

trans-4-(4-Cyano-3-trifluormethylphenyl)-2,5-dimethyl-N-(1-methyl-1-phenylethyl)piperazin-1-carboxamid

[0116] Eine 532 mg Portion DIBOC wurde in 10 ml Acetonitril gelöst, 3 ml Acetonitril, enthaltend 124 mg DMAP und 235 mg Cumylamin, wurden zu der Lösung getropft, und dann wurde die Mischung bei Raumtemperatur 10 Minuten gerührt. Anschließend wurde dies mit 300 mg trans-4-(2,5-Dimethylpiperazin-1-yl)-2-trifluormethylbenzonitril, synthetisiert in Referenzbeispiel 1-1, vermischt und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck verdampft und der so erhaltene Rückstand wurde in Ethylacetat gelöst, mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und gesättigter Kochsalzlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und dann über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck verdampft und der Rückstand durch Kieselgelsäulenchromatographie gereinigt zum Erhalt von 475 mg der Titelverbindung aus Ethylacetat-Hexan (1:1, V/V)-Eluat.

[0117] Verbindungen der Beispiele 5-2 und 5-3 wurden in der gleichen Weise wie in Beispiel 5-1 beschrieben synthetisiert.

Beispiel 6-1

(2R,5S)-N-(2-Brom-4-pyridyl)-4-(4-cyano-3-trifluormethylphenyl)-2,5-dimethylpiperazin-1-carboxamid

[0118] Eine 1,66 g Portion 4-Amino-2-brompyridin wurde in 1,4 ml Pyridin gelöst, mit 2,0 g Phenylchlorformiat vermischt und 4 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde dies mit 2 g (2S,5R)-4-(2,5-Dimethylpiperazin-1-yl)-2-trifluormethylbenzonitril, synthetisiert in Referenzbeispiel 11-1, vermischt und 1 Stunde 30 Minuten auf 100°C erwärmt. Nach Verdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Ethylacetat gelöst, mit Wasser und dann mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Verdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand der Kieselgelsäulenchromatographie unterworfen und mit Chloroform-Methanol (30:1, V/V) eluiert, und die resultierende Fraktion wurde aus Ethylacetat-Hexan kristallisiert unter Erhalt von 2,7 g der Titelverbindung.

NMR: 1,10 (3H, d, J = 6), 1,20 (3H, d, J = 6), 3,35-3,52 (2H, m), 3,68-3,80 (1H, m), 3,82-3,96 (1H, m), 4,28-4,60 (2H, m), 7,22-7,35 (2H, m), 7,50-7,58 (1H, m), 7,80-7,90 (2H, m), 8,14 (1H, d, J = 5), 9,19 (1H, s)

[0119] Verbindungen der Beispiele 6-2 bis 6-16 wurden auf die gleiche Weise wie in Beispiel 6-1 beschrieben synthetisiert.

Beispiel 6-13

(2R,5S)-4-(4-Cyano-3-trifluormethylphenyl)-N-(6-methoxy-3-pyridyl)-2,5-dimethylpiperazin-1-carboxamid

NMR: 1,11 (3H, d, J = 7), 1,18 (3H, d, J = 7), 3,30-3,45 (2H, m), 3,70-3,76 (1H, m), 3,80 (3H, s), 3,84-3,90 (1H, m), 4,36-4,45 (2H, m), 6,75 (1H, d, J = 9), 7,24-7,33 (2H, m), 7,27 (1H, dd, J = 3,9), 7,85 (1H, d, J = 9), 8,19 (1H, d, J = 3), 8,56 (1H, s)

Beispiel 7-1

(2R,5S)-4-(4-Cyano-3-trifluormethylphenyl)-N-[(6-methoxy-3-pyridyl)methyl]-2,5-dimethylpiperazin-1-carboxamid

[0120] Unter Eiskühlung wurden 10 ml Dichlormethanolösung, enthaltend 700 mg (2S,5R)-trans-4-(2,5-Dimethylpiperazin-1-yl)-2-trifluormethylbenzonitril und 274 mg Triethylamin zu 10 ml Dichlormethanolösung, enthaltend 252 mg Triphosgen, gegeben und 1 Stunde gerührt. Dazu wurden 10 ml Dichlormethanolösung, enthaltend 409 mg 5-Aminomethyl-2-methoxypyridin, synthetisiert in Referenzbeispiel, und 274 g Triethylamin getropft, und die Mischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde verdampft, der so erhaltene Rückstand wurde mit Wasser vermischt, mit Ethylacetat extrahiert und getrocknet, und dann wurde das Lösungsmittel verdampft. Der resultierende Rückstand wurde einer Kieselgelsäulenchromatographie unterworfen und mit Chloroform-Methanol (50:1, V/V) eluiert zum Erhalt von 1,02 g der Titelverbindung.

[0121] Verbindungen der Beispiele 7-2 bis 7-11 wurden auf die gleiche Weise synthetisiert.

Beispiel 8-1

3-(4-Cyano-3-trifluormethylphenyl)-N-(4-fluorphenyl)-5,5-dimethyl-1-imidazolidincarboxamid

[0122] Eine 1,0 g Portion 1-[2-(4-Cyano-3-trifluormethylanilino)-1,1-dimethylethyl]-3-(4-fluorphenyl)harnstoff, synthetisiert in Referenzbeispiel 9-1, wurde in 10 ml Essigsäure gelöst, und die Lösung wurde mit 0,4 ml Formalin vermischt und 2 Stunden auf 50°C erwärmt. Das Lösungsmittel wurde verdampft, der resultierende Rückstand durch Kieselgelsäulenchromatographie gereinigt, und die aus Chloroform-Methanol (30:1, V/V)-Eluat erhaltene Verbindung wurde mit Diisopropylether gewaschen zum Erhalt von 751 mg der Titelverbindung.

[0123] Die Verbindung des Beispiels 8-2 wurde auf die gleiche Weise wie in Beispiel 8-1 beschrieben synthetisiert.

Beispiel 9

trans-4-(4-Cyano-3-trifluormethylphenyl)-N-(4-fluorphenyl)-2,5-dimethylpiperazin-1-sulfonamid

[0124] Eine 1,21 g Portion trans-4-(2,5-Dimethylpiperazin-1-yl)-2-trifluormethylbenzonnitril, synthetisiert in Referenzbeispiel 1-1, und 2,05 g Sulfamid wurden 1,5 Stunden in 15 ml Pyridin zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde dies mit 4,05 ml 4-Fluoranilin vermischt und wieder 4 Stunden zum Rückfluss erwärmt. Nach Verdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand durch Kieselgelsäulenchromatographie gereinigt zum Erhalt von 701 mg der Titelverbindung aus Toluol-Ethylacetat-Eluat.

Beispiel 10

trans-4'-Amino-4-(4-cyano-3-trifluormethylphenyl)-2,5-dimethylpiperazin-1-carboxanilid

[0125] Eine 450 mg Portion trans-4-(4-Cyano-3-trifluormethylphenyl)-2,5-dimethyl-4'-nitropiperazin-1-carboxanilid, synthetisiert in Beispiel 1-4, wurde in 8 ml Methanol gelöst, und die Lösung wurde mit 4 ml Wasser, 280 mg Eisenpulver und 30 mg Ammoniumchlorid vermischt und 5 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wurde wieder mit 280 mg Eisenpulver und 30 mg Ammoniumchlorid vermischt und weitere 2 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wurde durch Celite filtriert, und das Lösungsmittel im Filtrat unter reduziertem Druck verdampft. Der Rückstand wurde in Ethylacetat gelöst, mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und dann über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck verdampft, und der Rückstand wurde durch Kieselgelsäulenchromatographie (Methanol-Chloroform) gereinigt zum Erhalt von 260 mg der Titelverbindung als farblose Kristalle.

Beispiel 11

trans-4'-Acetamino-4-(4-cyano-3-trifluormethylphenyl)-2,5-dimethylpiperazin-1-carboxanilid

[0126] Eine 300 mg Portion trans-4'-amino-4-(4-cyano-3-trifluormethylphenyl)-2,5-dimethylpiperazin-1-carboxanilid, synthetisiert in Beispiel 10, und 88 mg Essigsäureanhydrid wurden in 10 ml Dichlorethan gelöst und 10 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Verdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Ethylacetat gelöst, mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und dann über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck verdampft, und der Rückstand wurde aus Ethylacetat-Hexan kristallisiert zum Erhalt von 195 mg der Titelverbindung als farblose Kristalle.

Beispiel 12-1

(2R,5S)-4-[[4-(4-Cyano-3-trifluormethylphenyl)-2,5-dimethylpiperazin-1-carbonyl]amino]pyridin-2-carbonsäure

[0127] Eine 40 ml Portion 1 N wässrige Natriumhydroxidlösung wurde zu 40 ml THF-Lösung, enthaltend 3,36 g Ethyl(2R,5S)-4-[[4-(4-cyano-3-trifluormethylphenyl)-2,5-dimethylpiperazin-1-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxylat, synthetisiert in Beispiel 18-3, getropft und die Mischung wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Dies wurde auf pH 2 bis 3 durch Zugabe von 4 N Salzsäure unter Eiskühlung eingestellt, und der so gebildete Niederschlag wurde durch Filtration gesammelt, mit gereinigtem Wasser gewaschen und dann unter reduziertem Druck bei 70°C getrocknet zum Erhalt von 2,80 g der Titelverbindung.

