



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 696 28 559 T2** 2004.04.29

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 820 452 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **696 28 559.2**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US96/04169**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **96 911 440.4**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 96/031501**

(86) PCT-Anmeldetag: **03.04.1996**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **10.10.1996**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **28.01.1998**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **04.06.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **29.04.2004**

(51) Int Cl.7: **C07D 401/06**

A61K 31/495, C07D 401/12, C07D 295/12,

C07D 241/04, C07D 401/14, C07D 405/12,

A61K 31/44, C07D 409/06, C07D 417/06

(30) Unionspriorität:

418319 07.04.1995 US

(73) Patentinhaber:

Schering Corp., Kenilworth, N.J., US;
Pharmacoepia, Inc., Princeton, N.J., US

(74) Vertreter:

Uexküll & Stolberg, 22607 Hamburg

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

DOLL, J., Ronald, Maplewood, US; MALLAMS, K.,
Alan, Hackettstown, US; AFONSO, Adriano, West
Caldwell, US; RANE, F., Dinanath, Morganville, US;
NJOROGE, George, F., Union, US; ROSSMAN, A.,
Randall, Nutley, US; BALDWIN, J., John, Gwynedd
Valley, US; LI, Ge, Franklin Park, US; READER, C.,
John, Princeton, US

(54) Bezeichnung: **CARBONYL-PIPERAZNYL UND PIPERIDINYL DERIVATE ZUR HEMMUNG FARNESYL PROTEIN TRANSFERASE**

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

HINTERGRUND

[0001] Chemical Abstracts Nr. 100: 203138 & Registry Nr. 90126-04-8 von Shiozawa et al., Chem. Pharm. Bull. (1984), Band 32, Nr. 2, 553-63, beschreibt eine Reihe von 2-(2-Aminoethyl)pyridinen, die hinsichtlich Wirksamkeit gegen Schwindel ausgewertet wurden.

[0002] Das Sugimoto et al. erteilte U.S.-Patent 4,921,863 beschreibt cyclische Aminderivate zur Behandlung von zerebraler vaskulärer Demenz.

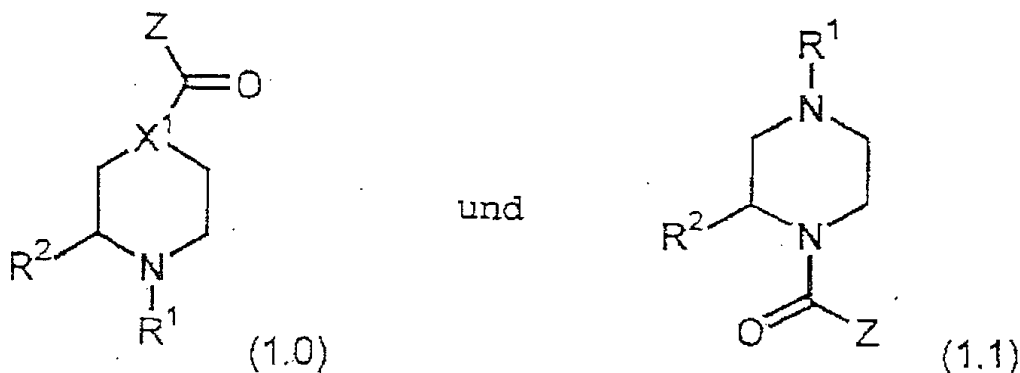
[0003] Die Patentanmeldungen WO 95/00497, WO 96/10035 und WO 96/06609 im Rahmen des Patentszusammenarbeitsvertrags (PCT) beschreiben Verbindungen, die die Farnesylproteintransferase (FTase) und die Farnesylierung des Onkogenproteins Ras hemmen. Onkogene kodieren häufig Proteinkomponenten von Signaltransduktionswegen, die zur Stimulierung von Zellvermehrung und Mitogenese führen. Eine Onkogen-Expression in kultivierten Zellen führt zu Zelltransformation, welche durch die Fähigkeit von Zellen, sich in Weichagar zu vermehren, und die Vermehrung von Zellen als dichte Foci, denen die Kontakthemmung, welche nicht-transformierte Zellen zeigen, fehlt, gekennzeichnet ist. Eine Mutation und/oder Überexpression von bestimmten Onkogenen ist häufig mit beim Menschen auftretenden Krebserkrankungen verbunden.

[0004] Um transformierendes Potential zu erwerben, muss die Vorstufe des Ras-Onkoproteins eine Farnesylierung des in einem carboxyterminalen Tetrapeptid lokalisierten Cysteinrests durchlaufen. Inhibitoren des Enzyms, welches diese Modifizierung katalysiert, der Farnesylproteintransferase, sind dementsprechend als Antikrebsmittel für Tumore, bei denen Ras zur Transformation beiträgt, vorgeschlagen worden. Mutierte, onkogene Formen von Ras werden häufig bei vielen beim Menschen auftretenden Krebserkrankungen, am bemerkenswertesten bei mehr als 50% der Kolon- und Pankreaskarzinome gefunden (Kohl et al., Science, Band 260, 1834 bis 1837, 1993).

[0005] Angesichts des gegenwärtigen Interesses an Inhibitoren der Farnesylproteintransferase wären zusätzliche Verbindungen, die für die Hemmung der Farnesylproteintransferase nützlich sind, ein willkommener Beitrag zu diesem Fachgebiet. Einen solchen Beitrag leistet diese Erfindung.

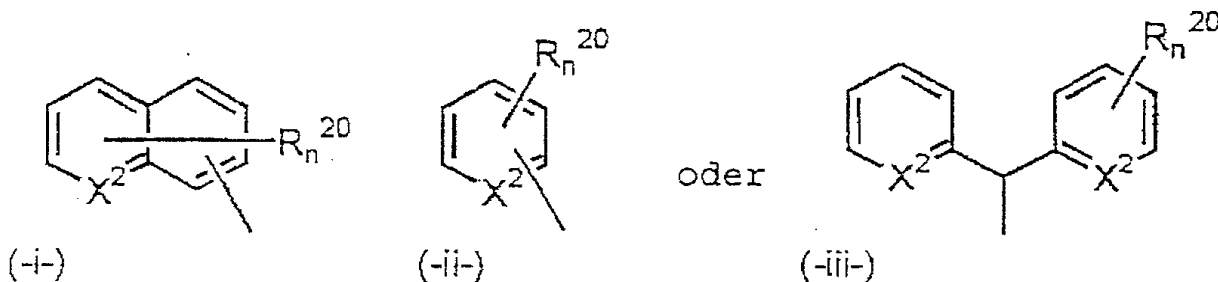
ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0006] Die Erfindung ist auf neue Carbonylpiperazinyl- und -piperidinylverbindungen der Formel:



oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz oder Solvat davon gerichtet, worin:

(1) Z eine Gruppe ist, die



ist,

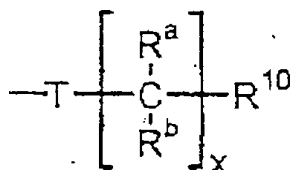
wobei X¹ CH oder N ist;

X² gleich oder verschieden sein können und CH, N oder N-O sein können;

n 0 oder 1 ist;

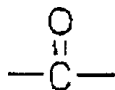
R^{20} H, C_1 - C_6 -Alkyl oder Halogen ist;

(2) R^1 eine Gruppe ist, die



ist, worin

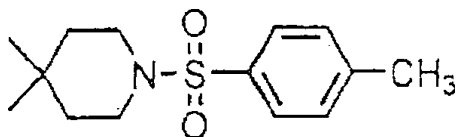
T



, $-\text{SO}_2-$ oder eine Einfachbindung sein kann,

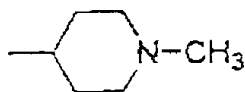
$x = 0, 1, 2, 3, 4, 5$ oder 6 ,

R^a und R^b unabhängig voneinander für H, Phenyl, C_1 - C_6 -Alkoxy stehen oder R^a und R^b zusammen genommen für C_3 - C_6 -Cycloalkyl, $=\text{N-O-}$ (C_1 - C_6)-Alkyl oder



Stehen können;

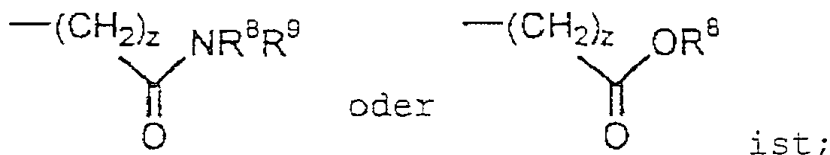
R^{10} für H, substituiertes oder unsubstituiertes Aryl, Arylthio, substituiertes oder unsubstituiertes Heteroaryl, jeweils wie nachstehend definiert, oder



stehen kann;

(3) R^2 ausgewählt wird aus der Gruppe, die:

C_1 - bis C_8 -Alkyl, C_2 - bis C_8 -Alkenyl, C_2 - bis C_8 -Alkynyl,



wobei $z = 0, 1, 2, 3$ oder 4 ist; und die genannte Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylgruppe gegebenenfalls mit einer oder mehreren Gruppen substituiert ist, die unabhängig voneinander darstellen können:

(a) Aryl, Arylalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl oder Heterocycloalkyl, wobei jede dieser Aryl-, Arylalkyl-, Heteroaryl-, Heteroarylalkyl- oder Heterocycloalkylgruppen gegebenenfalls substituiert sein kann mit einem oder mehreren der Folgenden:

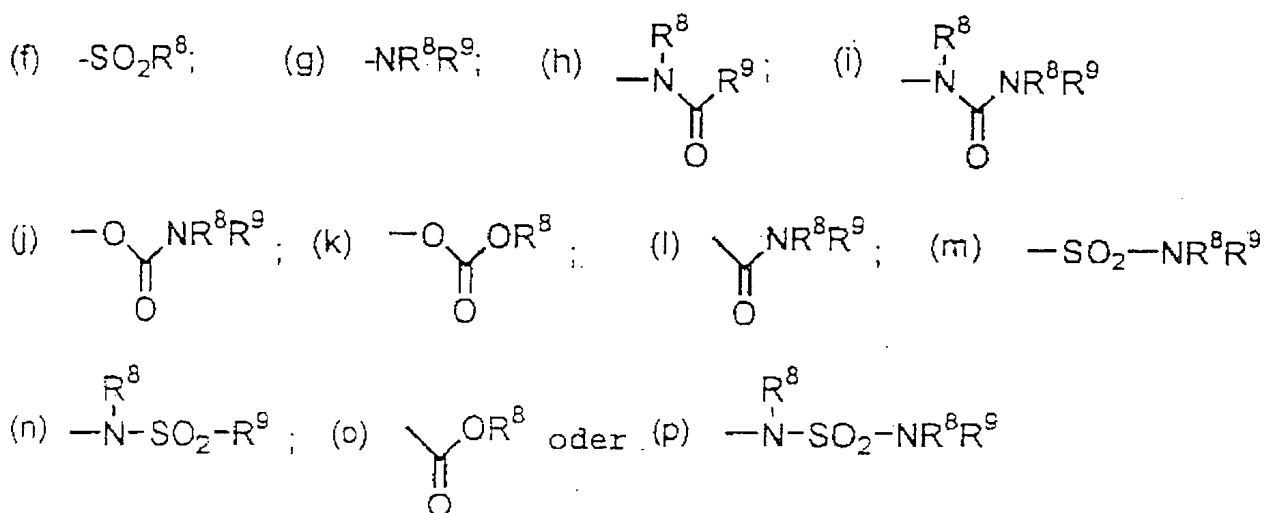
C_1 - bis C_8 -Alkyl,

$(\text{CH}_2)_t\text{OR}^8$, worin $t = 0, 1, 2, 3$ oder 4 ist,

$(\text{CH}_2)_t\text{NR}^8\text{R}^9$, worin $t = 0, 1, 2, 3$ oder 4 ist, oder

Halogen;

(b) C_3 - bis C_6 -Cycloalkyl; (c) $-\text{OR}^8$; (d) $-\text{SR}^8$; (e) $-\text{S(O)R}^8$;



wobei R^8 und R^9 unabhängig voneinander stehen können für: H, C_1 - bis C_4 -Alkyl, C_3 - bis C_6 -Cycloalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Heterocycloalkyl, Aryl oder Arylalkyl, und jedes von diesem Alkyl, Cycloalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Heterocycloalkyl, Aryl oder Arylalkyl gegebenenfalls mit einem bis drei von den Folgenden substituiert sein kann:

C_1 - bis C_4 -Alkoxy, substituiertes oder unsubstituiertes Aryl, Arylalkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Heteroaryl, Heteroarylalkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Heterocycloalkyl,

Halogen, $-\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$;

$-\text{CONR}^8\text{R}^9$ oder $-\text{N}(\text{R}^8)\text{COR}^{13}$; $-\text{CN}$; C_1 - C_6 -Cycloalkyl-, $\text{S}(\text{O})_q\text{R}^{13}$;

oder C_3 - C_{10} -Alkoxyalkoxy, worin q 0, 1 oder 2 ist; wobei R^{13} ausgewählt ist aus C_1 - bis C_9 -Alkyl, Aryl oder Arylalkyl, jeweils wie nachstehend definiert; und R

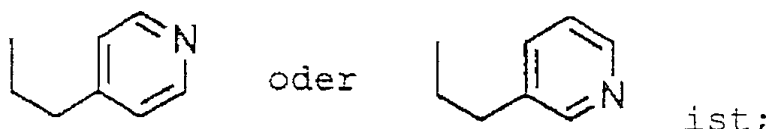
¹⁴ und R^{15} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H, C_1 - bis C_4 -Alkyl oder Arylalkyl;

und gegebenenfalls, wenn R^8 und R^9 an dasselbe Stickstoffatom gebunden sind, R^8 und R^9 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocycloalkylring bilden können, der gegebenenfalls O, NR^8 , $\text{S}(\text{O})_q$, worin q 0, 1 oder 2 ist, enthalten kann;

mit der Maßgabe, dass R^8 in den Substituenten (e) und (f) nicht H ist und mit der Maßgabe, dass R^8 oder R^9 nicht $-\text{CH}_2\text{OH}$ oder $-\text{CH}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ ist, wenn R^8 oder R^9 direkt an ein Heteroatom gebunden ist; und

gegebenenfalls, wenn R^8 und R^9 an dasselbe Stickstoffatom gebunden sind, R^8 und R^9 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocycloalkylring bilden können, der gegebenenfalls O, NR^8 , $\text{S}(\text{O})_q$, worin q 0, 1 oder 2 ist, enthalten kann;

mit der Maßgabe, dass, wenn X^1 N ist, R^1 dann nicht



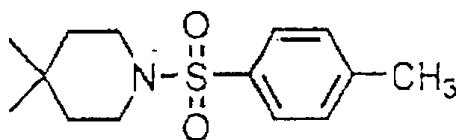
wobei, sofern nicht anders angegeben, die Begriffe „Alkyl“ (einschließlich Alkylanteilen von Alkoxy, Alkylamino und Dialkylamino), „substituiertes Alkyl“, „Arylalkyl“, „Aryl“, „substituiertes Aryl“, „Heteroaryl“, „substituiertes Heteroaryl“, „Heterocycloalkyl“ und „substituiertes Heterocycloalkyl“ wie hier definiert sind.