[0128] Verbindungen der Beispiele 12-2 und 12-3 wurden auf die gleiche Weise synthetisiert.

Beispiel 13-1

(2R,5S)-4-(4-Cyano-3-trifluormethylphenyl)-2,5-dimethyl-N-(2-methylcarbamoyl-4-pyridyl)piperazin-1-carboxamid

[0129] Unter Eiskühlung wurden 332 mg HOBT und 519 mg WSC in dieser Reihenfolge zu einer Suspension von 1,10 g (2R,5S)-4-[[4-(4-Cyano-3-trifluormethylphenyl)-2,5-dimethylpiperazin-1-carbonyl]amino]pyridin-2-carbonsäure, synthetisiert in Beispiel 12-1, in 30 ml DMF gegeben, und dann wurde die Mischung auf Raumtemperatur erwärmt und 1,5 Stunden gerührt. Dies wurde wieder eisgekühlt, 10 ml 40% wässriges Methylamin wurden in einer Portion zugegeben und dann wurde die Mischung über Nacht gerührt. Dies wurde mit gereinigtem Wasser vermischt und mit Ethylacetat extrahiert, und die so erhaltene organische Schicht wurde zweimal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und dann eingeeengt. Der Rückstand wurde einer Kieselgelsäulenchromatographie unterworfen zum Erhalt von 674 mg der Titelverbindung aus Methanol-Ethylacetat (1:9, V/V)-Eluat.

NMR: 1,10 (3H, d, J = 6), 1,21 (3H, d, J = 6), 2,81 (3H, d, J = 5), 3,40 (1H, dd, J = 4,13), 3,46 (1H, br d, J = 11), 3,75 (1H, dd, J = 2,13), 3,96 (1H, br d, J = 14), 4,33-4,43 (1H, m), 4,49-4,60 (1H, m), 7,27 (1H, dd, J = 2,9), 7,31 (1H, d, J = 2), 7,83 (1H, dd, J = 2,5), 7,85 (1H, d, J = 9), 8,17 (1H, d, J = 2), 8,38 (1H, d, J = 5), 8,69 (1H, dd, J = 5), 9,23 (1H, s)

[0130] Verbindungen der Beispiele 13-2 bis 13-4 wurden auf die gleiche Weise synthetisiert.

Beispiel 14

trans-4-(4-Cyano-3-trifluormethylphenyl)-2,5-dimethyl-4'-(methylamino)sulfonylpiperazin-1-carboxanilid

[0131] Eine 200 mg Portion 4-Chlorsulfonylphenylisocyanat wurde in 20 ml Dichlormethan gelöst, 5 ml Dichlormethan, enthaltend 400 mg trans-4-(2,5-Dimethylpiperazin-1-yl)-2-trifluormethylbenzonnitril, synthetisiert in Referenzbeispiel 1-1, wurde zu der Lösung bei -78°C getropft, und die Mischung wurde bei der gleichen Temperatur 1 Stunde gerührt. Anschließend wurde dies mit 400 mg 40% Methylaminmethanollösung vermischt und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde verdampft und der Rückstand in Ethylacetat gelöst, mit verdünnter Salzsäure, gesättigter Natriumbicarbonatlösung und gesättigter Kochsalzlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und dann über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde reduziertem Druck verdampft und der Rückstand wurde durch Kieselgelsäulenchromatographie gereinigt zum Erhalt von 340 mg der Titelverbindung aus Ethylacetat-Hexan (1:1, V/V)-Eluat.

Beispiel 15-1

trans-4-(4-Cyano-3-trifluormethylphenyl)-4'-fluor-N,2,5-trimethylpiperazin-1-carboxanilid

[0132] Eine 69 mg Portion 60% Natriumhydrid wurde in 6 ml DMF suspendiert, 660 mg trans-4-(4-Cyano-3-trifluormethylphenyl)-4'-fluor-2,5-dimethylpiperazin-1-carboxanilid, synthetisiert in Beispiel 1-1, wurde zu der Suspension unter Eiskühlung gegeben, und dann wurde die Mischung 10 Minuten bei 50°C gerührt. Die Reaktionslösung wurde eisgekühlt, 0,11 ml Methyljodid wurde dazugetropft, und dann wurde die Mischung bei Raumtemperatur 2 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser vermischt, mit Ethylacetat extrahiert, mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck verdampft und der Rückstand wurde durch Kieselgelsäulenchromatographie gereinigt zum Erhalt von 620 mg der Titelverbindung aus Ethylacetat-Hexan-Eluat.

[0133] Verbindungen der Beispiele 15-2 und 15-3 wurden auf die gleiche Weise wie in Beispiel 15-1 beschrieben synthetisiert. In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, dass Essigsäureanhydrid anstelle von Methyljodid im Fall von Beispiel 15-2 verwendet wurde.

Beispiel 16-1

4-[trans-2,5-Dimethyl-4-(1-oxo-1 λ 4-thiomorpholin-4-carbonyl)piperazin-1-yl]-2-trifluormethylbenzonnitril

[0134] Eine 270 mg Portion 4-[2,5-Dimethyl-4-(thiomorpholin-4-carbonyl)piperazin-1-yl]-2-trifluormethylbenzonnitril, synthetisiert in Beispiel 7-6, wurde in 7 ml Dichlormethan gelöst, und die Lösung wurde mit 110 mg

Natriumbicarbonat und 155 mg m-Chlorperbenzoesäure (MCPBA) bei -78°C vermischt und bei der gleichen Temperatur 6 Stunden gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Chloroform vermischt, mit 1 N wässrigem Natriumhydroxid und gesättigter Kochsalzlösung gemischt und dann über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck verdampft und der Rückstand wurde durch Kieselgelsäulenchromatographie gereinigt zum Erhalt von 232 mg der Titelverbindung aus Methanol-Chloroform (1:50, V/V)-Eluat.

[0135] Verbindungen der Beispiele 16-2 bis 16-5 wurden auf die gleiche Weise wie in Beispiel 16-1 beschrieben synthetisiert. In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, dass die Menge des MCPBA gegebenenfalls abhängig vom Oxidationszustand des Produkts geändert wurde.

Beispiel 17

4-[4-Benzyloxycarbonyl-2-methyl-1-piperazinyl]-2-trifluormethylbenzonitril

[0136] Eine 1,01 g Portion Benzyl-3-methylpiperazin-1-carboxylat, synthetisiert in Referenzbeispiel 10, 814 mg 4-Fluor-2-trifluormethylbenzonitril und 2,38 g Kaliumcarbonat wurden zu 20 ml DMF gegeben und 20 Stunden bei 100°C gerührt. Dies wurde mit Wasser gemischt, mit Ethylacetat extrahiert und getrocknet, und dann wurde das Lösungsmittel verdampft. Der resultierende Rückstand wurde durch Kieselgelsäulenchromatographie gereinigt zum Erhalt von 440 mg der Titelverbindung aus Ethylacetat-Hexan (3:1, V/V)-Eluat.

Beispiel 18-1

(2R,5S)-trans-4-(4-Cyano-3-trifluormethylphenyl)-N-(2-chlor-4-pyridyl)-2,5-dimethylpiperazin-1-carboxamid

[0137] eine 3,4 g Portion 2-Chlorisonicotinsäure wurde in 50 ml Acetonitril suspendiert, und die Suspension wurde mit 2,64 ml Oxalylchlorid und 3 Tropfen DMF vermischt und 40 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dies wurde dann mit 2,81 g Natriumazid und 9,03 ml Triethylamin gemischt und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Wasser vermischt und mit Ether extrahiert, und dann wurde das Lösungsmittel verdampft zum Erhalt von rohem Säureazid. Dies wurde in 30 ml Toluol gelöst und die Mischung wurde 45 Minuten am Rückfluss erhitzt. Zur Reaktionsmischung wurden 2 g (2S,5R)-4-(2,5-Dimethylpiperazin-1-yl)-2-trifluormethylbenzonitril, synthetisiert in Referenzbeispiel 11-1, bei Raumtemperatur gegeben und die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 30 Minuten gerührt. Nach Verdampfen des Lösungsmittels wurde die resultierende Mischung einer Kieselgelsäulenchromatographie unterworfen und mit Chloroform-Methanol (50:1, V/V) eluiert zum Erhalt von 3,44 g der Titelverbindung. Anschließend wurde dies aus Ethylacetat-Hexan kristallisiert zum Erhalt von 2,51 g Kristallen der Titelverbindung.

NMR: 1,10 (3H, d, J = 6), 1,20 (3H, d, J = 6), 3,36-3,51 (2H, m), 3,71-3,78 (1H, m), 3,86-3,93 (1H, m), 4,31-4,43 (1H, m), 4,46-4,56 (1H, m), 7,21-7,35 (2H, m), 7,45-7,55 (1H, m), 7,69 (1H, d, J = 2), 7,86 (1H, d, J = 9), 8,17 (1H, d, J = 6), 9,22 (1H, s)

[0138] Im Folgenden wurde die Synthese der Verbindungen der Beispiele 18-2 bis 18-30 auf die gleiche Weise wie in Beispiel 18-1 beschrieben unter Verwendung von racemischen oder entsprechend optisch aktiven trans-4-(2,5-Dimethylpiperazin-1-yl)-2-trifluormethylbenzonitril, trans-2-Chlor-4-(2,5-dimethylpiperazin-1-yl)benzonitril, 4-(Piperazin-1-yl)-2-trifluormethylbenzonitril oder trans-4-(2,5-Dimethylpiperazin-1-yl)-2-(2-morpholinoethoxy)benzonitril durchgeführt. Manche der Verbindungen wurden als Hydrochlorid auf die übliche Weise isoliert.

Beispiel 18-2

(2R,5S)-4-(4-Cyano-3-trifluormethylphenyl)-2,5-dimethyl-N-(4-pyridyl)piperazin-1-carboxamidmonohydrochlorid

NMR: 1,11 (3H, d, J = 7), 1,23 (3H, d, J = 7), 3,15-3,90 (3H, m), 3,93-4,29 (1H, m), 4,30-4,50 (1H, m), 4,52-4,85 (1H, m), 7,20-7,40 (2H, m), 7,86 (1H, d, J = 9), 8,15 (2H, d, J = 7), 8,59 (2H, d, J = 7), 10,78 (1H, s), 14,87 (1H, br s)

Beispiel 18-4

(2R,5S)-4-(4-Cyano-3-trifluormethylphenyl)-2,5-dimethyl-N-(6-trifluormethyl-3-pyridyl)piperazin-1-carboxamid

NMR: 1,12 (3H, d, J = 6), 1,22 (3H, d, J = 7), 3,35-3,55 (2H, m), 3,72-3,79 (1H, m), 3,87-3,98 (1H, m), 4,32-4,59

(2H, m), 7,24-7,34 (2H, m), 7,80 (1H, d, J = 9), 7,86 (1H, d, J = 7), 8,15-8,22 (1H, m), 8,86 (1H, d, J = 2), 9,17 (1H, s)

Beispiel 19-5

(2R,5S)-4-(4-Cyano-3-trifluormethylphenyl)-N-(6-fluor-3-pyridyl)-2,5-dimethylpiperazin-1-carboxamid

NMR: 1,11 (3H, d, J = 6), 1,20 (3H, d, J = 7), 3,39 (1H, dd, J = 4,13), 3,44 (1H, dd, J = 3,14), 3,75 (1H, dd, J = 1,13), 3,89 (1H, br d, J = 14), 4,30-4,42 (1H, m), 4,45-4,55 (1H, m), 7,09 (1H, dd, J = 2,9), 7,27 (1H, dd, J = 2,9), 7,31 (1H, d, J = 2), 7,85 (1H, d, J = 9), 8,05 (1H, ddd, J = 3, 8, 9), 8,29 (1H, dd, J = 1,2), 8,83 (1H, s)

Beispiel 18-7

(2R,5S)-N-(6-Cyano-3-pyridyl)-4-(4-cyano-3-trifluormethylphenyl)-2,5-dimethylpiperazin-1-carboxamid

NMR: 1,11 (3H, d, J = 7), 1,22 (3H, d, J = 6), 3,36-3,54 (2H, m), 3,68-3,82 (1H, m), 3,84-3,98 (1H, m), 4,31-4,45 (1H, m), 4,46-4,60 (1H, m), 7,20-7,36 (2H, m), 7,86 (1H, d, J = 9), 7,91 (1H, d, J = 9), 8,15 (1H, dd, J = 2,9), 8,85 (1H, d, J = 2), 9,26 (1H, s)

Beispiel 18-8

(2R,5S)-4-(4-Cyano-3-trifluormethylphenyl)-N-(2-fluor-4-pyridyl)-2,5-dimethylpiperazin-1-carboxamid

[0139] NMR: 1,09 (3H, d, J = 7), 1,20 (3H, d, J = 7), 3,35-3,52 (2H, m), 3,68-3,82 (1H, m), 3,89 (1H, d, J = 13), 4,30-4,44 (1H, m), 4,45-4,57 (1H, m), 7,22-7,35 (3H, m), 7,40 (1H, d, J = 6), 7,86 (1H, d, J = 9), 8,00 (1H, d, J = 6), 9,29 (1H, s)

Beispiel 18-9

(2R,5S)-4-(4-Cyano-3-trifluormethylphenyl)-2,5-dimethyl-N-(2-trifluormethyl-4-pyridyl)piperazin-1-carboxamid

NMR: 1,10 (3H, d, J = 6), 1,21 (3H, d, J = 6), 3,40 (1H, dd, J = 6, 14), 3,47 (1H, br d, J = 12), 3,76 (1H, br d, J = 12), 3,91 (1H, d, J = 14), 4,34-4,43 (1H, m), 4,48-4,56 (1H, m), 7,29 (1H, dd, J = 2,9), 7,31 (1H, d, J = 2), 7,79 (1H, dd, J = 2, 6), 7,86 (1H, d, J = 9), 8,06 (1H, d, J = 2), 8,51 (1H, d, J = 6), 9,37 (1H, s)

Beispiel 19-1

(2R,5S)-4-(4-Cyano-3-trifluormethylphenyl)-N-(2-methoxy-6-methyl-4-pyridyl)-2,5-dimethylpiperazin-1-carboxamid

[0140] Eine 6,1 ml Portion 1 N wässriges Natriumhydroxid wurde zu 10 ml THF, enthaltend 1,20 g 2-Methoxy-6-methyl-4-pyridincarbonsäureethylester gegeben und 1 Stunde 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, und dann wurde das Reaktionslösungsmittel verdampft zum Erhalt von 2-Methoxy-6-methyl-4-pyridincarbonsäure-Natriumsalz. Anschließend wurde die Titelverbindung durch das gleiche Verfahren des Beispiel 18-1 erhalten.

NMR: 1,08 (3H, d, J = 6), 1,17 (3H, d, J = 6), 2,30 (3H, s), 3,35-3,45 (2H, m), 3,69-3,75 (1H, m), 3,78 (3H, s), 3,83-3,89 (1H, m), 4,32-4,40 (1H, m), 4,45-4,54 (1H, m), 6,82-6,85 (1H, m), 6,97-6,99 (1H, m), 7,23-7,31 (2H, m), 7,84 (1H, d, J = 9), 8,83 (1H, s)

[0141] Verbindungen der Beispiele 19-2 bis 19-6 wurden auf die gleiche Weise synthetisiert.

Beispiel 19-2

(2R,5S)-4-(4-Cyano-3-trifluormethylphenyl)-N-(2-ethyl-6-methoxy-4-pyridyl)-2,5-dimethylpiperazin-1-carboxamid

NMR: 0,80-0,93 (4H, m), 1,84-1,95 (1H, m), 3,73 (3H, s), 6,78 (1H, d, J = 2), 7,03 (1H, d, J = 2), 7,21-7,33 (2H, m), 7,85 (1H, d, J = 9), 8,82 (1H, s)

Beispiel 20

(2R,5S)-N-(2-Acetyl-4-pyridyl)-4-(4-cyano-3-trifluormethylphenyl)-2,5-dimethylpiperazin-1-carboxamid

[0142] 12,5 ml Trifluoressigsäure wurden zu 12,5 ml Chloroformlösung, enthaltend 1,41 g 2-Acetyl-4-pyridinylcarbaminsäure-t-butylester unter Rühren und Eiskühlung gegeben. Die Mischung wurde sofort auf Raumtemperatur erwärmt und 2 Stunden und 40 Minuten gerührt. Das Lösungsmittel wurde reduziertem Druck verdampft zum Erhalt eines rohen Amins. Diese Verbindung wurde in 25 ml Pyridin gelöst, und die Lösung wurde 0,83 ml Phenylchlorformiat unter Rühren und Eiskühlen vermischt und dann sofort auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 8 Stunden und 30 Minuten wurde dies mit 10 ml Pyridinlösung, enthaltend 1,4 g (2S,5R)-4-(2,5-Dimethylpiperazin-1-yl)-2-trifluormethylbenzotrinitril gemischt und 1 Stunde unter Rückfluss erhitzt. Die auf Raumtemperatur abgekühlte Reaktionsmischung wurde mit Wasser gemischt und mit Chloroform extrahiert. Die organische Schicht wurde mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, und dann wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck verdampft. Der Rückstand wurde durch Kieselgelsäulenchromatographie gereinigt unter Erhalt von 1,03 g der Titelverbindung aus Methanol-Chloroform (1:99, V/V)-Eluat.

NMR: 1,10 (3H, d, J = 7), 1,20 (3H, d, J = 7), 2,61 (3H, s), 3,34-3,52 (2H, m), 3,75 (1H, d, J = 14), 3,92 (1H, d, J = 14), 4,28-4,45 (1H, m), 4,46-4,62 (1H, m), 7,20-7,35 (2H, m), 7,78-7,91 (2H, m), 8,12 (1H, d, J = 2), 8,48 (1H, d, J = 6), 9,24 (1H, s)

Beispiel 21

(2R,5S)-N-(2-Aminopyrimidin-4-yl)-4-(4-cyano-3-trifluormethylphenyl)-2,5-dimethylpiperazin-1-carboxamid

[0143] Eine 15 ml Portion Trifluoressigsäure wurde zu 60 ml Dichlorethanlösung, enthaltend 2,8 g (2R,5S)-4-(4-Cyano-3-trifluormethylphenyl)-N-[2-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)amino-4-pyrimidyl]-2,5-dimethylpiperazin-1-carboxamid, synthetisiert in Beispiel 6-2, gegeben, und die Mischung wurde bei Raumtemperatur ca. 12 Stunden gerührt. Die Reaktionslösung wurde unter reduziertem Druck verdampft und der so erhaltene Rückstand wurde mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung vermischt und mit Chloroform extrahiert. Die so erhaltene organische Schicht wurde mit Wasser gewaschen und unter wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, und dann wurde das durch Verdampfen des Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt einer Kieselgelsäulenchromatographie unterworfen zum Erhalt von 1,97 g der Titelverbindung aus Chloroform-Methanol (30:1, V/V)-Eluat. Anschließend wurde dies aus Ethylacetat-Hexan kristallisiert zum Erhalt von 1,51 g der Titelverbindung als Kristalle.