[0007] Ein Fachmann auf diesem Gebiet wird erkennen, dass die Verbindungen (1.0) und (1.1) identisch sind, wenn X^1 N ist und R^1 das gleiche wie der $-\text{C}(\text{O})\text{Z}$ -Substituent ist. Ein Fachmann wird auch erkennen, dass die Verbindungen (1.0) und (1.1) Positionsisomere sind, wenn X^1 N ist und R^1 von dem $-\text{C}(\text{O})\text{Z}$ -Substituenten verschieden ist. In den vorliegenden Unterlagen sind die hier zur Herstellung von Verbindung (1.0) beschriebenen Vorgehensweisen auch für die Herstellung von Verbindung (1.1) anwendbar.

[0008] Auch bevorzugt ist, dass Z (-i-), (-ii-) oder (-iii-) ist, X^2 CH oder N ist, R^{20} H, C_1 - C_6 -Alkyl oder Halogen ist, n = 0 oder 1;

X^1 N ist;

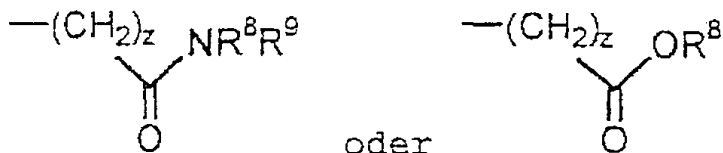
für R^1 T $-\text{CO}-$, $-\text{SO}_2-$ oder eine Einfachbindung ist und R^a und R^b unabhängig voneinander für H oder C_1 - C_6 -Alkoxy stehen oder R^a und R^b zusammen genommen C_3 - C_6 -Cycloalkyl, $=\text{N}-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkyl oder



bilden können

R^{10} H, Aryl, Arylthio oder Heteroaryl ist;

R^2 H,



ist, $z = 0$ oder 1 , R^8 H ist und R^9 Alkyl, Cycloalkyl, Arylalkyl, Heterocycloalkyl oder substituiertes Alkyl ist.

[0009] In einer anderen Ausführungsform ist die Erfindung auf eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Hemmung der abnormalen Vermehrung von Zellen gerichtet, welche eine wirksame Menge von Verbindung (1.0) in Kombination mit einem pharmazeutisch akzeptablen Träger umfasst.

[0010] In einer anderen Ausführungsform ist die Erfindung auf die Verwendung von Verbindung (1.0) für die Herstellung eines Arzneimittels zur Hemmung der abnormalen Vermehrung von Zellen, einschließlich transformierten Zellen, gerichtet, welche umfasst, eine wirksame Menge von Verbindung (1.0) an ein Säugetier (z. B. einen Menschen), welches einer solchen Behandlung bedarf, zu verabreichen. Abnormale Vermehrung von Zellen bezieht sich auf eine Zellvermehrung, welche von normalen regulatorischen Mechanismen unabhängig ist (z. B. Verlust von Kontakthemmung). Dies umfasst die abnormale Vermehrung von: (1) Tumorzellen (Tumoren), welche ein aktiviertes Ras-Onkogen exprimieren; (2) Tumorzellen, in welchen das Ras-Protein als Ergebnis einer onkogenen Mutation in einem anderen Gen aktiviert ist; (3) gutartige und bösartige Zellen von anderen proliferativen Erkrankungen, bei welchen eine fehlerhafte Ras-Aktivierung auftritt, und (4) gutartige oder bösartige Zellen, die durch andere Mechanismen als das Ras-Protein aktiviert sind. Ohne sich auf eine Theorie festlegen zu wollen, wird angenommen, dass diese Verbindungen entweder durch die Hemmung von G-Protein-Funktion, wie ras p21, durch Blockierung der G-Protein-Isoprenylierung, was diese bei der Behandlung von proliferativen Erkrankungen, wie Tumorwachstum und Krebs, nützlich macht, oder durch Hemmung der ras-Farnesylproteintransferase, was diese aufgrund ihrer antiproliferativen Aktivität gegenüber durch ras transformierten Zellen nützlich macht, wirken können.

[0011] Die zu hemmenden Zellen können Tumorzellen sein, welche ein aktiviertes ras-Onkogen exprimieren. Beispielsweise umfassen die Arten von Zellen, die gehemmt werden können, Pankreastumorzellen, Lungenkrebszellen, myeloische Leukämie-Tumorzellen, Schilddrüsenfollikeltumorzellen, Myelodysplasietumorzellen, Epidermiskarzinomtumorzellen, Blasenkarzinomtumorzellen oder Kolontumorzellen. Die Hemmung der abnormalen Vermehrung von Zellen durch die Behandlung mit der Verbindung (1.0) kann auch durch Hemmen der ras-Farnesylproteintransferase erfolgen. Es können Tumorzellen gehemmt werden, in welchen das Ras-Protein als Ergebnis einer onkogenen Mutation in anderen Genen als dem Ras-Gen aktiviert ist. Alternativ können Verbindungen (1.0) Tumorzellen, die durch ein anderes Protein als das Ras-Protein aktiviert werden, hemmen.

[0012] Diese Erfindung stellt auch die Verwendung von Verbindung (1.0) für die Herstellung eines Arzneimittels für die Hemmung von Tumorwachstum durch Verabreichen einer wirksamen Menge von Verbindung (1.0) an ein Säugetier (z. B. einen Menschen), welches einer solchen Behandlung bedarf, bereit. Diese Erfindung stellt insbesondere die Verwendung von Verbindung (1.0) für die Herstellung eines Arzneimittels zur Hemmung des Wachstums von Tumoren, welche ein aktiviertes Ras-Onkogen exprimieren, durch die Verabreichung einer wirksamen Menge der oben beschriebenen Verbindungen bereit. Beispiele von Tumoren, welche gehemmt werden können, umfassen, sind aber nicht beschränkt auf Lungenkrebs (z. B. Lungenadenokarzinom), Krebserkrankungen des Pankreas (z. B. Pankreaskarzinom, wie beispielsweise exokrines Pankreaskarzinom), Krebserkrankungen des Kolons (z. B. Kolorektalkarzinome, wie beispielsweise Kolonadenokarzinom und Kolonadenom), myeloische Leukämien (z. B. akute myeloische Leukämie (AML)), Schilddrüsenfollikelkrebs, myelodysplastisches Syndrom (MDS), Blasenkarzinom und epidermales Karzinom.

[0013] Diese Erfindung stellt auch die Verwendung von Verbindung (1.0) für die Herstellung eines Arzneimittels für die Hemmung von proliferativen Erkrankungen, sowohl gutartigen als auch bösartigen, bereit, bei welchen Ras-Proteine als Ergebnis einer onkogenen Mutation in anderen Genen fehlerhaft aktiviert sind, – d. h. das Ras-Gen selbst ist nicht durch Mutation zu einer onkogenen Form aktiviert, – wobei diese Hemmung durch die Verabreichung einer wirksamen Menge der hier beschriebenen Carbonylpiperazinyl- und -piperidinylverbindungen (1.0) an ein Säugetier (z. B. einen Menschen), welches einer solchen Behandlung bedarf, bewerkstelligt wird. Beispielsweise können die gutartige proliferative Erkrankung Neurofibromatose Oder Tumore, bei welchen Ras aufgrund einer Mutation oder Überexpression von Tyrosinkinase-Onkogenen (z. B. neu, src, abl,

ick und fyn) aktiviert ist, durch die hier beschriebenen Carbonylpi- perazinyl- und -piperidinylverbindungen (1.0) gehemmt werden.

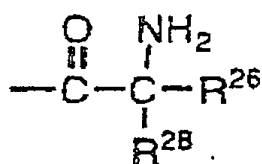
[0014] In einer anderen Ausführungsform ist die Erfindung auf die Verwendung von Verbindung 1.0 für die Herstellung eines Arzneimittels zur Hemmung der ras-Farnesylproteintransferase und der Farnesylierung des Onkogen-Proteins Ras durch Verabreichen einer wirksamen Menge von Verbindung (1.0) an Säugetiere, speziell Menschen, gerichtet. Die Verabreichung der Verbindungen dieser Erfindung an Patienten, um die Farnesylproteintransferase zu hemmen, ist bei der Behandlung der oben beschriebenen Krebserkrankungen nützlich.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0015] Wie hier verwendet, werden die folgenden Begriffe verwendet, wie nachfolgend definiert, sofern nicht anders angegeben:

Ac – steht für Acetyl;

Acylradikal einer natürlicherweise vorkommenden Aminosäure – bedeutet eine Gruppe der Formel $-C(O)C(NH_2)R^{26}R^{28}$, d. h.



worin R^{26} und R^{28} die Substituenten einer Aminosäure, welche an das α -Kohlenstoffatom gebunden sind, darstellen; R^{26} und R^{28} können beispielsweise unabhängig voneinander ausgewählt werden aus H, Alkyl oder mit einer R^{30} -Gruppe substituiertem Alkyl, worin R^{30} beispielsweise -OH, SH, -SCH₃, -NH₂, Phenyl, p-Hydroxyphenyl, Indolyl oder Imidazolyl sein kann, so dass HO-C(O)C(NH₂)R²⁶R²⁸ eine Aminosäure, ausgewählt aus beispielsweise Alanin, Cystein, Cystin, Glycin, Histidin, Isoleucin, Leucin, Lysin, Methionin, Phenylalanin, Serin, Tryptophan, Tyrosin oder Valin, ist. Die Stereochemie der Aminosäure ist vorzugsweise von der absoluten L-Konfiguration.

Alkyl – (einschließlich der Alkylanteile von Alkoxy, Alkylamino und Dialkylamino) – steht für geradkettige und verzweigte Kohlenstoffketten und enthält ein bis zwanzig Kohlenstoffatome, vorzugsweise ein bis sechs Kohlenstoffatome; beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, Isopentyl, Hexyl und dergleichen; wobei die Alkylgruppe gegebenenfalls und unabhängig voneinander mit einem, zwei oder drei von Hydroxy, Alkoxy, Halogen (z. B. CF₃), Amino, Alkylamino, Dialkylamino, N-Acylalkylamino, N-Alkyl-N-acylamino, -S(O)_m-Alkyl, worin m = 0, 1 oder 2 und Alkyl oben definiert ist, substituiert sein kann;

Alkoxy – eine Alkylgruppierung mit einem bis 20 Kohlenstoffatomen, welche kovalent durch ein Sauerstoffatom an ein angrenzendes Strukturelement gebunden ist, beispielsweise Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy, Pentoxy, Hexoxy und dergleichen;

Alkenyl – steht für gerad- und verzweigt-kettige Kohlenstoffketten, welche wenigstens eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung aufweisen und 2 bis 12 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 2 bis 6 Kohlenstoffatome und am meisten bevorzugt 3 bis 6 Kohlenstoffatome enthalten;

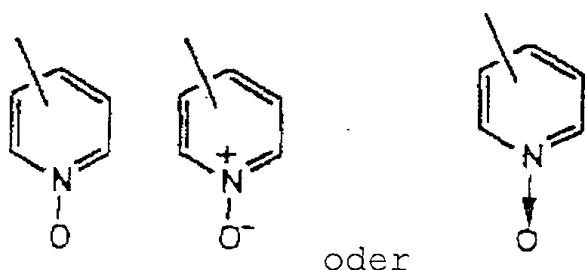
Alkynyl – steht für gerad- und verzweigt-kettige Kohlenstoffketten, welche wenigstens eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindung aufweisen und 2 bis 12 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 2 bis 6 Kohlenstoffatome enthalten;

aq – steht für wässrig;

Arylalkyl – steht für eine Alkylgruppe, wie oben definiert, bei welcher ein oder mehrere Wasserstoffatome der Alkylgruppierung durch ein oder mehrere Arylgruppen, wie nachfolgend definiert, ersetzt worden sind (z. B. Benzyl, Diphenylmethyl);

Aryl (einschließlich des Arylanteils von Aryloxy und Arylalkyl) – steht für eine carbocyclische Gruppe, welche 6 bis 15 Kohlenstoffatome enthält und wenigstens einen aromatischen Ring aufweist (z. B. ist Aryl Phenyl oder Naphthyl), wobei alle verfügbaren substituierbaren Kohlenstoffatome der carbocyclischen Gruppe als mögliche Anheftungspunkte gedacht sind, wobei die carbocyclische Gruppe gegebenenfalls und unabhängig voneinander substituiert ist mit einem, zwei, drei oder mehr von Halogen, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Aryl, Arylalkoxy, Aryloxy, -NO₂, -S(O)_m-Aryl, worin m = 0, 1 oder 2, C(O)R¹¹ (worin R¹¹ wie hier zuvor definiert ist), einem Acylrest, -COOR¹⁶ (worin R¹⁶ für H, Alkyl, Aryl oder Arylalkyl steht) oder substituiertem C₁-C₆-Alkyl, wobei die Alkylgruppe mit einem, zwei oder drei von Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Aryl, N-Acylalkylamino, N-Alkyl-N-acylamino, N-Arylalkyl-N-acylamino, Hydroxy, Alkoxy, Halogen oder Heterocycloalkyl substituiert ist mit der Maßgabe, dass, wenn es zwei oder mehr Hydroxy-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminosubstituenten an der substituierten C₁-C₆-Alkylgruppe gibt, die Substituenten sich an unterschiedlichen Kohlenstoffatomen befinden; oder die Arylgruppe kann alternativ durch angrenzende Atome kondensiert