NMR: 1,08 (3H, d, J = 7), 1,16 (3H, d, J = 7), 3,36-3,43 (2H, m), 3,70 (1H, dd, J = 2,13), 3,88 (1H, d, J = 13), 4,33 (1H, br s), 4,50 (1H, br s), 6,19 (2H, s), 6,99 (1H, d, J = 6), 7,23 (1H, dd, J = 2,9), 7,29 (1H, d, J = 2), 7,83 (1H, d, J = 9), 8,01 (1H, d, J = 6), 9,17 (1H, s)

Beispiel 22-1

(+/-)-trans-N-(2-Acetylamino-pyrimidin-4-yl)-4-(4-cyano-3-trifluormethylphenyl)-2,5-dimethylpiperazin-1-carboxamid

[0144] Eine 1,2 ml Portion Essigsäureanhydrid wurde zu 10 ml Pyridinlösung, enthaltend 0,51 g (+/-)-trans-N-(2-Aminopyrimidin-4-yl)-4-(4-cyano-3-trifluormethylphenyl)-2,5-dimethylpiperazin-1-carboxamid, synthetisiert auf die gleiche Weise wie beschrieben in Beispiel 21, gegeben, und die Mischung wurde bei Raumtemperatur ca. 12 Stunden gerührt und dann ca. 1 Stunde auf 70°C erwärmt. Die Reaktionslösung wurde unter reduziertem Druck verdampft und der so erhaltene Rückstand wurde mit 0,5 N wässrigem Natriumhydroxid gemischt und mit Chloroform extrahiert. Die so erhaltene organische Schicht wurde mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, und dann wurde das durch Verdampfen des Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt durch Kieselgelsäulenchromatographie abgetrennt zum Erhalt von 0,46 g der Titelverbindung aus Chloroform-Methanol-28% wässrigem Ammoniak (500:9:1, V/V/V)-Eluat. Anschließend wurde dies aus Ethylacetat-Hexanlösung kristallisiert zum Erhalt von 0,31 g weißer Kristalle.

[0145] Die Verbindung des Beispiels 22-2 wurde auf die gleiche Weise synthetisiert.

Beispiel 23-1

(+/-)-trans-N-(2-Aminopyridin-4-yl)-4-(4-cyano-3-trifluormethylphenyl)-2,5-dimethylpiperazin-1-carboxamid

[0146] Eine 50 ml Portion t-Butanolösung, enthaltend 1,38 g (+/-)-trans-4-[[4-(4-Cyano-3-trifluormethylphenyl)-2,5-dimethylpiperazin-1-carbonyl]amino]pyridin-2-carbonsäure, synthetisiert auf die gleiche Weise wie in Beispiel 12-1 beschrieben, 1,5 ml DPPA und 1,5 ml Triethylamin wurden 8 Stunden zum Rückfluss erhitzt, und dann wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck verdampft. Dies wurde mit 30 ml Trifluoressigsäure gemischt und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck verdampft und dann wurde der resultierende Rückstand mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung basisch gemacht. Anschließend wurde dies mit Ethylacetat extrahiert, die organische Schicht wurde mit gereinigtem Wasser und dann mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, und dann wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck verdampft. Der Rückstand wurde durch Kieselgelsäulenchromatographie gereinigt zum Erhalt von 0,94 g der Titelverbindung aus Chloroform-Methanol (10:1, V/V)-Eluat. Anschließend wurde dies aus Ethylacetat-Hexan kristallisiert zum Erhalt von 0,72 g der Titelverbindung als weiße Kristalle.

[0147] Die Verbindung des Beispiels 23-2 wurde auf die gleiche Weise synthetisiert.

Beispiel 24

trans-N-(6-Aminosulfonyl-3-pyridyl)-4-(4-cyano-3-trifluormethylphenyl)-2,5-dimethylpiperazin-1-carboxamid

[0148] Eine 7,3 ml Portion 1,54 M Pentanolösung tert-Butyllithium wurde zu 100 ml THF-Lösung, enthaltend 2,48 g trans-4-(4-Cyano-3-trifluormethylphenyl)-N-(6-methansulfonyl-3-pyridyl)-2,5-dimethylpiperazin-1-carboxamid bei -78°C getropft, und dann wurde die Mischung 15 Minuten bei -30°C gerührt. Nach erneutem Kühlen auf -78°C wurde dies mit 15,5 ml 1,0 M Tetrahydrofuranlösung von Tri-n-butylboran gemischt, auf Raumtemperatur über 1 Stunde erwärmt und dann 18 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Unter Eiskühlung wurde dies mit 5,91 g Natriumacetat, 50 ml Wasser und 491 mg Hydroxylamin-O-sulfonsäure gemischt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Ethylacetat extrahiert, die organische Schicht wurde mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und gesättigter Kochsalzlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet, und dann wurde das Lösungsmittel verdampft. Die so erhaltene Mischung wurde einer Kieselgelsäulenchromatographie unterworfen und mit Chloroform-Methanol (9:1, V/V) eluiert zum Erhalt von 414 mg der Titelverbindung. Anschließend wurde dies zweimal aus Ethanol kristallisiert zum Erhalt von 271 mg der Titelverbindung als Kristalle.

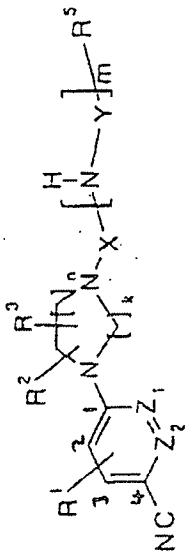
[0149] Zusätzlich zu obigen Beispielen können Verbindungen der Beispiele 25 bis 28 auch durch die in der Beschreibung offenbarten Verfahren oder durch Verwenden allgemeiner Syntheseverfahren synthetisiert werden.

[0150] Strukturen und physikalische Daten der Verbindungen der obigen Beispiele sind in den folgenden Tabellen gezeigt.

[0151] In diesem Zusammenhang wird darauf hingewiesen, dass die Symbole in den Tabellen wie in den Tabellen der Referenzbeispiele definiert sind, und die anderen Symbole haben die folgenden Bedeutungen.

Bsp.:	Beispiel Nr.
Daten:	Physikalische Daten
mp:	Schmelzpunkt °C (Umkristallisationslösungsmittel)
MS:	Massenspektrometriewerte
i-Pr:	Isopropyl
t-Bu:	t-Butyl
Ac:	Acetyl
c-Pr:	Cyclopropyl
Py:	Pyridyl
Pm:	Pyrimidinyl
Im:	Imidazolyl
Qy:	Chinolyl
Mor:	Morpholinyl
AcOEt:	Ethylacetat
EtOH:	Ethanol
(Et)2O:	Diethylether
1,2-diCl-Et:	1,2-Dichlorethan
(i-Pr)2O:	Diisopropylether
MeOH:	Methanol
i-PrOH:	Isopropanol
Hex:	Hexan

Tabelle 7



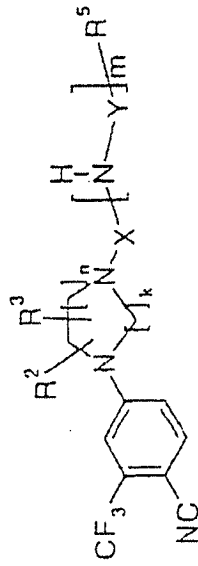
Bsp.	R ¹	Z ₁	Z ₂	R ²	R ³	k	n	X	Y	m	R ⁵ Substituent an R ⁵	Daten	Bemerkungen	
1-1	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-F	mp: 200-203 (Aceton-i-Pr2O)	trans
1-2	3-CF ₃	CH	CH	H	H	3	1	CO	-	1	Ph	4-F	mp: 179-180 (AcOEt)	trans
1-3	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-OCF ₃	MS (FAB) m/z 487 [(M+H) ⁺]	trans
1-4	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-NO ₂	MS (FAB) m/z 446 [(M-H) ⁻]	trans
1-5	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-OMe	MS (FAB) m/z 433 [(M+H) ⁺]	trans
1-6	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-CN	MS (FAB) m/z 428 [(M+H) ⁺]	trans
1-7	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-COOEt	MS (FAB) m/z 475 [(M+H) ⁺]	trans
1-8	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-Ac	MS (FAB) m/z 445 [(M+H) ⁺]	trans
1-9	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	2,4,6-triF	MS (FAB) m/z 457 [(M+H) ⁺]	trans
1-10	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-SMe	MS (FAB) m/z 449 [(M+H) ⁺]	trans
1-11	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	6-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-F	mp: 205 (AcOEt)	cis
1-12	H	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-F	MS (FAB) m/z 353 [(M+H) ⁺]	trans
1-13	2-F	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-F	MS (FAB) m/z 371 [(M+H) ⁺]	trans
1-14	3-CN	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-CN	MS (FAB) m/z 385 [(M+H) ⁺]	trans
1-15	2-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-F	MS (FAB) m/z 421 [(M+H) ⁺]	trans
1-16	3-CF ₃	CH	CH	3-Me	H	2	1	CO	-	1	Ph	4-F	mp: 197-199 (AcOEt-i-Pr2O)	
1-17	3-CF ₃	CH	CH	3-Et	H	2	1	CO	-	1	Ph	4-F	mp: 180-182 (AcOEt-i-Pr2O)	
1-18	3-CF ₃	CH	CH	3-iPr	H	2	1	CO	-	1	Ph	4-F	MS (FAB) m/z 435 [(M+H) ⁺]	
1-19	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	H	2	1	CO	-	1	Ph	2,4-dif	MS (FAB) m/z 425 [(M+H) ⁺]	
1-20	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Cyclohexyl	-	MS (FAB) m/z 409 [(M+H) ⁺]	trans
1-21	3-Cl	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	t-Bu	-	MS (FAB) m/z 349 [(M+H) ⁺]	trans
1-22	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Et	-	MS (FAB) m/z 355 [(M+H) ⁺]	trans
1-23	H	N	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-F	MS (FAB) m/z 354 [(M+H) ⁺]	trans
1-24	3-F	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-F	mp: 175-176 (AcOEt-Hex)	trans
1-25	3-Br	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	2,4-dif	mp: 179-180 (AcOEt-Hex)	trans

Bsp.	R ¹	Z ₁	Z ₂	R ²	R ³	k	n	X	Y	m	R ⁵	Substituent an R ⁵	Daten	Bemerkungen
1-26	3-OMe	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	2,4-dif	mp: 174-176 (AcOEt-Hex)	trans
1-27	3-Me	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	2,4-dif	mp: 197-198 (AcOEt)	trans
1-28	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	SO ₂	-	0	Ph	4-F	MS (FAB) m/z 442 [(M+H)+]	trans
1-29	3-CF ₃	CH	CH	3-Me	5-Me	2	1	CO	-	0	Ph	4-F	mp: 181-182 (i-Pr ₂ O)	cis
1-30	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-F	MS (FAB) m/z 437 [(M+H)+]	trans
1-31	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	CO	1	Ph	4-F	MS (FAB) m/z 449 [(M+H)+]	trans
1-32	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	0	-O-CH ₂ -Ph	-	MS (FAB) m/z 418 [(M+H)+]	trans
1-34	3-CF ₃	CH	CH	H	H	2	1	CO	-	1	Ph	4-F	mp: 214-217 (CH ₂ Cl ₂)	
1-35	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	-	MS (FAB) m/z 403 [(M+H)+]	trans
1-36	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-CF ₃	MS (FAB) m/z 471 [(M+H)+]	trans
1-37	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-Cl	MS (FAB) m/z 437 [(M+H)+]	trans
1-38	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	3-F	MS (FAB) m/z 421 [(M+H)+]	trans
1-39	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	2-F	MS (FAB) m/z 421 [(M+H)+]	trans
1-40	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	CH ₂	1	Ph	-	MS (FAB) m/z 417 [(M+H)+]	trans
1-41	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-Oph	MS (FAB) m/z 495 [(M+H)+]	trans
1-42	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-i-Pr	MS (FAB) m/z 445 [(M+H)+]	trans
1-43	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	3,4-dif	MS (FAB) m/z 439 [(M+H)+]	trans
1-44	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	2,4-dif	MS (FAB) m/z 439 [(M+H)+]	trans
1-45	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-Br	MS (FAB) m/z 481 [(M+H)+]	trans
1-46	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	3-CN	MS (FAB) m/z 428 [(M+H)+]	trans
1-47	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	3,5-dif	MS (FAB) m/z 439 [(M+H)+]	trans
1-48	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	2-OMe	MS (FAB) m/z 433 [(M+H)+]	trans
1-49	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	3-OMe	MS (FAB) m/z 433 [(M+H)+]	trans
1-50	3-Cl	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-F	MS (FAB) m/z 387 [(M+H)+]	trans
1-51	3-CN	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-F	MS (FAB) m/z 378 [(M+H)+]	trans
1-52	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-F	mp: 257-260 (i-Pr ₂ O)	trans
1-53	3-CF ₃	CH	CH	3-Me	3-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-F	mp: 179-180 (AcOEt-i-Pr ₂ O)	
1-54	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	H	2	1	CO	-	1	Ph	2,4-dif	mp: 144-145 (AcOEt-i-Pr ₂ O)	
1-55	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	H	2	1	CO	-	1	Ph	2-CF ₃ ,4-F	mp: 146-148 (AcOEt-Hex)	
1-56	3-Cl	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	2-Br, 4-F	MS (FAB) m/z 465 [(M+H)+]	trans

Tabelle 7-2

Bsp.	Struktur	Daten	Bemerkungen
1-33		mp: 182 (AcOEt)	trans

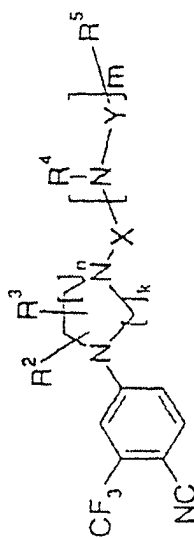
Tabelle 8



Bsp.	R ²	R ³	k	n	X	Y	m	R ⁵ Substituent an R ⁵	Daten	Bemerkungen
2-1	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	2-Thienyl	MS (FAB) m/z 409 [(M+H)+]	trans
2-2	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	2-Furyl	MS (FAB) m/z 407 [(M+H)+]	trans
2-3	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	3-Py	mp: 183 (AcOEt)	trans
2-4	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	3-Py	MS (FAB) m/z 422 [(M+H)+]	trans
2-5	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	4-Py	MS (FAB) m/z 404 [(M+H)+]	trans
2-6	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	3-Py	mp: 233-234 (AcOEt)	trans
2-7	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	3-Py	mp: 174-176 (AcOEt)	trans
2-8	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	MS (FAB) m/z 428 [(M+H)+]	trans
2-9	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	3-Py	MS (FAB) m/z 429 [(M+H)+]	trans
3-1	2-Me	5-Me	2	1	CO	(CH ₂) ₂	1	Ph	MS (FAB) m/z 431 [(M+H)+]	trans
3-2	2-Me	5-Me	2	1	CO	CH ₂	1	1-Naphthyl	MS (FAB) m/z 467 [(M+H)+]	trans
3-3	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Pyrazine-2-yl	mp: 167 (AcOEt-Hex)	trans
3-4	2-Me	5-Me	2	1	CO	CH ₂	1	Ph	MS (FAB) m/z 435 [(M+H)+]	trans
4	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	MS (FAB) m/z 509, 511 [(M+H)+]	trans
5-1	2-Me	5-Me	2	1	CO	-C(CH ₃) ₂ -	1	Ph	mp: 152,5-153,5 (AcOEt-Hex)	trans
5-2	3-Me	3-Me	2	1	CO	-	1	3-Py	MS (FAB) m/z 404 [(M+H)+]	

Bsp.	R ²	R ¹	k	n	X	Y	m	in	R ³	substituent an R ⁵	Daten	Bemerkungen
5-3	3-Me	3-Me	2	1	CO	-	1	Pyrazine-2-yl	-	-	mp: 173-174 (AcOEt-Hex)	
6-1	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	4-Py	2-Br	MS (FAB) m/z 482 [(M+H)+]		(2R, 5S)
6-2	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	4-Pm	2-tBuCOCONH-	MS (FAB) m/z 518 [(M+H)+]		(2R, 5S)
6-3	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	4-Py	2-Im-1-yl	mp: 238-240 (AcOEt-Hex)		trans
6-4	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	4-Py	3-COPh	MS (FAB) m/z 508 [(M+H)+]		trans
6-5	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Isoxazol-3-yl	5-Me	MS (FAB) m/z 408[(M+H)+]		trans
6-6	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-Im-1-yl	mp: >210 (EtOH)		trans Monohydrochlorid
6-7	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	1,3,4-Thiazol-2-yl	-	MS (FAB) m/z 411[(M+H)+]		trans
6-8	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Thiazol-2-yl	-	mp: 180-182 (AcOEt-Hex)		trans
6-9	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Im-2-yl	1-Me	mp: 190-192 (AcOEt-Hex)		trans
6-10	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Benzothiazol-6-yl	-	MS (FAB) m/z 460 [(M+H)+]		trans
6-11	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Benzimidazol-2-yl	-	MS (FAB) m/z 443 [(M+H)+]		trans
6-12	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	2-Py	-	mp: 195-197 (AcOEt-EtOH)		trans
6-13	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	3-Py	6-OMe	mp: 184-185 (AcOEt-Hex)		(2R, 5S)
6-14	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Teilrazol-5-yl	-	MS (FAB) m/z 417[(M+H)+]		trans
6-15	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	3-Py	2-NO2	MS (FAB) m/z 447 [(M-H)-]		trans
6-16	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	2-Py	3-Me	mp: 119,5-121,0		trans Monohydrochlorid