sein unter Bildung eines kondensierten Rings, welcher bis zu vier Kohlenstoff- und/oder Heteroatome enthält, (z. B. Methylendioxyphenyl, Indanyl, Tetralinyl, Dihydrobenzofuranyl);
 Arylalkoxy – steht für eine Arylalkylgruppe, wie oben definiert, in welcher die Alkylgruppierung durch ein Sauerstoffatom kovalent an ein angrenzendes Strukturelement gebunden ist, z. B. Benzyloxy;
 Aryloxy – steht für eine Arylgruppe, wie oben definiert, welche durch ein Sauerstoffatom kovalent an ein angrenzendes Strukturelement gebunden ist, z. B. Phenoxy;
 Arylthio – steht für eine Arylgruppe, wie oben definiert, welche durch ein Schwefelatom kovalent an ein angrenzendes Strukturelement gebunden ist, beispielsweise Phenylthio;
 BOC – steht für tert.-Butoxycarbonyl;
 BOC-ON – steht für [2-(tert.-Butoxycarbonyloxyimino)-2-phenylacetonitril];
 C – steht für Kohlenstoff;
 CBZ – steht für Benzyloxycarbonyl;
 CPh₃ – steht für Triphenylmethyl;
 Cycloalkyl – steht für einen gesättigten, verzweigten oder unverzweigten carbocyclischen Ring mit 3 bis 20 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 3 bis 7 Kohlenstoffatomen;
 DBU – steht für 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-en;
 DCC – steht für Dicyclohexylcarbodiimid;
 DCM – steht für Dichlormethan;
 DIC – steht für Diisopropylcarbodiimid;
 DMAP – steht für 4-Dimethylaminopyridin;
 DMF – steht für N,N-Dimethylformamid;
 EDC (auch DEC) – steht für 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-hydrochlorid oder 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid-hydrochlorid;
 Fmoc – steht für 9-Fluorenylmethoxycarbonyl;
 Fmoc-Cl – steht für 9-Fluorenylmethylchlorformiat;
 HATU – steht für [O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorphosphat];
 MCPBA – steht für m-Chlorperbenzoesäure;
 Ph – steht für Phenyl;
 TBAF – steht für Tetrabutylammoniumfluorid;
 TFA – steht für Trifluoressigsäure;
 THF – steht für Tetrahydrofuran;
 Halogen (Halo) – steht für Fluor, Chlor, Brom und Iod;
 Halogenalkyl – steht für eine Alkylgruppe, wie oben definiert, in welcher ein oder mehrere Wasserstoffatome durch ein oder mehrere Halogenatome ersetzt worden sind, d. h. Chlormethyl und Trifluormethyl;
 Heterocycloalkyl – steht für einen gesättigte(n), verzweigte(n) oder unverzweigte(n) mono-, bi- oder tricyclische(n) carbocyclische(n) Ring(e), enthaltend 3 bis 15 Kohlenstoffatome in jedem Ring, vorzugsweise 4 bis 6 Kohlenstoffatome, wobei wenigstens ein carbocyclischer Ring durch 1 bis 3 Heteroatome, ausgewählt aus -O-, -S- oder -N- unterbrochen ist (geeignete Heterocycloalkylgruppen umfassen 2- oder 3-Tetrahydrofuran, 2- oder 3-Tetrahydrothienyl, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, 1-, 2- oder 3-Morpholino, 2- oder 3-Piperazinyl, 2- oder 4-Dioxanyl, Diaza-2,2,2-bicyclooctan u. s. w.); wobei ein jegliches der verfügbaren substituierbaren Kohlenstoff- und Stickstoffatome in dem Ring gegebenenfalls und unabhängig voneinander substituiert ist mit einem, zwei, drei oder mehr von C₁-C₆-Alkyl, Aryl, Arylalkyl, Halogenalkyl, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, -S(O)_m-Aryl, worin m = 0, 1 oder 2 und Aryl -oben definiert ist, -C(O)R¹¹, worin R¹¹ oben definiert ist, oder einem Acylrest einer natürlicherweise vorkommenden Aminosäure;
 Heteroaryl – steht für cyclische Gruppen mit einem, zwei oder drei Heteroatomen, ausgewählt aus -O-, -S- oder -N-, wo- bei das Heteroatom eine carbocyclische Ringstruktur unterbricht und eine ausreichende Anzahl von delokalisierten pi-Elektronen aufweist, um aromatischen Charakter zu verleihen, wobei die aromatischen heterocyclischen Gruppen vorzugsweise 2 bis 14 Kohlenstoffatome enthalten, z. B. Chinolinyl, Imidazolyl, Furan, Triazolyl, Thiazolyl, Indolyl, Benzothieryl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Pyridyl oder Pyridyl-N-oxid, wobei Pyridyl-N-oxid angegeben werden kann als



wobei alle verfügbaren substituierbaren Kohlenstoff- und Heteroatome der cyclischen Gruppe als mögliche An-

heftungspunkte gedacht sind, wobei die cyclische Gruppe gegebenenfalls und unabhängig voneinander substituiert ist mit einem, zwei, drei oder mehr von Halogen, Alkyl, Aryl, Arylalkyl, Heteroaryl, Hydroxy, Alkoxy, Phenoxy, $-\text{NO}_2$, CF_3 , Amino, Alkylamino, Dialkylamino und $-\text{COOR}^{16}$, wobei R^{16} für H, Alkyl, Aryl oder Arylalkyl (z. B. Benzyl) steht;

Heteroarylalkyl – steht für eine Alkylgruppe, wie oben definiert, bei welcher ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Heteroarylgruppen (wie oben definiert) ersetzt sind;

[0016] In die Ringsysteme eingezeichnete Linien geben an, dass die angegebene Bindung an ein jegliches der substituierbaren Ring-Kohlenstoffatome gebunden sein kann.

[0017] Bestimmte Verbindungen der Erfindung können in verschiedenen isomeren (z. B. enantiomeren und diastereomeren) Formen existieren. Die Erfindung zieht alle derartigen Isomere sowohl in reiner Form als auch in Form einer Mischung, einschließlich racemischer Mischungen, mit in Betracht. Es werden auch Enol-Formen mit umfasst.

[0018] Bestimmte Verbindungen (1.0) werden saurer Natur sein, z. B. jene Verbindungen, die eine Carboxyl- oder phenolische Hydroxylgruppe aufweisen. Diese Verbindungen können pharmazeutisch akzeptable Salze bilden. Beispiele von solchen Salzen können Natrium-, Kalium-, Calcium-, Aluminium-, Gold- und Silbersalze umfassen. Auch in Betracht gezogen werden Salze, die mit pharmazeutisch akzeptablen Aminen, wie Ammoniak, Alkylaminen, Hydroxyalkylaminen, N-Methylglucamin und dergleichen, gebildet werden.

[0019] Bestimmte basische Verbindungen (1.0) können auch pharmazeutisch akzeptable Salze, z. B. Säureadditionssalze, bilden. Die Pyrido-Stickstoffatome können beispielsweise Salze mit starken Säuren bilden, während Verbindungen mit basischen Substituenten, wie Aminogruppen, auch Salze mit schwächeren Säuren bilden. Beispiele von geeigneten Säuren für eine Salzbildung sind Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Citronensäure, Oxalsäure, Malonsäure, Salicylsäure, Äpfelsäure, Fumar- säure, Bernsteinsäure, Ascorbinsäure, Maleinsäure, Methansulfonsäure und andere anorganische Säuren und Carbonsäuren, die den Fachleuten auf diesem Gebiet wohlbekannt sind. Die Salze werden hergestellt, indem die freie Base-Form mit einer ausreichenden Menge der gewünschten Säure in Kontakt gebracht wird, um auf die herkömmliche Weise ein Salz herzustellen. Die freie Base-Formen können regeneriert werden, indem das Salz mit einer geeigneten verdünnten wässrigen Basenlösung, wie verdünnter wässriger NaOH, verdünntem wässrigem Kaliumcarbonat, Ammoniak oder Natriumbicarbonat, behandelt wird. Die freie Base-Formen unterscheiden sich von ihren jeweiligen Salzformen in bestimmten physikalischen Eigenschaften, wie Löslichkeit in polaren Lösemitteln, etwas, aber die Säure-und-Base-Salze sind ansonsten ihren jeweiligen freie Base-Formen für die Zwecke der Erfindung äquivalent.

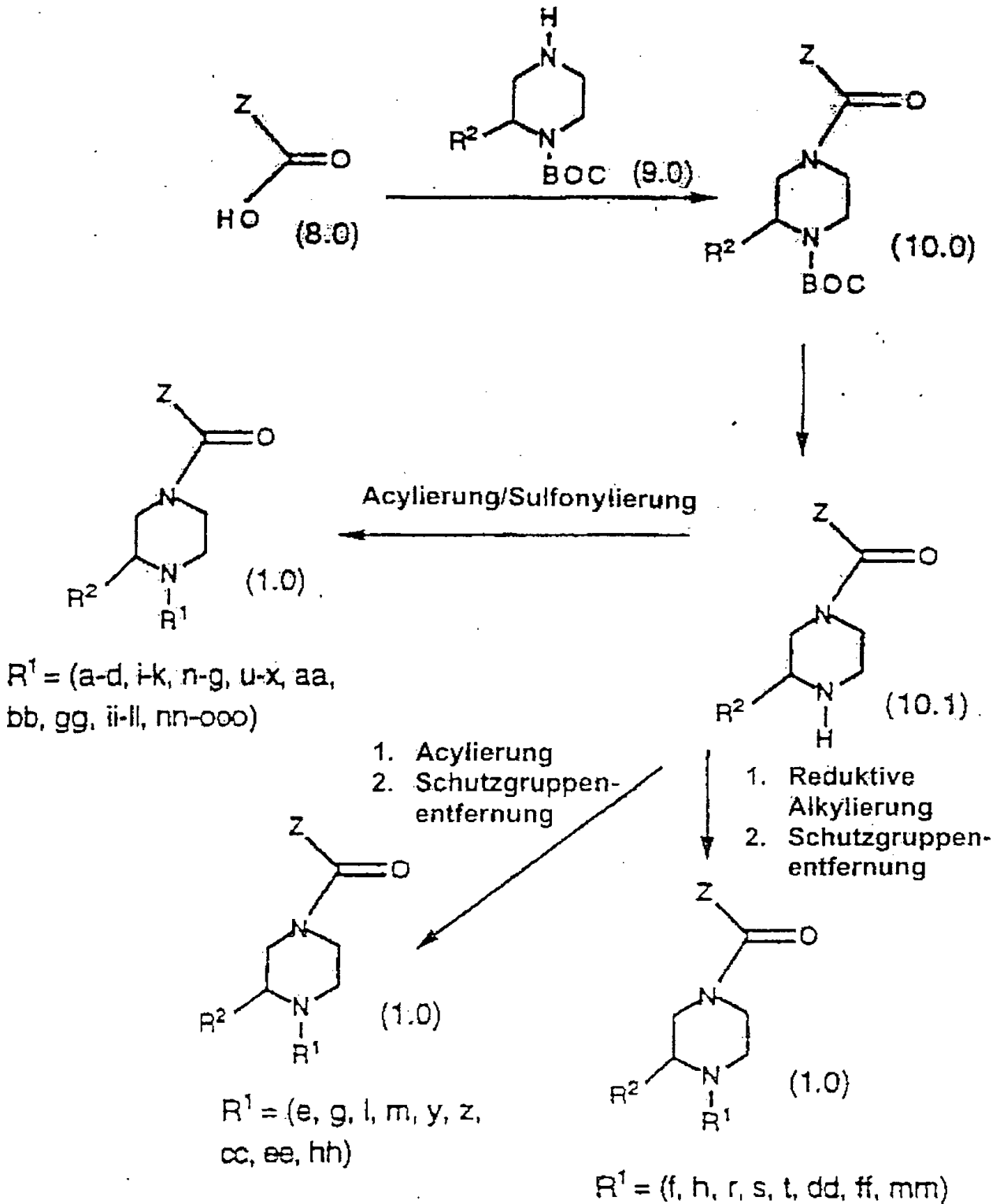
[0020] Alle solchen Säure-und-Base-Salze sollen pharmazeutisch akzeptable Salze innerhalb des Umfangs der Erfindung sein und alle Säure-und-Base-Salze werden für die Zwecke der Erfindung als äquivalent zu den freien Formen der entsprechenden Verbindungen angesehen.

[0021] Die folgenden Verfahren können eingesetzt werden, um Verbindungen der Erfindung herzustellen. Verschiedene Zwischenprodukte in den nachfolgend beschriebenen Verfahren können durch Verfahren, die in diesem Fachgebiet bekannt sind, siehe beispielsweise U.S. 3,409,621, U.S. 5,089,496, WO89/10369, WO92/20681 und WO93/02081, deren Offenbarungen in diese Unterlagen unter Bezugnahme auf diese aufgenommen werden, hergestellt werden.

A. Verfahren A zur Herstellung von Piperazinylverbindungen und Ausgangsmaterialien.

[0022] Die Piperazinylverbindungen der Erfindung und Ausgangsmaterialien davon können gemäß dem folgenden allgemeinen Verfahren A hergestellt werden.

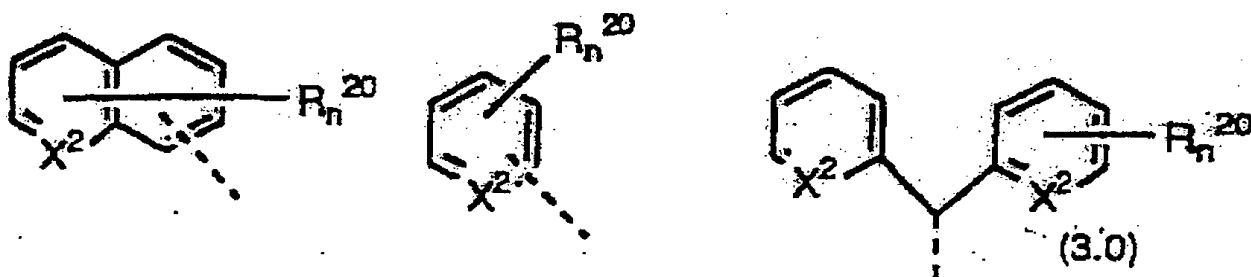
Verfahren A



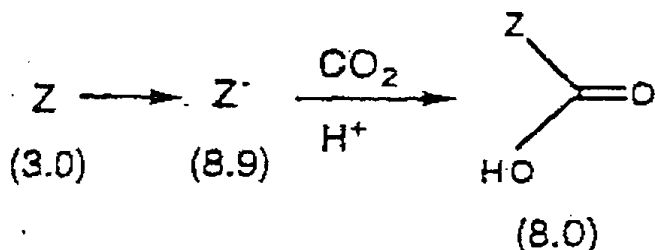
wobei Z, BOC, R¹, R² und (a-ooo) wie hier definiert sind.

A1. Herstellung von Piperazinyl-Ausgangsmaterialien.

[0023] Die aromatischen Verbindungen („Z“) der Formel (3.0)

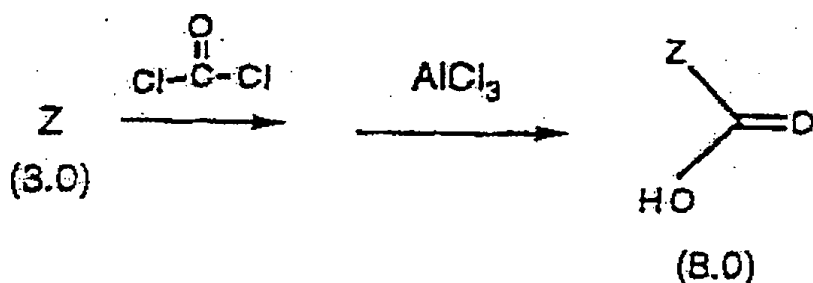


in welcher R_n^{20} und X^2 wie hier zuvor definiert sind und die als eine durchgezogene Linie ausgeführte nicht-lokalisierete Bindung angibt, dass R_n^{20} an den aromatischen Ring an einem jeglichen für eine Anheftung geeigneten Atom, d. h. Kohlenstoffatom, gebunden sein kann, sind den Fachleuten auf diesem Gebiet bekannt. Die gestrichelte nicht-lokalisierete Bindung gibt die nachfolgende Einführungsstelle für die Carboxylgruppe an.



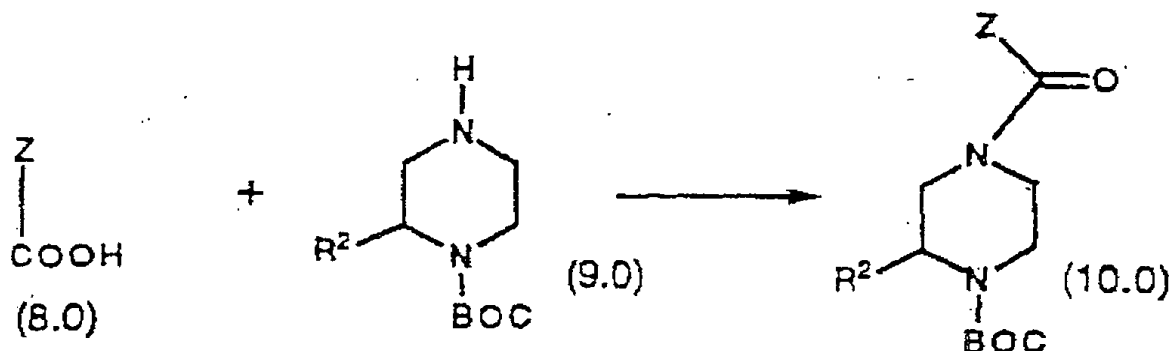
[0024] Unter Verwendung einer Reaktion, wie der Kolbe-Schmidt-Reaktion, können die Carbonsäuren der Formel (8.0) hergestellt werden, indem die aromatischen Verbindungen der Formel (3.0) mit einer Base, wie n-Butyllithium, in Kontakt gebracht werden, gefolgt von einer Behandlung mit Kohlendioxid, gefolgt dann durch eine Behandlung mit einer geeigneten Säure, wie Salzsäure, wodurch Carbonsäuren (8.0), die ebenfalls in diesem Fachgebiet bekannte Verbindungen sind, erhalten werden.

[0025] Alternativ kann eine Carbonsäure (8.0), in welcher $b = 0$, hergestellt werden, indem das aromatische Halogenid (d. h. R^{20} ist Halogen) der Verbindung (3.0) und ein metallorganisches Reagens, wie n-Butyllithium, umgesetzt werden, wodurch das aromatische Anion (8.9) erhalten wird, das dann mit Kohlendioxid und Säure behandelt wird, wie oben beschrieben, wodurch die Carbonsäure (8.0) erhalten wird.



[0026] In einer alternativen Reaktion können Carbonsäuren (8.0) hergestellt werden, indem aromatische Verbindungen (3.0) mit Phosgen in Gegenwart einer Lewis-Säure, wie Aluminiumchlorid ($AlCl_3$), umgesetzt werden, gefolgt von einer Hydrolyse des Säurechlorids, wodurch die Carbonsäure (8.0) erhalten wird.

[0027] Es sind in diesem Fachgebiet auch Carbonsäuren (8.0) bekannt, in welchen $b = 1, 2, 3$ oder 4 , z. B. 3-Pyridyllessigsäure, 3-Phenylpropionsäure, 4-Phenylbuttersäure und dergleichen.

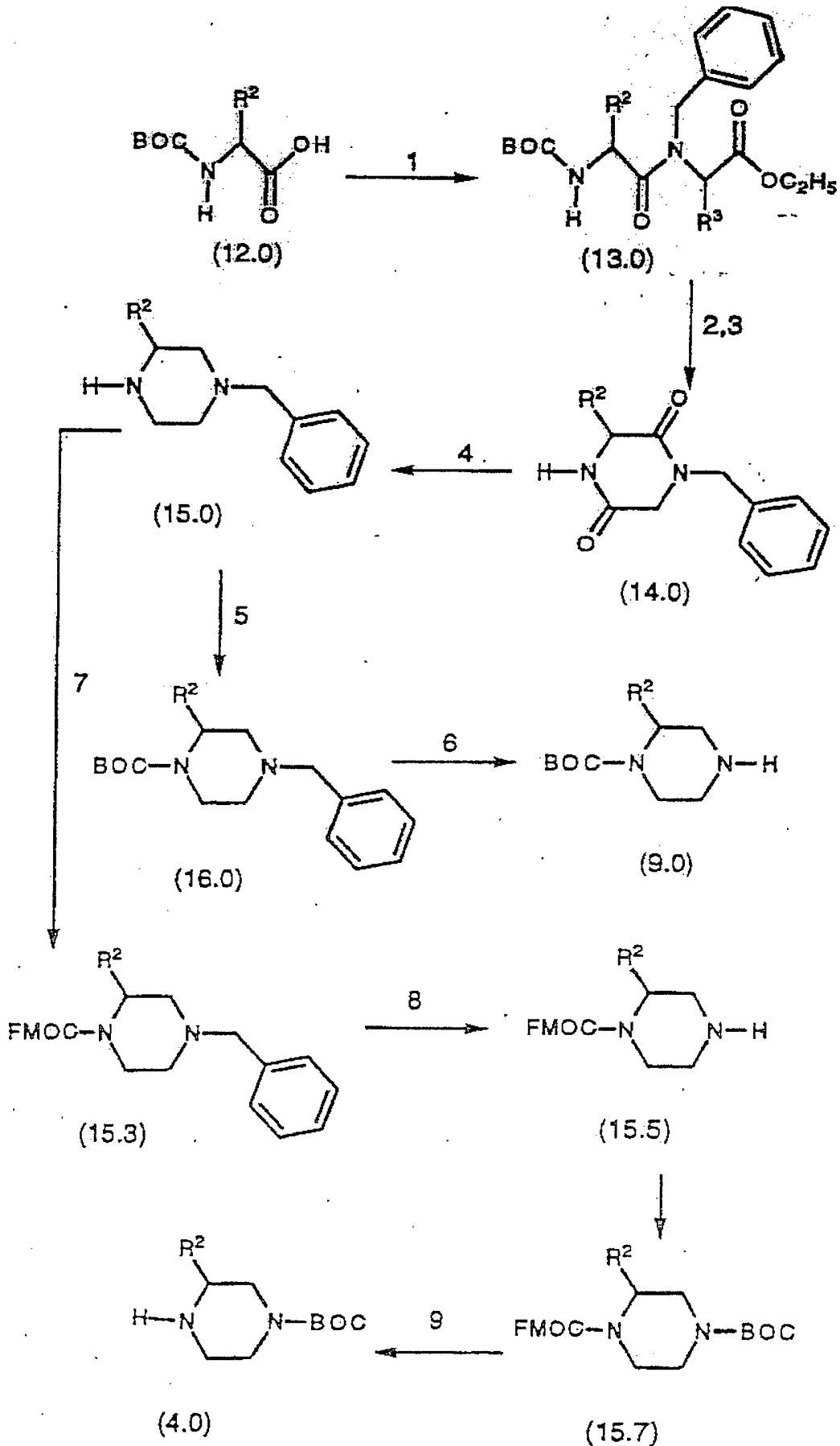


[0028] Die Carbonsäure (8.0) wird dann mit einem Piperazinyl-Zwischenprodukt (9.0) in Gegenwart eines

Kopplungsmittels (wie eines Carbodiimids, z. B. Dicyclohexylcarbodiimid) in einem geeigneten Lösemittel, wie DMF, bei einer geeigneten Temperatur umgesetzt, um das Piperazinylamid (10.0) herzustellen.

[0029] Die Herstellung von Verbindungen der Formel 9.0 wird in WO 95/00497, veröffentlicht am 05. Januar 1995, beschrieben. Die Herstellung des Piperazinyl-Zwischenprodukts (9.0) wird in den Schemata 1 und 2 gezeigt.

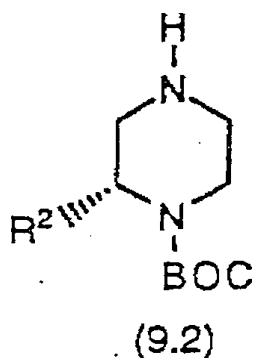
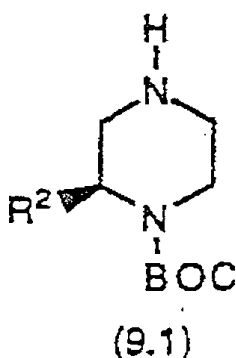
SCHEMA 1



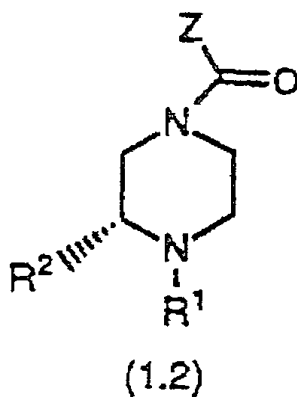
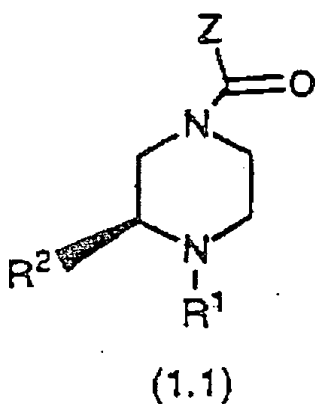
[0030] Schema 1 beschreibt die Synthese von 2,3-disubstituierten Piperazinen, in welchen R^2 unabhängig für

H, Alkyl, Alkenyl oder Alkynyl steht. Schema 1 beschreibt auch die Synthese von 2,3-disubstituierten Piperazinen, in welchen R^2 unabhängig für Alkyl, Alkenyl oder Alkynyl, die mit Substituentengruppen (a), (b), (c), (d) und (g), wie oben definiert, substituiert sind, steht, mit der Ausnahme, dass R^8 und R^9 keine Gruppe sein können, welche mit $-C(O)R^{13}$ oder $-SO_2R^{13}$ substituiert ist. In Schema 1 sind BOC-geschützte Aminosäuren (12.0) kommerziell erhältlich oder können durch Vorgehensweisen, die in diesem Fachgebiet wohlbekannt sind, hergestellt werden. Diese Aminosäuren können unter Verwendung von geeigneten Kopplungsmitteln, wie DCC oder EDC, in geeigneten Lösemitteln (z. B. N,N-Dimethylformamid, Chloroform oder Methylenchlorid) an einen kommerziell erhältlichen N-Benzyl-geschützten Aminosäureethylester gekoppelt werden (Schritt 1), um eine Verbindung der Formel 13.0 herzustellen. Im allgemeinen wird diese Umsetzung bei Raumtemperatur (d. h. etwa 25°C) ausgeführt. Die BOC-Schutzgruppe wird bei Raumtemperatur mit geeigneten Reagenzien, wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure in Chloroform oder Dioxan, entfernt (Schritt 2). Das von seinen Schutzgruppen befreite Dipeptid wird unter basischen Bedingungen cyclisiert (Schritt 3), wodurch die Verbindung der Formel 14.0 hergestellt wird. Die Verbindung der Formel 14.0 wird dann unter Verwendung von $LiAlH_4$ in unter Rückfluss kochendem Ether (Diethylether) oder THF reduziert (Schritt 4), wodurch das Piperazin der Formel 15.0 erhalten wird. Das nicht substituierte Stickstoffatom des Piperazins der Formel 15.0 wird mit einer BOC-Gruppe durch Vorgehensweisen, die in diesem Fachgebiet wohlbekannt sind, geschützt (Schritt 5), wodurch die Verbindung der Formel 16.0 erhalten wird. Die N-Benzylgruppe wird durch katalytische Hydrierung (z. B. unter Verwendung von Pd/C und Wasserstoffgas unter einem Druck von ungefähr 60 psi) entfernt (Schritt 6), wodurch die Verbindung der Formel (9.0) erhalten wird. Alternativ kann die Verbindung (15.0) in das FMOC-Derivat (15.3) durch Behandlung mit FMOC-Cl in Gegenwart einer Base, wie Natriumbicarbonat in einem wässrigen Dioxan, umgewandelt werden. Das FMOC-Derivat (15.3) kann von den Benzylgruppen befreit werden, wie in Schritt 6 oben beschrieben, wodurch Verbindung (15.5) erhalten wird. Die Verbindung (15.5) kann in das BOC-Derivat (15.7) durch Vorgehensweisen, die in diesem Fachgebiet bekannt sind, umgewandelt werden. Die Verbindung (15.7) kann in Verbindung (4.0) durch Erwärmen in einem geeigneten Hydroxyl-Lösemittel, wie Methanol, umgewandelt werden.

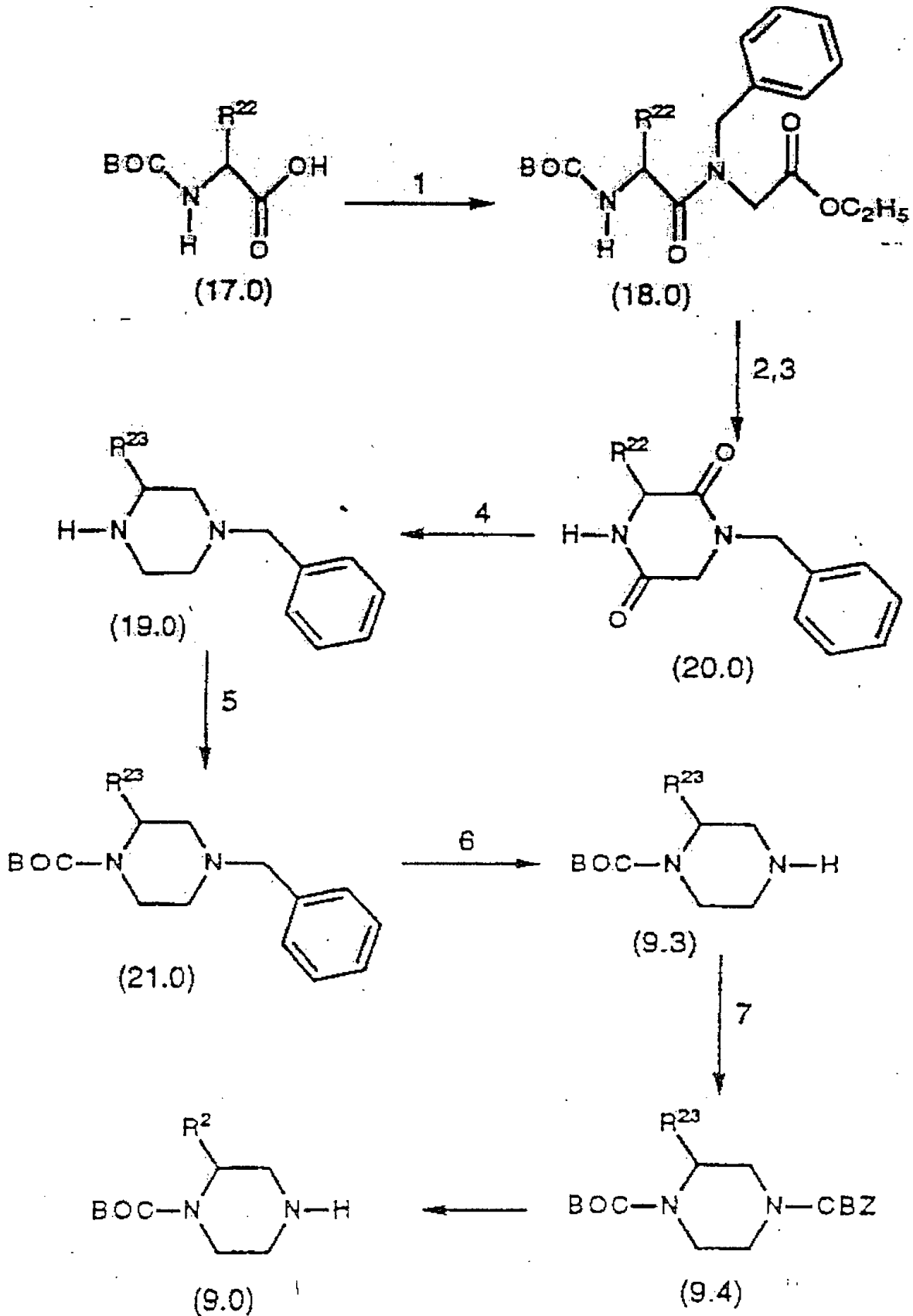
[0031] Für die Fachleute auf diesem Gebiet wird ersichtlich sein, dass die Verbindung der Formel 9.0 als die folgenden Enantiomere existieren kann.