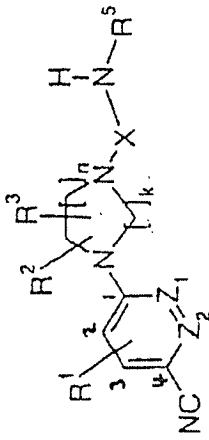
Tabelle 9



Bsp.	R ²	R ¹	k	n	X	Y	m	R ⁴	R ³	substituent an R ⁵	Daten	Bemerkungen
7-1	2-Me	5-Me	2	1	CO	H	CH2	H	3-Py	6-OMe	MS (FAB) m/z 448 [(M+H)+]	(2R, 5S)
7-2	2-Me	5-Me	2	1	CO	H	(CH2)2	H	Mor	-	MS (FAB) m/z 440 [(M+H)+]	trans
7-3	2-Me	5-Me	2	1	CO	H	CH2	H	Tetrahydrofuran-2-yl	-	mp: 142-143,5 (AcOEt-Hex)	trans
7-4	2-Me	5-Me	2	1	CO	H	CH2	H	COOEt	-	MS (FAB) m/z 413 [(M+H)+]	trans

Bsp.	R ²	R ³	k	n	X	R ⁴	Y	m	R ⁵	Substituent an R ⁵	Daten	Bemerkungen
7-5	2-Me	5-Me	2	1	CO	H	(CH ₂) ₂	1	4-Py	.	MS (FAB) m/z 432 [(M+H)+]	trans
7-6	2-Me	5-Me	2	1	CO		R _{4+R5} :Thiomorpholino-4-yl				MS (FAB) m/z 413 [(M+H)+]	trans
7-7	2-Me	5-Me	2	1	CO	H	CH ₂	1	3-Py	6-Cl	MS (FAB) m/z 452 [(M+H)+]	trans
7-8	2-Me	5-Me	2	1	CO	H	CH ₂	1	2-Py	6-Cl	mp: 157-159 (AcOEt-Hex)	trans
7-9	2-Me	5-Me	2	1	CO	H	CH ₂	1	3-Py	.	mp: 130-139 (AcOEt-Hex)	trans
7-10	2-Me	5-Me	2	1	CO	H	CH ₂	1	Pyrazine-2-yl	.	mp: 118,5-120,5 (AcOEt-Hex)	trans
7-11	2-Me	5-Me	2	1	CO	H	CH ₂	1	2-Py	3-Me	MS (FAB) m/z 432 [(M+H)+]	trans
8-1	2-Me	2-Me	1	1	CO	H	.	1	Ph	4-F	mp: 199-200 (i-Pr ₂ O)	trans
8-2	H	H	1	3	CO	H	.	1	Ph	4-F	mp: 163-164 (i-Pr ₂ O)	
9	2-Me	5-Me	2	1	SO ₂	H	.	1	Ph	4-F	MS (FAB) m/z 457 [(M+H)+]	trans
10	2-Me	5-Me	2	1	CO	H	.	1	Ph	4-NH ₂	MS (FAB) m/z 418 [(M+H)+]	trans
11	2-Me	5-Me	2	1	CO	H	.	1	Ph	4-NHCOMe	MS (FAB) m/z 460 [(M+H)+]	trans
12-1	2-Me	5-Me	2	1	CO	H	.	1	4-Py	2-COOH	MS (FAB) m/z 446 [(M-H)-]	(2R, 5S)
12-2	2-Me	5-Me	2	1	CO	H	.	1	Ph	4-COOH	MS (FAB) m/z 447 [(M+H)+]	trans
12-3	2-Me	5-Me	2	1	CO	H	.	1	3-Py	6-COOH	MS (FAB) m/z 448 [(M+H)+]	(2R, 5S)
13-1	2-Me	5-Me	2	1	CO	H	.	1	4-Py	2-CONHMe	MS (FAB) m/z 461 [(M+H)+]	(2R, 5S)
13-2	2-Me	5-Me	2	1	CO	H	.	1	Ph	4-CONHMe	MS (FAB) m/z 460 [(M+H)+]	trans
13-3	2-Me	5-Me	2	1	CO	H	.	1	Ph	4-CONMe ₂	MS (FAB) m/z 474 [(M+H)+]	trans
13-4	2-Me	5-Me	2	1	CO	H	.	1	Ph	4-CONH ₂	MS (FAB) m/z 446 [(M+H)+]	trans
14	2-Me	5-Me	2	1	CO	H	.	1	Ph	4-SO ₂ NHMe	MS (FAB) m/z 496 [(M+H)+]	trans
15-1	2-Me	5-Me	2	1	CO	Me	.	1	Ph	4-F	MS (FAB) m/z 435 [(M+H)+]	trans
15-2	2-Me	5-Me	2	1	CO	COMe	.	1	Ph	2,4-diF	MS (FAB) m/z 481 [(M+H)+]	trans
15-3	2-Me	5-Me	2	1	CO	Me	CH ₂	1	2-Py	.	MS (FAB) m/z 432 [(M+H)+]	trans
16-1	2-Me	5-Me	2	1	CO		R _{4+R5} :1-oxo-thiomorpholino-4-yl				mp: 173-175 (AcOEt-Hex)	trans
16-2	2-Me	5-Me	2	1	CO	H	.	1	Ph	4-SO ₂ Me	MS (FAB) m/z 481 [(M+H)+]	trans
16-3	2-Me	5-Me	2	1	CO	H	.	1	4-Py	2-SOMe	MS (FAB) m/z 466 [(M+H)+]	trans
16-4	2-Me	5-Me	2	1	CO	H	.	1	3-Py	6-SOMe	MS (FAB) m/z 482 [(M+H)+]	trans
16-5	2-Me	5-Me	2	1	CO		R _{4+R5} :1,1-dioxo-thiomorpholino-4-yl				mp: 243-245 (AcOEt)	trans
17	2-Me	5-H	2	1	CO	.	.	0	O-CH ₂ -Ph	.	MS (FAB) m/z 404 [(M+H)+]	trans

Tabelle 10



Bsp.	R ¹	Z ₁	Z ₂	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	Substituent an R ⁵	Daten	Bemerkungen
18-1	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py 2-Cl	mp:212-214(AcOEt-Hex)	(2R, 5S)
18-2	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py -	mp:>200(EtOH-iPr ₂ O)	(2R, 5S) Monohydrochlorid
18-3	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py 2-COOMe	MS (FAB) m/z 462 [(M+H)+]	(2R, 5S)
18-4	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	3-Py 6-CF ₃	mp:181-183(AcOEt-Et ₂ O)	(2R, 5S)
18-5	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	3-Py 6-F	mp:163-165(AcOEt-Hex)	(2R, 5S)
18-6	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py 2-SMe	MS (FAB) m/z 450 [(M+H)+]	(2R, 5S)
18-7	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	3-Py 6-CN	mp:220-222(AcOEt)	(2R, 5S)
18-8	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py 2-F	MS (FAB) m/z 422 [(M+H)+]	(2R, 5S)
18-9	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py 2-CF ₃	MS (FAB) m/z 472 [(M+H)+]	(2R, 5S)
18-10	3-Cl	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py -	mp:179-184(EtOH)	trans Monohydrochlorid
18-11	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	3-Py OCH ₂ CF ₃	MS (FAB) m/z 502[(M+H)+]	(2R, 5S)
18-12	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	3-Py 2-OPh	MS (FAB) m/z 496 [(M+H)+]	trans
18-13	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py 2-tBu	mp:175-177(AcOEt-Hex)	trans
18-14	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	3-Py 6-SMe	MS (FAB) m/z 450 [(M+H)+]	trans
18-15	3-CF ₃	CH	CH	H	H	2	1	CO	4-Py 2-F	mp:>200(AcOEt)	
18-16	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py 2-OMe	MS (FAB) m/z 434 [(M+H)+]	(2R, 5S)
18-17	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py 2-Me	MS (FAB) m/z 418 [(M+H)+]	(2R, 5S)
18-18	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py 2-Cl	mp:213-215(AcOEt-Hex)	(2S, 5R)
18-19	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py -	mp:>200(i-Pr ₂ O)	(2S, 5R) Monohydrochlorid
18-20	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	3-Py 5-Cl	MS (FAB) m/z 438 [(M+H)+]	(2R, 5S)
18-21	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	3-Py 6-Me	MS (FAB) m/z 418 [(M+H)+]	(2R, 5S)
18-22	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py 2-OCH ₂ CF ₃	MS (FAB) m/z 502 [(M+H)+]	(2R, 5S)