[0032] Diese Piperazinyllisomere liefern die gewünschten Isomere der Verbindung (1.0), die nachfolgend gezeigt sind:



SCHEMA 2



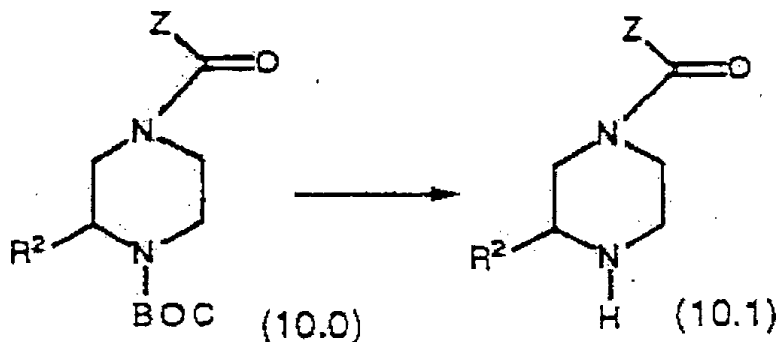
[0033] Die Verbindungen (9.0), in welchen R^2 unabhängig für Alkyl, Alkenyl oder Alkynyl, substituiert mit (a)-, (c)-, (d)- oder (g)-Gruppen, in welchen R^8 oder R^9 durch $-C(O)R^{13}$ oder $-S(O)_2R^{13}$ substituiert sind, steht, können gemäß dem Verfahren von Schema 2 hergestellt werden. Die Verbindungen (9.0), in welchen R^2 unabhängig für $-C(O)NR^8R^9$ oder $-C(O)OR^8$ steht oder in welchen R^2 unabhängig für Alkyl, Alkenyl oder Alkynyl, substituiert

tuiert mit dessen Gruppen (e), (f) oder (h)–(p), steht, werden ebenfalls gemäß dem Verfahren von Schema 2 hergestellt. Die Verbindungen (17.0) und (18.0), in welchen R^{22} unabhängig für eine Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylgruppe, welche entweder eine -OH-Gruppe, ein -COOH oder den dazu entsprechenden Ester enthält, steht, sind kommerziell erhältlich oder können durch Vorgehensweisen, die in diesem Fachgebiet wohlbekannt sind, hergestellt werden. In Schema 2 wird die Verbindung (17.0) gemäß den für Schema 1 (Schritte 1 bis 4) beschriebenen Vorgehensweisen umgesetzt, wodurch eine Verbindung (19.0) hergestellt wird, in welcher R^{23} unabhängig für eine Hydroxy-substituierte Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylgruppe steht. Die Verbindung (19.0) wird dann mit einer BOC-Gruppe geschützt und dann werden die Benzylgruppen gemäß den Vorgehensweisen in Schema 1 (Schritte 5 und 6) entfernt, wodurch eine Verbindung (9.3) hergestellt wird. Das nicht-substituierte Stickstoffatom von Verbindung (9.3) wird mit einer CBZ-Gruppe durch Vorgehensweisen, die in diesem Fachgebiet bekannt sind, geschützt (Schritt 7), wodurch die Verbindung (9.4) hergestellt wird. Die Gruppe R^{23} an Verbindung (9.4) kann zu R^2 umgewandelt werden, gefolgt von der Entfernung der Schutzgruppen von Verbindung (9.4) durch katalytische Hydrierung, d. h. Palladium/Kohlenstoff und Wasserstoff in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Methanol, wodurch die Verbindung (9.0) erhalten wird.

[0034] Wenn R^{23} von Verbindung (9.4) $-CH_2OH$ ist, kann die Hydroxygruppe oxidiert werden, um die entsprechende Carboxylgruppe (COOH) zu erzeugen. Diese Carboxylgruppe kann dann verestert werden, wodurch Verbindungen hergestellt werden, in welchen $R^2 -C(O)OR^8$ ist, oder die Carboxylgruppe kann durch Vorgehensweisen, welche in diesem Fachgebiet wohlbekannt sind, in Amide umgewandelt werden, um Verbindungen herzustellen, in welchen $R^2 -C(O)NR^8R^9$ ist.

[0035] Um Verbindungen (9.0) in Schema 2, in welchen R^2 ein anderer Substituent als $-C(O)OR^8$ oder $-C(O)NR^8R^9$ ist, herzustellen, kann die Hydroxygruppe an R^{23} in Verbindung (9.4) in eine austretende Gruppe, wie Chlor, Mesyloxy oder Tosyloxy, durch Techniken-, die in diesem Fachgebiet wohlbekannt sind, umgewandelt werden. Dann kann die austretende Gruppe R^2 durch verschiedene Nukleophile verdrängt werden, wie organometallische Verbindungen (um R^2 mit einem (a)-Substituenten herzustellen), Thiole (um R^2 mit einem (d)-Substituenten herzustellen), Sulfonyle (um R^2 mit einem (e)-Substituenten herzustellen), Sulfinyle (um R^2 mit einem (f)- oder (m)-Substituenten herzustellen), Amine (um R^2 mit einem (g)-Substituenten herzustellen) und Alkohole (um R^2 mit einem (c)-Substituenten herzustellen). Die Hydroxygruppe an R^{23} in Verbindung (9.4) kann auch acyliert werden (um R^2 mit einem (j)- oder (k)-Substituenten herzustellen) oder alkyliert werden (um R^2 mit einem (c)-Substituenten herzustellen). Wenn R^{23} in Verbindung (9.4) Alkyl, welches mehr als ein Kohlenstoffatom aufweist, oder Alkenyl oder Alkynyl ist, kann die Hydroxygruppe oxidiert werden, wie oben diskutiert, um die entsprechende Carboxylgruppe zu erzeugen (d. h. Substituent (o), wobei R^8 H ist). Diese Carboxylgruppe kann durch Vorgehensweisen, die in diesem Fachgebiet wohlbekannt sind, verestert werden, um Verbindungen herzustellen, in welchen der Substituent (o) $-C(O)OR^8$, worin R^8 etwas anderes als H ist, ist, oder zu Amidinen umgewandelt werden, um R^2 mit einem (l)-Substituenten herzustellen herzustellen. Wenn die austretende Gruppe durch ein Amin (z. B. $-NR^8R^9$) verdrängt wird, kann das Amin dann in R^2 -Substituentengruppen (h), (i) oder (n) umgewandelt werden, indem das Amin mit einem Acylhalogenid (um R^2 mit einem (h)-Substituenten herzustellen), einem Carbamylhalogenid (um R^2 mit einem (i)-Substituenten herzustellen) oder einem Sulfonylhalogenid (um R^2 mit einem (n)-Substituenten herzustellen) durch Vorgehensweisen, die in diesem Fachgebiet wohlbekannt sind, umgesetzt wird, was nach einer Schutzgruppenentfernung Verbindung (9.0) ergibt.

[0036] Die Verbindung der Formel 10.0 kann durch Behandlung mit einer Säure (z. B. Trifluoressigsäure oder HCl-Dioxan) von ihren Schutzgruppen befreit werden (d. h. die BOC-Gruppe entfernt werden), wodurch die Verbindung (10.1) hergestellt wird.



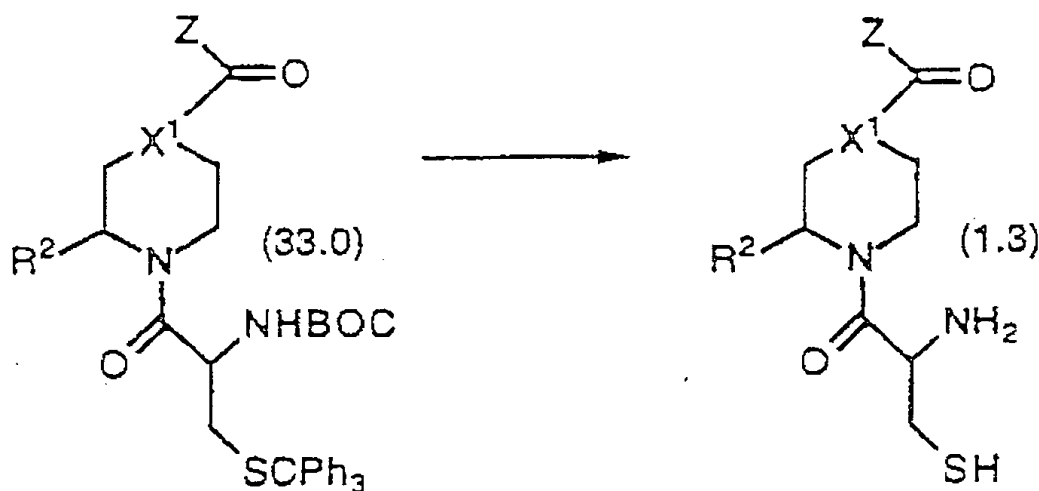
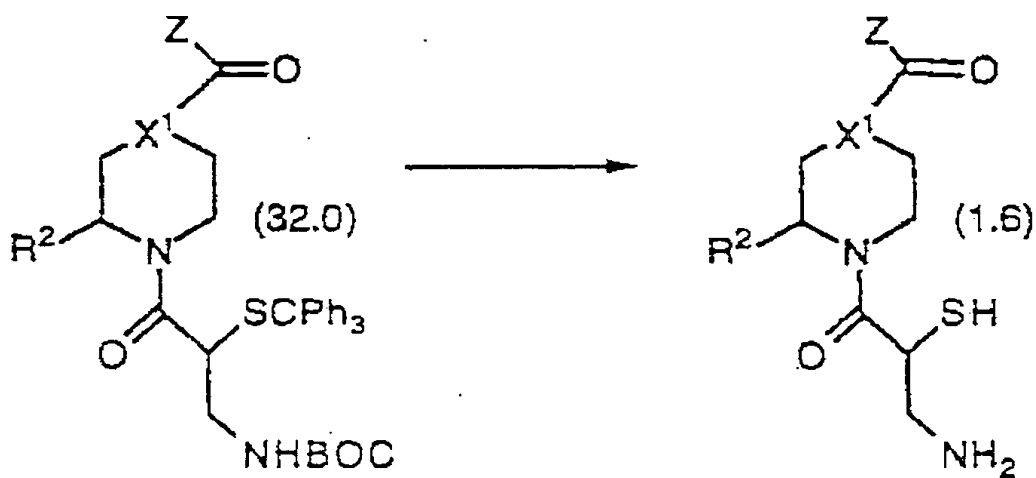
A2. Herstellung von Piperazinyilverbindungen

[0037] Verbindung (10.1) kann in die gewünschte Piperazinyilverbindung (1.0), in welcher X^1 N ist, durch Acylierung, Acylierung und Schutzgruppenentfernung oder reduktive Alkylierung, gegebenenfalls mit Schutzgruppenentfernung, umgewandelt werden.

[0038] Eine Acylierung der Verbindung (10.1) kann ausgeführt werden, indem diese mit einer Verbindung mit einer Carbonsäuregruppierung, welche in der gewünschten R¹-Gruppe enthalten ist oder einen Teil von dieser darstellt, mit einem Kopplungsmittel, wie einem Carbodiimid, wie Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) oder DEC (1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid), umgesetzt wird. Die Acylierungsreaktion kann in einem geeigneten organischen Lösemittel, wie DMF, THF oder Methylenchlorid, bei einer Temperatur von ungefähr -10°C bis ungefähr 100°C, vorzugsweise bei ungefähr 0°C bis ungefähr 50°C und am meisten bevorzugt bei etwa Raumtemperatur ausgeführt werden. Wenn das Kopplungsreagens DCC oder DEC ist, wird die Umsetzung vorzugsweise in Gegenwart von HOBT ausgeführt.

[0039] Verbindungen (1.0), in welchen R¹ ein Substituent (a-d, j, k, l, g, i-q, gg-ii, ll, nn-ooo) ist, können hergestellt werden, indem eine Verbindung (10.1) mit R¹-L, worin R¹ die Gruppe -C(O)- enthält und L eine austretende Gruppe, wie Cl, Br, I oder ein Carboxylat ist (ein Anhydrid), umgesetzt wird. Die Umsetzung wird in Gegenwart einer Base, vorzugsweise eines tertiärenamins, wie beispielsweise Triethylamin oder N-Methylmorpholin, ausgeführt.

[0040] Wenn Verbindungen der Formeln 10.1 (X¹ ist N) oder 30.0 (X¹ ist CH) acyliert werden, um die Verbindungen (1.0), in welchen R¹ die Substituenten (g) oder (e) ist, herzustellen, werden die geschützten Verbindungen der Formeln 32.0 bzw. 33.0 gebildet.

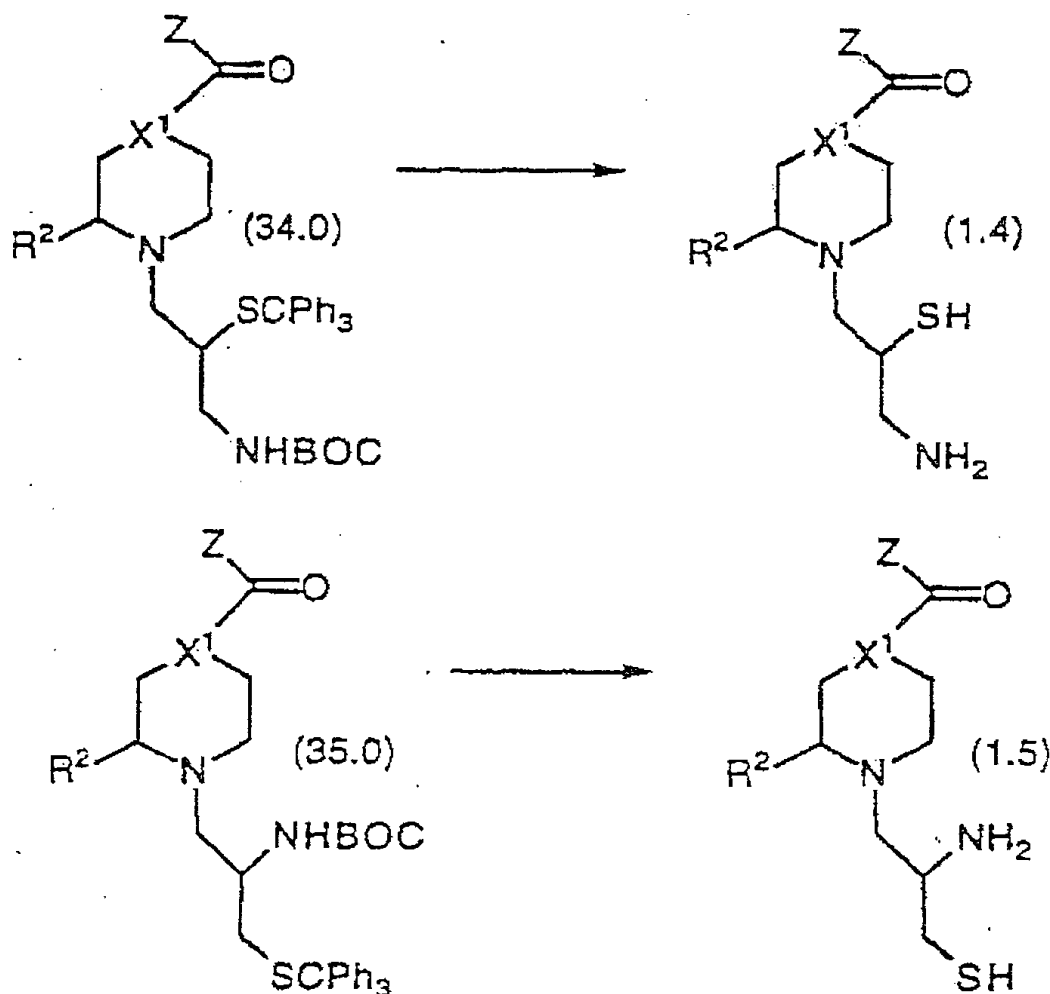


[0041] Die geschützten Verbindungen (32.0) und (33.0) können dann durch Verwendung von Trifluoressigsäure und Triethylsilan von ihren Schutzgruppen befreit werden, wodurch die Verbindungen (1.6) bzw. (1.3) erhalten werden, die als Hydrochlorid-Salze isoliert werden.

[0042] Eine reduktive Alkylierung (d. h. reduktive Aminierung) von Verbindung (10.1) kann bewerkstelligt werden, indem Verbindung (10.1) mit einem Aldehyd in DMF mit einem Dehydratisierungsmittel, wie Molekularsieben, bei Raumtemperatur (etwa 25°C) umgesetzt wird. Dieser Reaktion folgt eine Reduktion des als Zwischenprodukt gebildeten Imins mit einem Reduktionsmittel, wie Natriumcyanborhydrid oder Natriumtriacetoxyborhydrid. Die Reduktion wird üblicherweise bei Raumtemperatur in einem geeigneten Lösemittel, wie DMF, ausgeführt.

[0043] Wenn Verbindungen der Formeln 10.1 (X¹ ist N) oder 30.0 (X¹ ist CH) reaktiv alkyliert werden, um die Verbindungen (1.0), in welchen R¹ die Substituenten (h) oder (f) ist, herzustellen, werden die geschützten Ver-

bindungen (34.0) bzw. (35.0) gebildet.



[0044] Diese geschützten Verbindungen können unter Verwendung von Trifluoressigsäure und Triethylsilan von ihren Schutzgruppen befreit werden, um die Verbindungen (1.4) bzw. (1.5) zu erhalten, welche als Hydrochlorid-Salze isoliert werden.

[0045] Bestimmte Verbindungen der Formel (1.0) können in andere Verbindungen der Formel (1.0) unter Verwendung von Standardreaktionsbedingungen umgewandelt werden. Beispielsweise können Verbindungen der Formel (1.0), in welcher R² -CO₂H ist (d. h. -C(O)OR⁸ und R⁸ ist H), durch Ozonolyse einer Verbindung (1.0), in welcher R² CH₂=CH- ist, gefolgt von einer Oxidation des resultierenden Aldehyds, hergestellt werden, um andere gewünschte Verbindungen (1.0) zu erhalten.

[0046] Verbindungen (1.0), in welchen R² -C(O)OR⁸ ist, worin R⁸ etwas anderes als H ist, können aus Verbindung (1.0), worin R² -CO₂H ist, durch Behandlung mit SOCl₂ oder Oxalylchlorid, dann mit einem Alkohol der Formel R⁸OH, worin R⁸ wie oben definiert ist, hergestellt werden. In ähnlicher Weise können Verbindungen der Formel (1.0), worin R² -C(O)NR⁸R⁹ ist, aus einer Verbindung (1.0), in welcher R² -CO₂H ist, durch im wesentlichen die gleiche Methode, aber unter Ersetzen des Alkohols R⁸OH durch ein Amin der Formel R⁸R⁹NH, hergestellt werden. Alternativ können Verbindungen der Formel (1.0), in welcher R² -C(O)NR⁸R⁹ ist, hergestellt werden, indem eine Verbindung (1.0), in welcher R² -CO₂H ist, mit einem Amin R⁸R⁹NH in Gegenwart eines Kopplungsmittels, wie DCC oder DEC, umgesetzt wird.

[0047] Auf eine analoge Weise können Verbindungen (1.0), in welchen R² durch eine Gruppe der Formel -C(O)OR⁸ oder -C(O)NR⁸R⁹ substituiertes Alkyl ist, durch im wesentlichen die gleichen Vorgehensweisen, wie oben beschrieben, hergestellt werden, um Verbindungen zu bilden, in welchen R² -CO₂H, -C(O)OR⁸ oder -C(O)NR⁸R⁹ ist, indem die Verbindung (1.0), in welcher R² CH₂=CH- ist, durch eine geeignete Alkenylgruppe (d. h. eine Gruppe der Formel -(CH₂)_p-CH=CH₂, worin p 1, 2, 3, 4 u. s. w. ist) ersetzt wird.

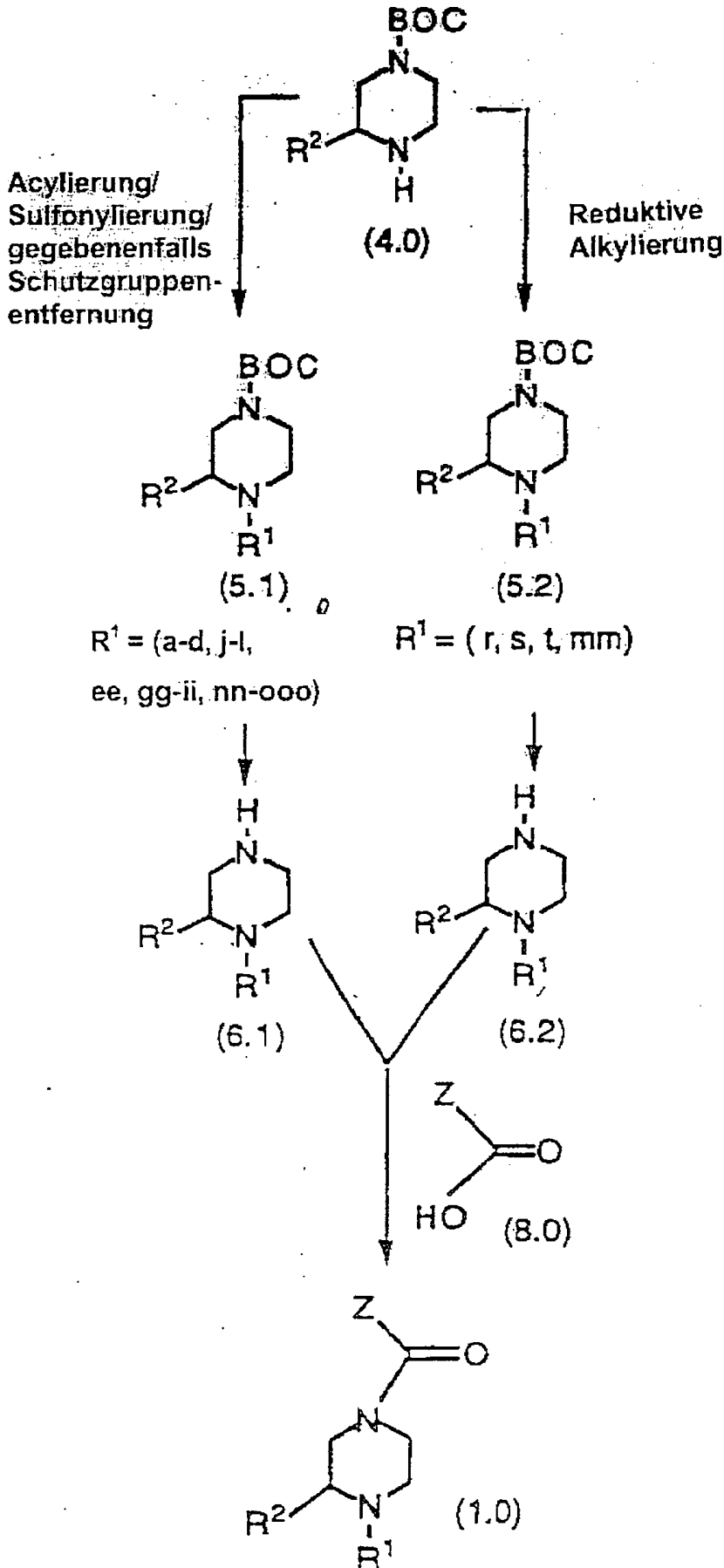
[0048] Verbindungen (1.0), in welchen R² einen Substituenten der Formel -S(O)_tR⁸, worin t = 1 oder 2, enthält, können durch Oxidation einer analogen Verbindung der Formel (1.0), in welcher R² einen Substituenten der Formel -S(O)_tR⁸, worin t = 0, enthält, unter Verwendung eines geeigneten Oxidationsmittels, wie einer Persäure, vorzugsweise MCPBA, hergestellt werden.

[0049] Die Verbindungen (1.0), in welchen die Gruppe -Z eine N-O-Gruppierung enthält, können durch Behandlung der Carbonsäure (8.0), welche ein Stickstoffatom (N) in dem aromatischen Ring enthält, mit einem

Oxidationsmittel, wie m-Chlorperbenzoesäure oder Wasserstoffperoxid und Essigsäure, hergestellt werden. Die resultierende Carbonsäure (8.0), welche die N-O-Gruppierung enthält, kann behandelt werden, wie hier beschrieben, um die gewünschte Verbindung (1.0) zu erhalten.

B. Verfahren B zur Herstellung von Piperazinyilverbindungen

[0050] In einem alternativen Verfahren B können die Piperazinyilverbindungen (1.0) der Erfindung gemäß dem folgenden Verfahren B hergestellt werden.



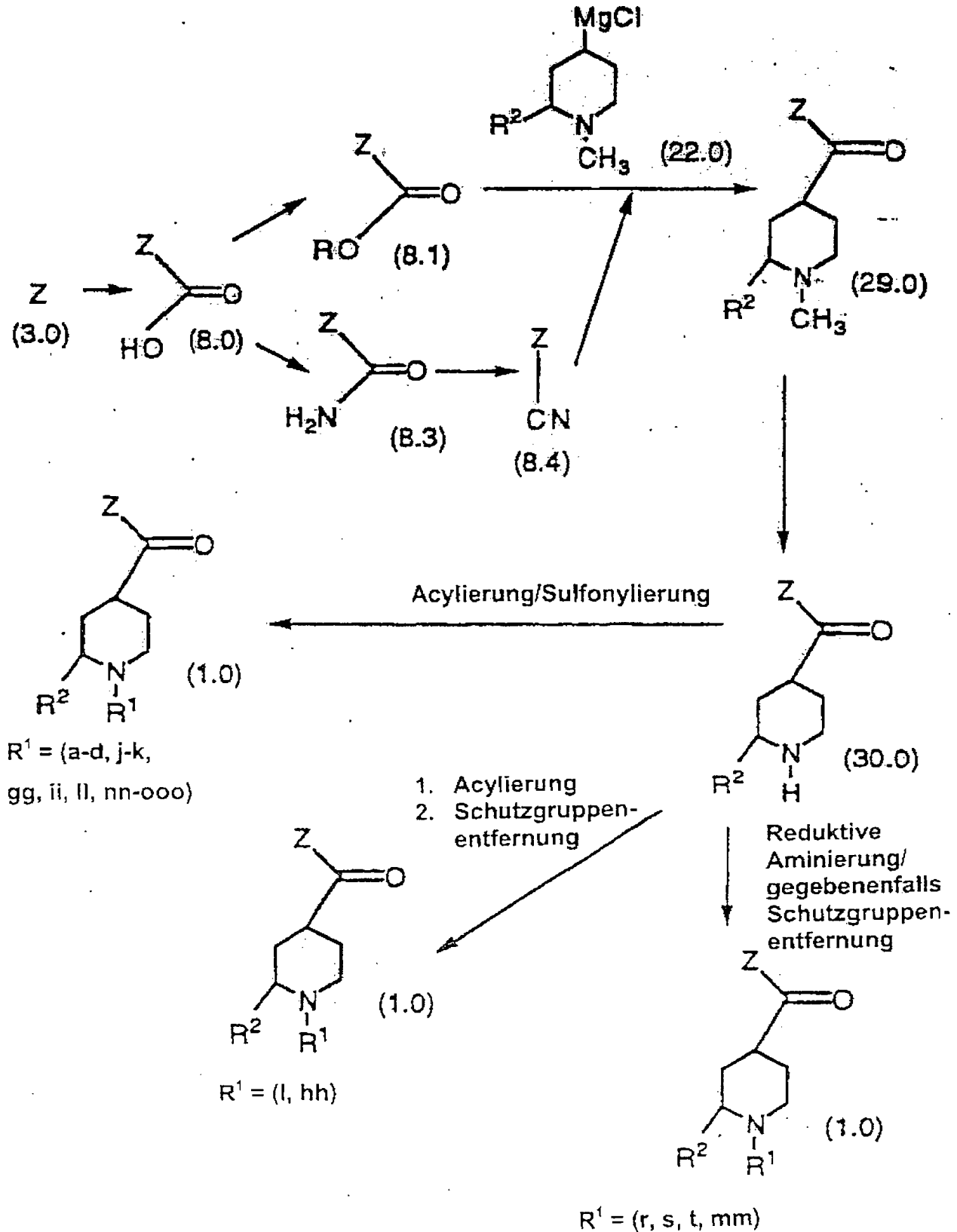
worin Z, BOC, $R^1 = (\text{a-ooo})$ und R^2 wie hier definiert sind. Es versteht sich auch, dass die Gruppen $R^1 = (\text{r, s, t, mm})$

mm) in Verbindung 5.2 entweder als das BOC-Derivat N-geschützt oder gleichzeitig als das BOC-Derivat N-geschützt und als das Trityl (Triphenylmethyl)-Derivat S-geschützt sind.

[0051] In Verfahren B kann die Verbindung (4.0) entweder acyliert oder reaktiv alkyliert (d. h. reaktiv aminiert) werden, wie hier zuvor beschrieben, um die R¹-Gruppe einzuführen, um Verbindungen (5.1), (5.2) bzw. (5.3) zu erhalten. Von den Verbindungen (5.1), (5.2) und (5.3) können die Schutzgruppen mit einer beliebigen geeigneten Säure, wie Trifluoressigsäure (TFA) oder mit HCl-Gas gesättigtem Dioxan, in einem geeigneten Lösemittel, wie Methylenchlorid (CH₂Cl₂) oder Dioxan, entfernt werden, um die BOC-Schutzgruppe zu entfernen und die Verbindungen (6.1), (6.2) bzw. (6.4) zu erhalten. Eine Umsetzung der Verbindungen (6.1), (6.2) und (6.4) mit einer Carbonsäure (8.0) unter Bedingungen und mit Reagenzien, wie hier beschrieben, liefert die gewünschten Piperazinylverbindungen (1.0) und (6.5). Die Verbindung (6.5) wird von ihren Schutzgruppen befreit, wie hier beschrieben, um die Verbindung (1.0) zu erhalten.

C. Piperidinylverbindungen und Ausgangsmaterialien.

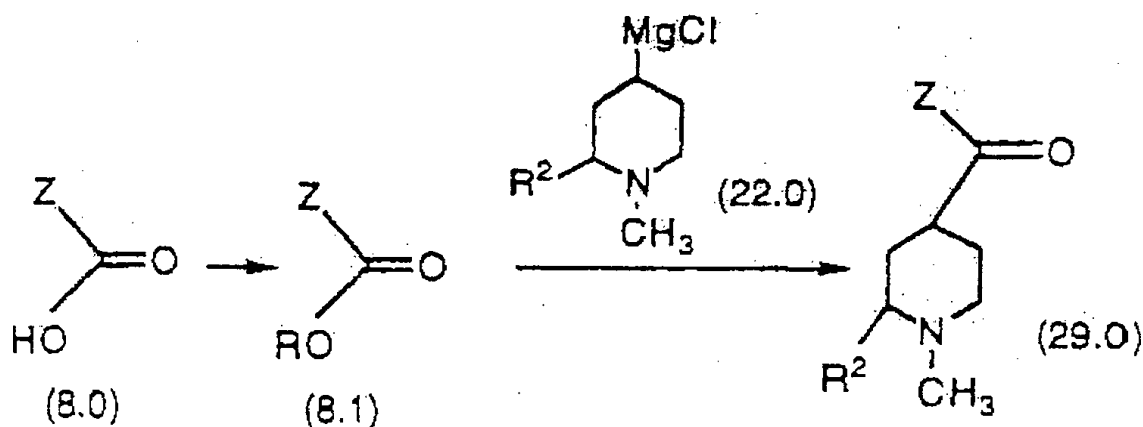
[0052] Die Piperidinylverbindungen der Erfindung und Ausgangsmaterialien davon können gemäß dem folgenden allgemeinen Verfahren C hergestellt werden.