Bsp.	R ¹	Z ₁	Z ₂	R ²	R ³	k	n	X	R ⁵	Substituent an R ⁵	Daten	Bemerkungen
18-23	3-CF3	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py	2,6-diMe	MS (FAB) m/z 432 [(M+H)+] mp: 171-174 (AcOEt-Hex)	(2R, 5S)
18-24	3-CF3	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py	2-i-Pr	MS (FAB) m/z 422 [(M+H)+]	trans
18-25	3-CF3	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	3-Py	2-F	MS (FAB) m/z 462 [(M+H)+]	trans
18-26	3-CF3	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	3-Py	6-CO2Me	MS (FAB) m/z 475 [(M+H)+]	trans
18-27	3-CF3	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	3-Py	6-NMeAc	MS (FAB) m/z 454 [(M+H)+]	(2R, 5S)
18-28	3-CF3	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	2-Qy	-	MS (FAB) m/z 414 (M+)	(2R, 5S)
18-29	3-CF3	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Benzofurazanyl	-	MS (FAB) m/z 418 [(M+H)+]	(2R, 5S)
19-1	3-CF3	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py	2-OMe, 6-Me	MS (FAB) m/z 474 [(M+H)+]	trans
19-2	3-CF3	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py	2-c-Pr, 6-OMe	mp:235-247(EtOH-AcOEt)	trans Monohydrochlorid
19-3	3-CF3	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py	2-Mor	MS (FAB) m/z 462 [(M+H)+]	trans
19-4	3-CF3	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py	2-Et, 6-OMe	MS (FAB) m/z 462 [(M+H)+]	trans Monohydrochlorid
19-5	3-CF3	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py	2-O-i-Pr	MS (FAB) m/z 533 [(M+H)+]	(2R, 5S) Dihydrochlorid
19-6	3-CF3	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py	2-(4-Mor-(CH2)2-O)	MS (FAB) m/z 446 [(M+H)+]	(2R, 5S)
20	3-CF3	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py	2-Ac	MS (FAB) m/z 420 [(M+H)+]	(2R, 5S)
21	3-CF3	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Pm	2-NH2	mp:191-193(AcOEt-Hex)	trans
22-1	3-CF3	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Pm	2-NHAc	mp:172-174 (AcOEt)	trans
22-2	3-CF3	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Pm	2-NHSO2Me	mp:208-211(AcOEt-Hex)	trans
23-1	3-CF3	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py	2-NH2	MS (FAB) m/z 419 [(M+H)+]	(2R, 5S)
23-2	3-CF3	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	3-Py	6-NH2	mp:147-153(EtOH)	trans
24	3-CF3	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	3-Py	6-SO2NH2	-	trans
25	3-Cl	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	3-Py	6-OMe	-	trans
26	3-Cl	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py	2-Et	-	trans
27	3-Cl	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py	2-F	-	trans
28	3-Cl	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	3-Py	6-CF3	-	trans

Tabelle 10-2

Bsp.	Struktur	Physikalische Daten	Bemerkungen
1-33		mp: 182 (AcOEt)	trans
2-10		MS (FAB) m/z 401 [(M+H)+]	trans Monohydrochlorid
18-30		MS (FAB) m/z 483 [(M+H)+]	trans Monohydrochlorid

Wirkungen der Erfindung

[0152] Die erfindungsgemäße Verbindung zeigt eine starke antiandrogene Wirkung durch spezifisches Binden an den Androgenrezeptor. Diese ist ebenfalls als starkes antiandrogenes Mittel nützlich, da es geringere Wirkungen auf Sexualhormonspiegel im Blut ausübt.

[0153] Somit ist die erfindungsgemäße Verbindung nützlich als therapeutisches oder präventives Mittel für Prostatakrebs, benigne Prostatavergrößerung, Virilismus, Hirsutismus, Kahlköpfigkeit, Akne, Seborrhoe und ähnliche Krankheiten.

[0154] Die Nützlichkeit der erfindungsgemäßen Verbindung wurde durch die folgenden Testverfahren bestätigt.

Bestimmung der Bindungsaktivität an den Rattenandrogenrezeptor

(1) Präparation der Rattenprostatazellsolfraktion

[0155] Die ventrale Prostatazelle wurde aus 20 Wochen alten männlichen Wistar-Ratten 24 Stunden nach Kastration erhalten. Das homogenisierte Gewebe wurde bei 800 × g 20 Minuten zentrifugiert, der Überstand wurde weiter bei 223.000 × g 60 Minuten zentrifugiert, und der resultierende Überstand wurde zurückgewonnen zum Erhalt von Zytosolfractionen.

(2) Messung der spezifischen Bindung von ³H-Miboleron an den Androgenrezeptor aus Rattenprostatazellsolfraktion

[0156] Die in Schritt (1) erhaltene Zytosolfraction wurde auf eine Proteinkonzentration von 1 mg/ml eingestellt und als Rattenandrogenrezeptorlösung verwendet. ³H-Miboleron, Triamcinolonacetat und Dimethylsulfoxid (DMSO) wurden auf 400 µl der Rattenandrogenrezeptorlösung auf entsprechende Endkonzentrationen von 1 nM, 1 µM und 5% gegeben, und das Endvolumen wurde auf 0,5 ml eingestellt. Nach 18 Stunden Stehenlassen bei 4°C wurde dies mit 500 µl einer Lösung, enthaltend 0,05% Dextran-T70 und 0,5% Dulco G-60, vermischt, und die Mischung wurde 15 Minuten bei 4°C stehen gelassen und dann zum Rückgewinnen des Überstands zentrifugiert. Eine 600 µl Portion des so zurückgewonnenen Überstands wurde mit 5 ml Bioflow gemischt und dann wurde die Radioaktivität gemessen, um die Gesamtmenge des an den Rattenandrogenrezeptor gebundenen ³H-Mibolerons zu berechnen. Die Menge an nicht-spezifischer Bindung wurde auf die gleiche Weise durch Zugabe von DMSO-Lösung, enthaltend nicht-markiertes Miboleron anstelle des oben genannten DMSO, in solch einer Menge, dass die Endkonzentration des unmarkierten Mibolerons 40 µM wurde, berechnet. Der Unterschied zwischen der Gesamtbindungs- und der nicht-spezifischen Bindungsmenge wurde als spezifische Bindungsmenge definiert.

(3) Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindung bei der Inhibierung spezifischer Bindung von ³H-Miboleron

[0157] Die spezifische Bindungsmenge von ³H-Miboleron, gebunden an den Rattenandrogenrezeptor in der Gegenwart der erfindungsgemäßen Verbindung, wurde durch Zugabe einer DMSO-Lösung, enthaltend verschiedene Konzentrationen der erfindungsgemäßen Verbindung, gleichzeitig mit ³H-Miboleron, und Durchführen einer ähnlichen Reaktion wie in (2) berechnet. Auf Basis dieses Werts und des Werts berechnet in (2) wurde der IC₅₀ der Inhibierungsaktivität der erfindungsgemäßen Verbindung auf die spezifische Bindung von ³H-Miboleron berechnet. Ebenfalls wurde die Dissoziationskonstante K_i aus dem IC₅₀-Wert durch die Formel von Cheng und Prusoff* berechnet.

*: Cheng Y. C. und Prusoff W. H., Beziehung zwischen der Inhibierungskonstante (K_i) und der Konzentration des Inhibitors, der eine 50%ige Inhibierung einer enzymatischen Reaktion verursacht, Biochem. Pharmacol., 22, 3099 (1973)

[0158] Die Testergebnisse der erfindungsgemäßen Verbindung sind in der folgenden Tabelle gezeigt.

Tabelle 11

Verbindung		Bindungsaktivität an Rattenandrogenrezeptor (K _i = nM)
Beispiel	6-1	7,56
	6-13	3,58
	13-1	1,91
	18-4	5,01
	18-7	6,66
	18-8	15,6
	21	1,81

[0159] Auf Basis obiger Testergebnisse wurde bestätigt, dass die erfindungsgemäße Verbindung an den Androgenrezeptor spezifisch bindet und dabei die Bindung von Androgen und Androgenrezeptor inhibiert.

Prostatastrüsen-Reduzierungswirkung in reifen männlichen Ratten

[0160] Die erfindungsgemäße Verbindung wurde in 0,5 Methylcelluloselösung suspendiert und 10 Wochen alten männlichen Wistar-Ratten verabreicht, kontinuierlich 15 Tage lang einmal am Tag. 6 Stunden nach der letzten Verabreichung wurde das Feuchtegewicht der ventralen Prostatastrüse gemessen, um die Prostatastrüsen-Reduzierungswirkung der erfindungsgemäßen Verbindung zu bestimmen.

[0161] Die Prostatastrüsen-Reduzierungswirkung der erfindungsgemäßen Verbindung wurde auf Basis der folgenden Formel berechnet, unter Verwendung der Testgruppe, worin die erfindungsgemäße Verbindung verabreicht wurde, einer Kontrollgruppe, worin Methylcellulose allein verabreicht wurde, und einer Kastrationsgruppe, worin das Tier gerade vor Verabreichung kastriert wurde, und dann Methylcellulose allein verabreicht wurde.

$$\text{Reduktionsverhältnis (\%)} = 100(B - A)/(B - C)$$

- A: Feuchtegewicht der ventralen Prostatastrüse in der Testgruppe
 B: Feuchtegewicht der ventralen Prostatastrüse in der Kontrollgruppe
 C: Feuchtegewicht der ventralen Prostatastrüse in der Kastrationsgruppe

[0162] Der ED₅₀-Wert wurde aus dem so erhaltenen Reduktionsverhältnis durch lineare Regressionsanalyse berechnet.