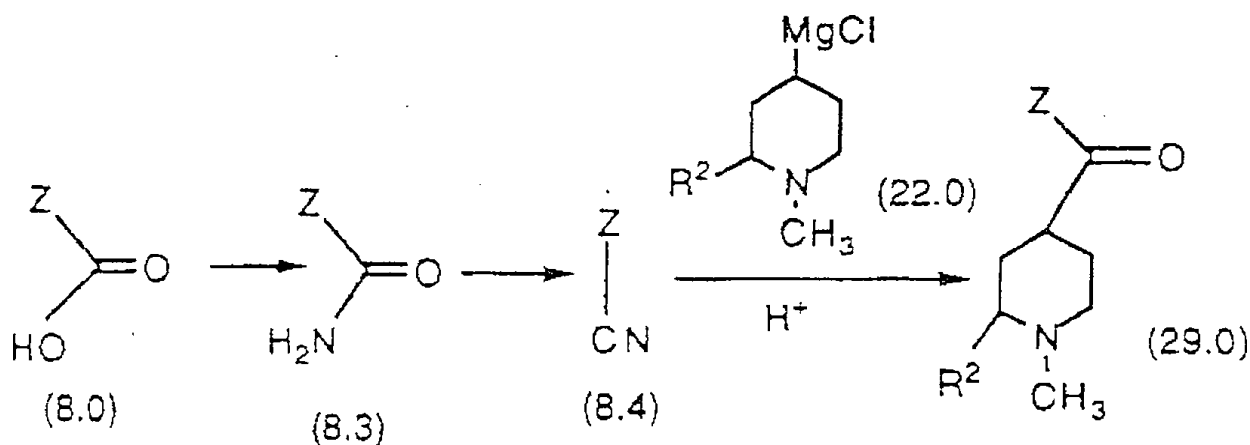
worin Z, R, R¹ = (a-ooo) und R² wie hier definiert sind.

C1. Herstellung von Piperidinyloxy-Ausgangsmaterialien

[0053] Die Herstellung von aromatischen Verbindungen (3.0) und deren entsprechenden Carbonsäuren (8.0) ist in Abschnitt A1 für die Herstellung der Piperiziryl-Ausgangsmaterialien beschrieben worden.

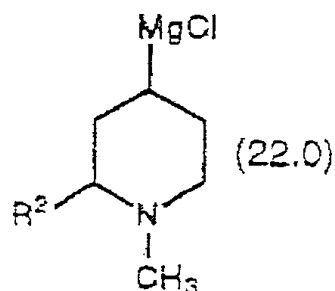


[0054] Die Carbonsäuren (8.0) können in Ester (8.1) umgewandelt werden, indem die Carbonsäure mit einem Alkohol, wie Methanol, in Gegenwart einer Säure, wie Schwefel- oder Salzsäure, umgesetzt wird, um einen Ester (8.1) zu erhalten. Der Ester (8.1) kann in das Piperidylketon (29.0) durch Umsetzung des Esters (8.1) mit einem metallorganischen Reagens (22.0), wie einem Grignard-Reagens oder einem lithiumorganischen Reagens, umgewandelt werden.

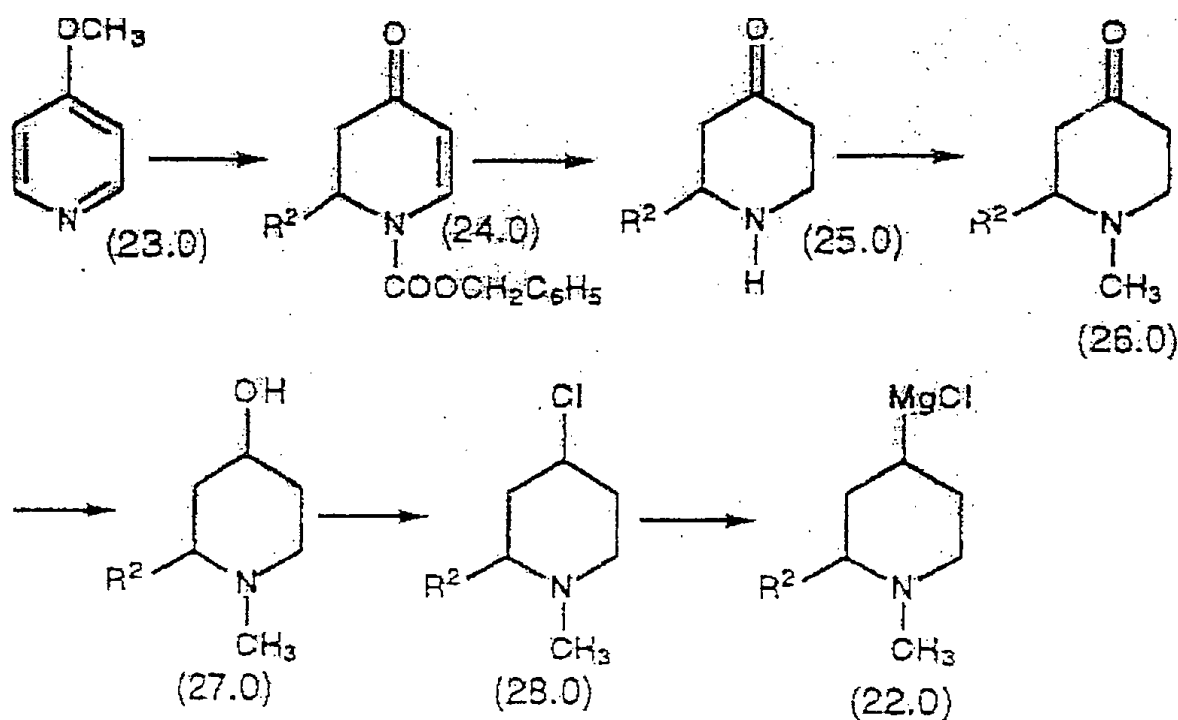


[0055] In einer alternativen Reaktion können die Carbonsäuren (8.0) in Amide (8.3) durch Behandlung mit Ammoniak und einem Kopplungsmittel, wie DCC oder DEC, umgewandelt werden. Das Amid (8.3) kann dann zu dem Nitril (8.4) dehydratisiert werden durch Behandlung mit einem Reagens, wie Phosphorpentachlorid (P_2Cl_5), Thionylchlorid (SOCl_2) oder Essigsäureanhydrid, durch Verfahren, die den Fachleuten auf diesem Gebiet wohlbekannt sind, wie in Ian Harrison und Shuyen Harrison, Compendium of Organic Synthetic Methods, John Wiley and Sons, New York, (1971) und Band 2 (1974) beschrieben. Das Nitril (8.4) kann in das Keton (29.0) umgewandelt werden durch Behandlung mit einem metallorganischen Reagens, wie einem Grignard-Reagens oder einem lithiumorganischen Reagens, gefolgt von einer Hydrolyse mit Säure, wodurch das protonierte Piperidylketon (29.0) erhalten wird.

[0056] Die Verbindungen (1.0), in welchen X^1 CH ist und R^2 Alkyl, Alkenyl oder Alkynyl ist oder R^2 mit Substituenten (a), (b), (c), (d) oder (g) substituiertes Alkyl, Alkenyl oder Alkynyl ist mit Ausnahme dessen, dass die Substituenten R^8 oder R^9 keinen Halogen-, $-\text{OH}$ -, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ - oder $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$ - Substituenten aufweisen können, können aus Verbindungen der Formel 22.0 hergestellt werden:

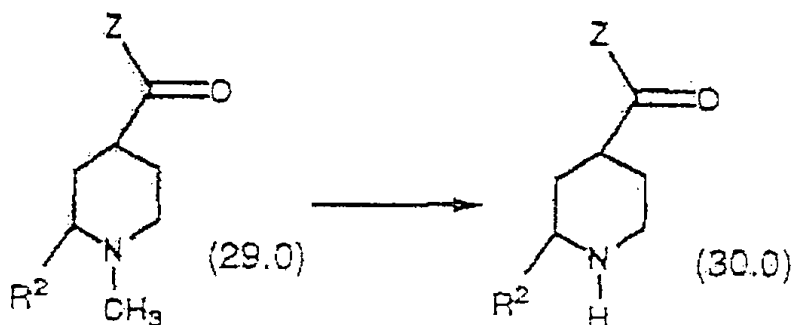


[0057] Die Verbindung (22.0) kann hergestellt werden gemäß dem Verfahren:



[0058] Die substituierten Piperidine (22.0) können als racemische Mischungen durch im wesentlichen die gleich Verfahren, wie in D. L. Comins und J. D. Brown, Tetrahedron Letters, Band 27, Nr. 38, S. 4549–4552, 1986, beschrieben, hergestellt werden. Dementsprechend kann 4-Methoxypyridin (23.0) unter Verwendung von verschiedenen Alkyl-Grignard-Reagenzien (worin R^2 wie nachfolgend veranschaulicht ist) und Benzylchlorformiat in die gewünschten ungesättigten Ketopiperidine (24.0) umgewandelt werden. Eine Entfernung der Benzylcarbamoylgruppe mit gleichzeitiger Reduktion der Doppelbindung durch katalytische Hydrierung ergibt die substituierten Ketopiperidine (25.0). Alternativ kann die Benzylcarbamoylgruppe mit entweder Base oder Säure entfernt werden, gefolgt von einer Metallhydrid-Reduktion der Doppelbindung, um die Verbindung (25.0) herzustellen. Eine Alkylierung der Verbindung (25.0) mit einem geeigneten Alkyliodid, wie Methyljodid, in Gegenwart von Natriumhydrid liefert die n-Alkylketopiperidine (26.0). Eine Reduktion Verbindung (25.0) mit Natriumborhydrid liefert das Hydroxypiperidin (27.0). Verbindung (27.0) wird mit einem geeigneten Chlorierungsmittel, wie Thionylchlorid, umgesetzt, wodurch das 4-Chlorpiperidin (28.0) erhalten wird, welches, wiederum durch Umsetzung mit Magnesium in Verbindung (22.0) umgewandelt werden kann.

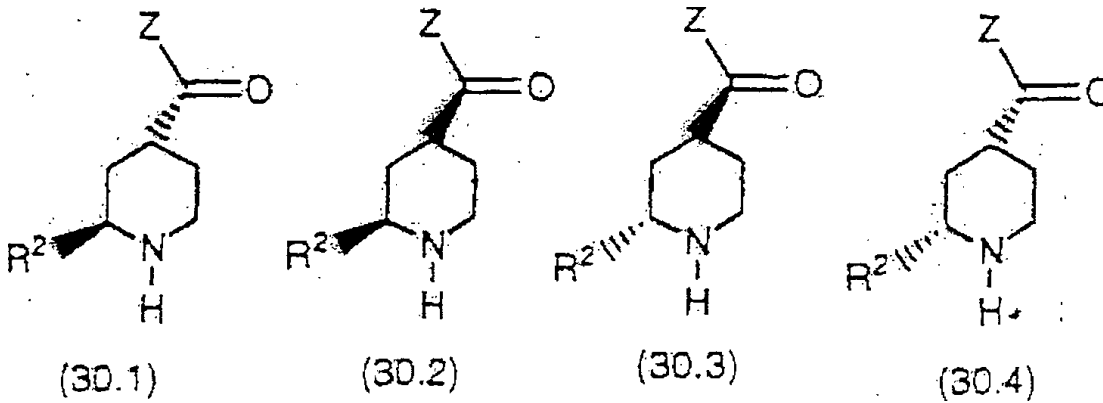
[0059] Verbindung (22.0) wird mit der oben beschriebenen Verbindung (8.1 oder 8.4) in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Diethylether oder THF, umgesetzt. Die Umsetzung wird bei Raumtemperatur (etwa 25°C) bis ungefähr 50°C ausgeführt. Dieser Reaktion folgt dann eine Hydrolyse durch wässrige Säure, wodurch Ketone (29.0) erhalten werden:



[0060] Die N-Methylgruppe an dem Piperidinring kann in eine Carboethoxygruppe (-OOCC₂H₅) oder eine Carboclorethoxygruppe (-COOCHClCH₃) durch Umsetzung mit einem Überschuss von Ethylchlorformiat oder 1-Chlorethylchlorformiat in trockenem Toluol oder Dichlorethan, enthaltend Triethylamin, bei einer Temperatur von ungefähr 80°C umgewandelt werden. Diese Vorgehensweise ist ähnlich zu jener, die in den U.S.-Patenten 4,282,233 und 4,335,036 beschrieben worden ist. Die Carboethoxygruppe kann durch Hydrolyse mittels entweder Säure oder Base entfernt werden, wodurch die Verbindung (30.0) erhalten wird. Die Carboclorethoxygruppe kann durch Erwärmen in Methanol entfernt werden, wodurch (30.0) erhalten wird.

[0061] Die Verbindungen (30.0) werden als Diastereomere hergestellt. Die Diastereomere werden vorzugsweise in einzelne Isomere durch klassische Auftrennungsmethode oder durch chirale HPLC aufge-

trennt unter Erzeugung von:



[0062] Verbindung (30.1), (30.2), (30.3) und (30.4) können in die Verbindung (1.0), wobei X¹ in (1.0) CH ist, durch Acylierung oder reduktive Alkylierung umgewandelt werden.

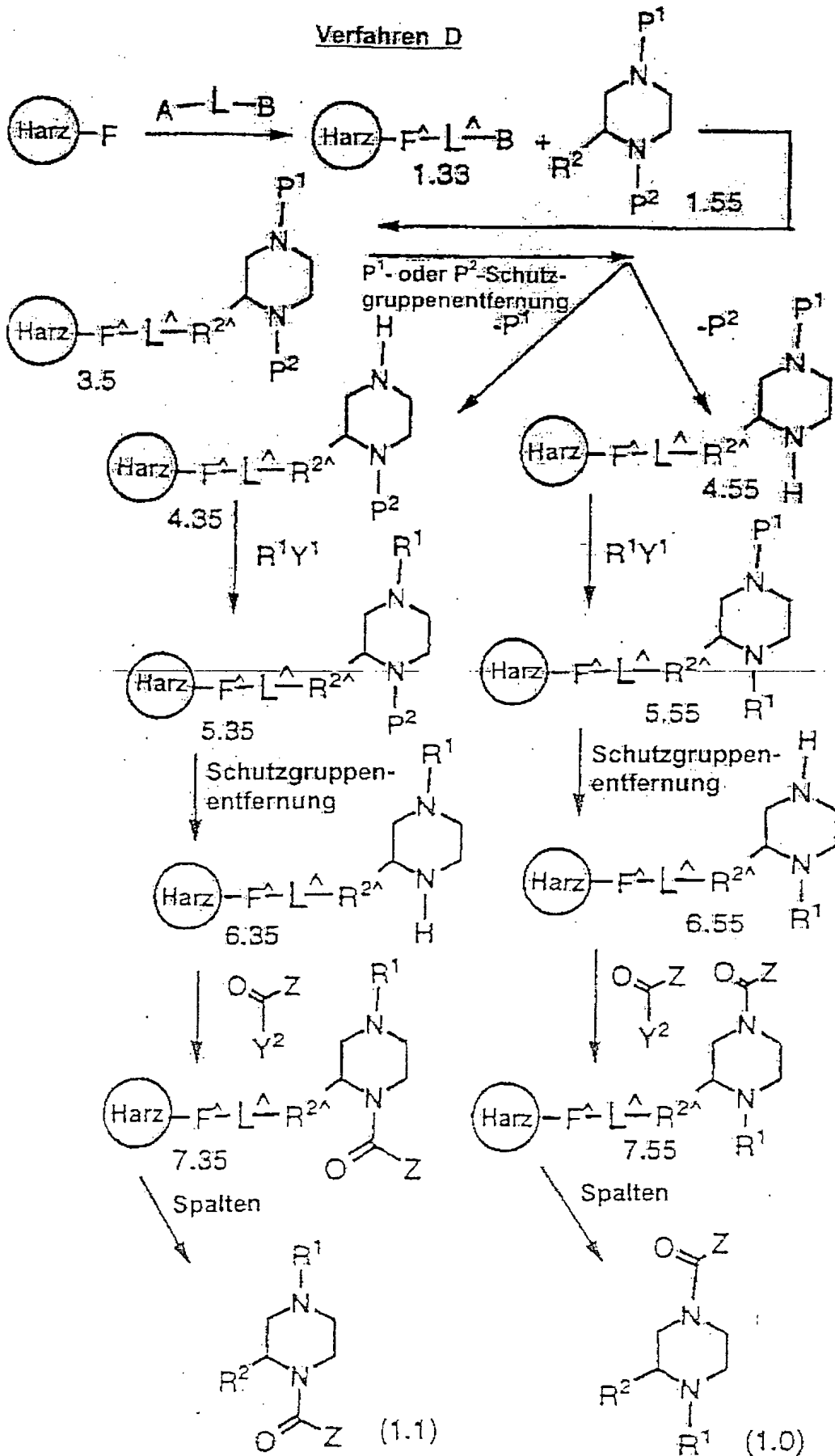
C2. Herstellung von Piperidinyilverbindungen

[0063] Die Piperidinyilverbindungen (1.0), in welchen X¹ CH ist, können aus dem Piperidinylketon (30.0) durch Verwendung der für Verfahren A oder B beschriebenen Vorgehensweisen zur Acylierung, Acylierung und Schutzgruppenentfernung oder reduktiven Alkylierung/gegebenenfalls erfolgende Schutzgruppenentfernung hergestellt werden.

D. Verfahren D zur Herstellung von Piperazinyilverbindungen

[0064] In einer alternativen Ausführungsform kann eine kodierte kombinatorische Bibliothek von Verbindungen (1.0), in welchen X¹ N ist und R² eine geeignete funktionelle Gruppe aufweist, unter Verwendung von kombinatorischen Methoden an einer festen Phase wie in WO94/08051, April 1994 deren präparative Lehren in diese Unterlagen unter Bezugnahme aufgenommen werden, beschrieben und gemäß dem folgenden Verfahren D hergestellt werden.

Verfahren D



[0065] In Verfahren D wird ein Harz, z. B. (Harz)-F, ausgewählt, welches eine funktionelle Gruppe (-F) enthält,

welche sich an einen geeigneten Linker (A-L-B) ankoppeln oder mit diesem eine kovalente Bindung bilden kann. Geeignete funktionelle Gruppen (-F) umfassen primäre und sekundäre Amine, Hydroxy, Thiol, Carbonsäure, Halogenid und dergleichen. Der Linker kann eine jegliche Verbindung mit (a) einer komplementären funktionellen Gruppe „A-“ (z. B. Amin, Hydroxy, Thiol, Carbonsäure, Halogenid und dergleichen), welche sich an (Harz)-F ankoppeln oder mit diesem eine kovalente Bindung bilden kann, und (b) einer funktionellen Gruppe „B-“ (z. B. Hydroxy, primäres oder sekundäres Amin, Thiol, Carbonsäure und dergleichen), welche in der Lage ist, mit einer geeigneten funktionellen Gruppe in R² eines substituierten, H-geschützten Piperazins (1.5), wie einer Amid- oder Carbonsäuregruppe in R², eine kovalente Bindung zu bilden, und (c) einer beliebigen organischen oder anorganischen Gruppierung L, an welche funktionelle Gruppen A und B gebunden sind, sein. Repräsentative Linker Umfassen, sind aber nicht beschränkt auf 4-(Brommethyl)-3-nitrobenzoesäure und 4-(Hydroxymethyl)phenol. Der Linker kann an (Harz)-F in einem geeigneten Lösemittel (z. B. DCM oder Methanol), gegebenenfalls in Gegenwart eines Katalysators, welcher für die spezielle Kopplungsreaktion geeignet ist, gekoppelt werden.

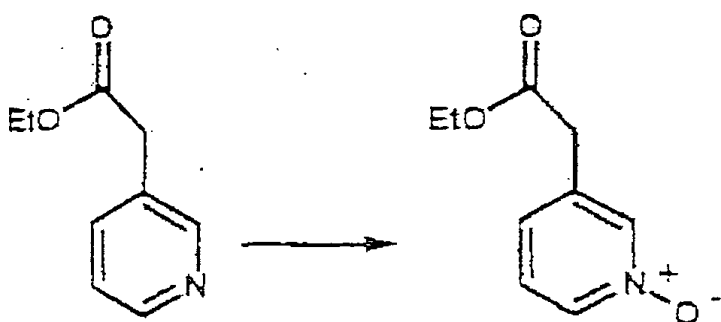
[0066] Reagenzien und Reaktionsbedingungen zum Schützen und zur Schutzgruppenentfernung von Verbindungen sind wohlbekannt, wie beispielsweise in T. W. Greene und P. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2. Aufl., Wiley Interscience, N.Y., 1991, 473 Seiten, beschrieben. Zusätzlich dazu, dass es eine geeignete funktionelle Gruppe in seiner R²-Gruppe aufweist, weist das Piperazin 1.55 Schutzgruppen P¹ und P² orthogonal zueinander und zu dem Linker auf. Geeignete Schutzgruppen umfassen, sind aber nicht beschränkt auf BOC, FMOC, CBY, Allyloxycarbonyl (ALLOC), Benzyl, o-Nitrophenyl und dergleichen. Das Harz/Linker 1 kann an das N-geschützte Piperazin 1.55 in Gegenwart eines geeigneten Lösemittels, gegebenenfalls in Gegenwart eines Katalysators, welcher für die spezielle Kopplungsreaktion geeignet ist, gekoppelt werden, wodurch das gekoppelte Piperazin 3.5 erhalten wird.

[0067] Eine der Schutzgruppen P¹ oder P² kann durch Behandlung mit einem geeigneten Schutzgruppenentfernungsmittel oder -verfahren, einschließlich, aber nicht beschränkt auf TFA, Piperidin, Hydrogenolyse, Photolyse und dergleichen, entfernt werden, wodurch das teilweise von Schutzgruppen befreite Piperazin 4.35 oder 4.55 erhalten wird. Das Piperazin 4.35 oder 4.55 kann dann mit Verbindung R¹Y¹, worin R¹ wie zuvor definiert ist und Y¹ eine geeignete austretende Gruppe ist, in einem geeigneten Lösemittel gegebenenfalls in Gegenwart eines Katalysators, welcher für die spezielle Reaktion geeignet ist, umgesetzt werden, wodurch das teilweise geschützte Piperazin 5.35 und 5.55 erhalten wird. Die Verbindung 5.35 und 5.55 kann von ihren Schutzgruppen befreit werden, wie oben beschrieben, wodurch die von Schutzgruppen befreite Verbindung 6.35 oder 6.55 erhalten wird. Die Verbindung 6.35 und 6.55 kann mit einer Carbonylverbindung Z(CO)Z², worin Z zuvor definiert wurde und Y² eine geeignete austretende Gruppe ist, umgesetzt werden, wodurch Verbindung 7.35 oder 7.55 erhalten wird. Das „^“ Gruppierungen, wie R^{2^A}, P^A und L^A, gibt an, dass wenigstens eine funktionelle Gruppe in jener Gruppierung kovalent an eine andere funktionelle Gruppe gebunden ist.

[0068] Verbindung 1.0 kann hergestellt werden, indem die Kopplung zwischen dem Linker und R^{2^A} unter Verwendung eines geeigneten Reagens Oder Verfahrens, welches für die jeweilige Bindungskopplung geeignet ist, z. B. Photolyse, Acidolyse, Hydrolyse und dergleiche, gespalten wird.

[0069] Verbindungen der Erfindung und Herstellungsausgangsmaterialien davon werden durch die folgenden Beispiele, welche nicht so verstanden werden sollten, dass sie den Umfang der Offenbarung beschränken, veranschaulicht. Alternative mechanistische Wege und analoge Strukturen innerhalb des Umfangs der Erfindung können für die Fachleute auf diesem Gebiet offensichtlich sein, wie durch die in WO 95/10516 beschriebenen Verfahren. Es versteht sich, dass die Beispiele 1–7 und 11–14 zu Veranschaulichungszwecken bereitgestellt werden. Verbindungen der Erfindung können durch analoge Vorgehensweisen synthetisiert werden.

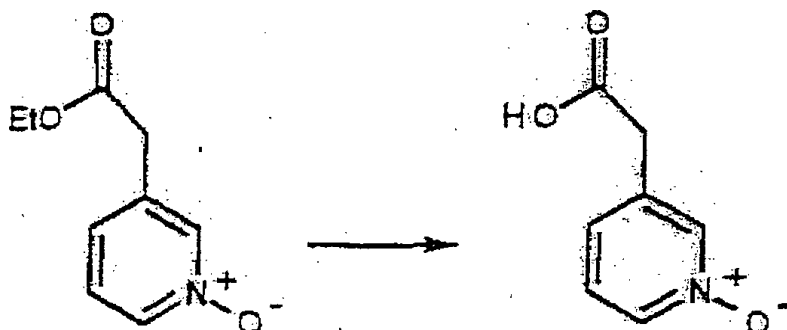
HERSTELLUNGSBEISPIEL 1 A. ETHYL-3-PYRIDYLESSTGSÄURE-1-N-OXID



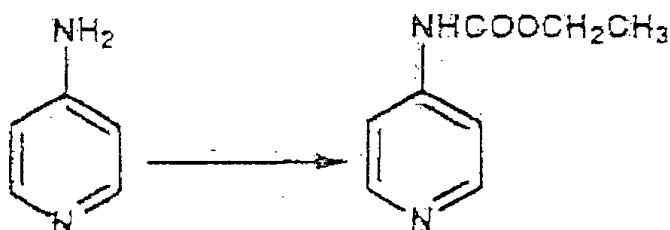
[0070] Ethyl-3-pyridyllessigsäure (10 g) (60,6 mmol) wird in trockenem CH₂Cl₂ (120 ml) gelöst und die Lösung wird bei -18°C 30 min gerührt. MCPBA (31,34 g) (181,6 mmol) wird zugesetzt und die Mischung bei -18°C 1 h und dann bei 25°C 87 h gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit CH₂Cl₂ verdünnt und mit gesättigter wäss-

riger Natriumbicarbonatlösung und dann Wasser gewaschen. Das CH_2Cl_2 wird dann getrocknet (Magnesiumsulfat) filtriert und bis zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde einer Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von 3% (10%-ig konzentrierte Lösung von Ammoniumhydroxid in Methanol)- CH_2Cl_2 als Elutionsmittel unterzogen, wodurch die in der Überschrift angegebene Verbindung (Ausbeute: 8,45 g, 77%, M^+ 182) erhalten wurde.

B. 3-PYRIDYLESSIGSÄURE-1-N-OXID

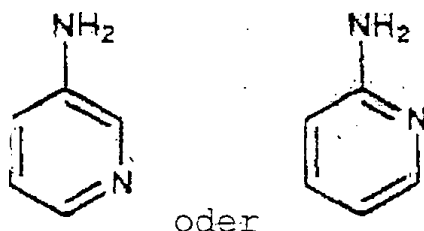


[0071] Ethyl-3-pyridylelessigsäure-1-N-oxid (0,2747 g) (1,5 mmol) wird in Ethanol (200 Proof) (1,22 ml) gelöst und es wird eine 1 M Lösung von LiOH in Wasser (3,64 ml) (3,0 mmol) zugesetzt und die Mischung wird bei 25°C 4 h gerührt. 1 N HCl (4,28 m^3) wird zugesetzt und die Mischung an einem Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingedampft, wodurch die in der Überschrift angegebene Verbindung (Ausbeute: 0,2931 g, 100) erhalten wird.

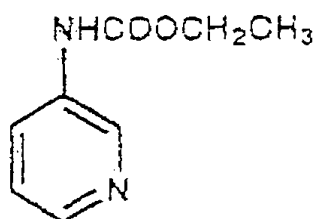
HERSTELLUNGSBEISPIEL 2
4-ETHOXYCARBONYLAMINOPYRIDIN

[0072] 4-Aminopyridin (17,34 g) (184,3) wird in trockenem Pyridin (217 ml) gelöst und über 30 min auf 0°C abgekühlt. Ethylchlorformiat (17,2 ml) (180,7 mmol) wird zugesetzt und die Lösung wird bei 0°C 1 h und dann bei 25°C 40 h gerührt. Die Mischung wird mit CH_2Cl_2 verdünnt und mit gesättigter wässriger NaHCC_3 -Lösung und Wasser gewaschen. Das CH_2Cl_2 wird getrocknet (MgSO_4), filtriert und zur Trockene verdampft. Der Rückstand wird einer Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von 2% (10% geättigte NH_4OH -Lösung in MeOH)- CH_2Cl_2 unterzogen, wodurch die in der Überschrift angegebene Verbindung (Ausbeute: 10 g, 33%, M^+ 166) erhalten wird.

[0073] Unter Verwendung von im wesentlichen der gleichen Vorgehensweise mit der Ausnahme, dass



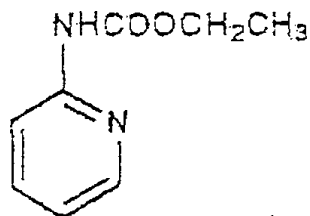
anstelle von 4-Aminopyridin verwendet wird, wird die Verbindung



Amorpher

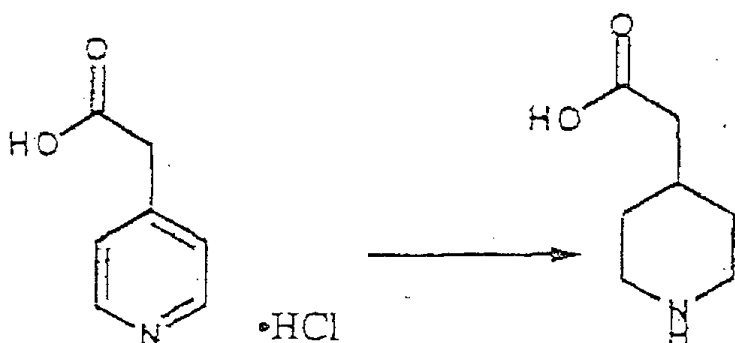
Feststoff, MH^+ 167, bzw. Feststoff, MH^+ 167

erhalten.