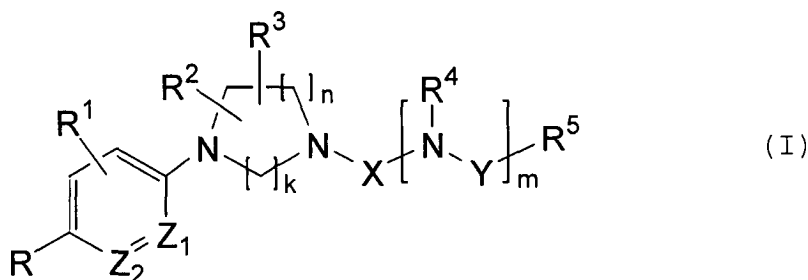
[0163] Auf Basis der obigen Testergebnisse zeigten die in Tabelle 11 gezeigten Verbindungen einen ED₅₀-Wert im Bereich von 0,3 bis 11 mg/kg, was eine ca. 2 bis 60 Mal größere Aktivität war als die von Bicalutamid, das die größte Wirkung unter den derzeit verwendeten antiandrogenen Mitteln aufweist.

[0164] Somit zeigt die erfindungsgemäße Verbindung eine starke Androgenrezeptorinhibierungswirkung und ausgeprägte hervorragende Prostatastrüsen-Reduktionswirkung in ausgereiften männlichen Ratten und ist

nützlich als therapeutisches Mittel für Prostatakrebs, benigne Prostatavergrößerung, Virilismus, Hirsutismus, Kahlköpfigkeit, Akne, Seborrhoe und ähnliche Krankheiten, die durch Androgen weit entwickelt werden.

Patentansprüche

1. Cyanophenylderivat, dargestellt durch die folgende allgemeine Formel (I), oder ein Salz davon:



worin jedes Symbol die folgende Bedeutung aufweist:

R: Cyano- oder Nitrogruppe;

R¹: Wasserstoffatom, Halogenatom oder Cyano-, Halogen-C₁-C₆-alkyl-, Nitro-, Carboxyl-, C₁-C₆-Alkyl-, R⁶-A-, R⁷-S(O)_p-, C₁-C₆-Alkyl-C(=O)- oder C₁-C₆-Alkyl-O-C(=O)-Gruppe;

R², R³ und R⁴: diese können gleich oder unterschiedlich voneinander sein und jedes ist ein Wasserstoffatom, C₁-C₆-Alkyl, eine Carbamoylgruppe, die substituiert sein kann durch eine oder zwei C₁-C₆-Alkylgruppen, C₁-C₆-Alkyl-C(=O)- oder C₁-C₆-Alkyl-O-C(=O)-, worin R² und R³ an optionale Kohlenstoffatome des Rings gebunden sind;

R⁵: C₁-C₆-Alkyl, Aryl-C₁-C₆-alkyl-O-, Carboxyl, C₁-C₆-Alkyl-O-C(=O)-, Amido, das substituiert sein kann durch eine oder zwei C₁-C₆-Alkylgruppen, eine Aryl-, heterocyclische oder Cycloalkylgruppe, gegebenenfalls substituiert durch ein Halogenatom, Halogen-C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkyl-O-, C₁-C₆-Alkyl-S-, C₁-C₆-Alkyl-S(O)-, C₁-C₆-Alkyl-S(O)₂, Sulfamoyl, das substituiert sein kann durch eine oder zwei C₁-C₆-Alkylgruppen, Halogen-C₁-C₆-alkyl-O-, Cyano, Nitro, Oxo(=O), C₁-C₆-Alkyl-C(=O)-, Aryl-C(=O)-, Amino, das substituiert sein kann durch eines oder zwei von C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Alkyl-C(=O)- oder C₁-C₆-Alkyl-O-C(=O)-, Aryl-O-, Amino-O-, Carbamoyl, das substituiert sein kann durch C₁-C₆-Alkyl, Carboxyl, C₁-C₆-Alkyl-O-C(=O)-, eine heterocyclische Gruppe oder eine OH-Gruppe, oder N(R¹³)R¹⁴-C₁-C₆-alkyl-O-; unter der Voraussetzung, daß, wenn m = 1, R⁴ und R⁵ zusammengenommen einen fünf- oder sechsgliedrigen Heterocyclus bilden können, der ein bis drei weitere Heteroatome aufweisen kann, ausgewählt aus einem Stickstoffatom, einem Sauerstoffatom und einem Schwefelatom, und einen Oxogruppe-Substituenten aufweisen kann;

R⁶: Halogen-C₁-C₆-alkyl, Aryl oder C₁-C₆-Alkyl, das substituiert sein kann mit N(R⁹)R¹⁰, OH oder C₁-C₆-Alkyl-O-;

R⁷: C₁-C₆-Alkyl, Aryl oder N(R¹¹)R¹²-;

R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ und R¹⁴: Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder Aryl;

unter der Voraussetzung, daß R⁶ und R⁸, R⁹ und R¹⁰ oder R¹³ und R¹⁴ zusammen einen stickstoffhaltigen fünf- oder sechsgliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden können, enthaltend ein Heteroatom ausgewählt aus einem Stickstoffatom, einem Sauerstoffatom und einem Schwefelatom, zusätzlich zum Stickstoffatom, an das R⁶ und R⁸, R⁹ und R¹⁰ oder R¹³ und R¹⁴ gebunden sind, und ein oder zwei Substituenten ausgewählt aus einer Oxogruppe, einer C₁-C₆-Alkylgruppe und einer Arylgruppe enthalten kann;

k oder n: 1, 2 oder 3;

m: 0 oder 1;

p: 0, 1 oder 2;

A: ein Sauerstoffatom oder NR⁸;

X: -C(=O)-, -C(=S)- oder -S(O)₂-;

Y: eine Bindung, C₁-C₆-Alkyl-, -C(=O)- oder -S(O)₂-, unter der Voraussetzung, daß, wenn R⁵ eine C₁-C₆-Alkylgruppe ist, Y eine andere Gruppe als C₁-C₆-Alkyl ist; und

Z₁ oder Z₂: diese können gleich oder unterschiedlich sein und jedes ist entweder CH oder ein Stickstoffatom; unter der Voraussetzung, daß 1) wenn R¹ ein Wasserstoffatom ist, mindestens eines von R² und R³ ein C₁-C₆-Alkyl ist, 2) wenn R eine Nitrogruppe ist, X -C(=O)- oder -S(O)₂- ist, n 1 ist, k 2 ist und m 0 ist, dann mindestens eines von R² und R³ eine andere Gruppe als ein Wasserstoffatom ist, und 3) wenn R eine Cyanogruppe ist, Z₁ ein Stickstoffatom ist, X -C(=O)- ist, n 1 ist, k 2 ist, m 0 ist und R⁵ eine Methylgruppe ist, dann ist R¹ eine andere Gruppe als ein Fluoratom.

2. Cyanophenylderivat oder ein Salz davon gemäß Anspruch 1, worin R eine Cyanogruppe ist.

3. Cyanophenylderivat oder ein Salz davon gemäß Anspruch 2, worin R¹ ein Halogenatom, Cyano, Halo-

gen-C₁-C₆-alkyl, Nitro oder C₁-C₆-Alkyl-O- ist; mindestens eines von R² und R³ eine C₁-C₆-Alkylgruppe ist; R⁴ ein Wasserstoffatom oder eine C₁-C₆-Alkylgruppe ist; R⁵ eine Aryl-, heterocyclische oder Cycloalkylgruppe ist, die gegebenenfalls substituiert ist mit einem Halogenatom, Halogen-C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkyl-O-, C₁-C₆-Alkyl-S-, C₁-C₆-Alkyl-S(O)-, C₁-C₆-Alkyl-S(O)₂-, Sulfamoyl, das gegebenenfalls mit ein oder zwei C₁-C₆-Alkylgruppen substituiert sein kann, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-O-, Cyano, Nitro, Oxo(=O), C₁-C₆-Alkyl-C(=O)-, Aryl-C(=O)-, Amino, das gegebenenfalls substituiert sein kann mit einem oder zwei von C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Alkyl-C(=O)- oder C₁-C₆-Alkyl-O-C(=O)-, Aryl-O-, Amino-O-, Carbamoyl, das mit C₁-C₆-Alkyl substituiert sein kann, Carboxyl, C₁-C₆-Alkyl-O-C(=O)-, eine heterocyclische Gruppe oder eine OH-Gruppe; k 2 ist, n 1 ist, m 1 ist, X -C(=O)- ist, Y eine Bindung ist und Z₁ und Z₂ beide CH sind.

4. Verbindung oder ein Salz davon, ausgewählt aus:

(2R,5S)-4-(4-Cyano-3-trifluormethylphenyl)-N-(6-methoxy-3-pyridyl)-2,5-dimethylpiperazin-1-carboxamid,
 (2R,5S)-N-(2-Aminopyrimidin-4-yl)-4-(4-cyano-3-trifluormethylphenyl)-2,5-dimethylpiperazin-1-carboxamid,
 (2R,5S)-4-(4-Cyano-3-trifluormethylphenyl)-2,5-dimethyl-N-(6-trifluormethyl-3-pyridyl)piperazin-1-carboxamid,
 (2R,5S)-4-(4-Cyano-3-trifluormethylphenyl)-N-(2-fluor-4-pyridyl)-2,5-dimethylpiperazin-1-carboxamid und
 (2R,5S)-N-(2-Brom-4-pyridyl)-4-(4-cyano-3-trifluormethylphenyl)-2,5-dimethylpiperazin-1-carboxamid.

5. Pharmazeutische Zusammensetzung, die ein Cyanophenylderivat gemäß Anspruch 1 oder ein Salz davon als Wirkstoff umfaßt.

6. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 5, die ein Antiandrogen ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen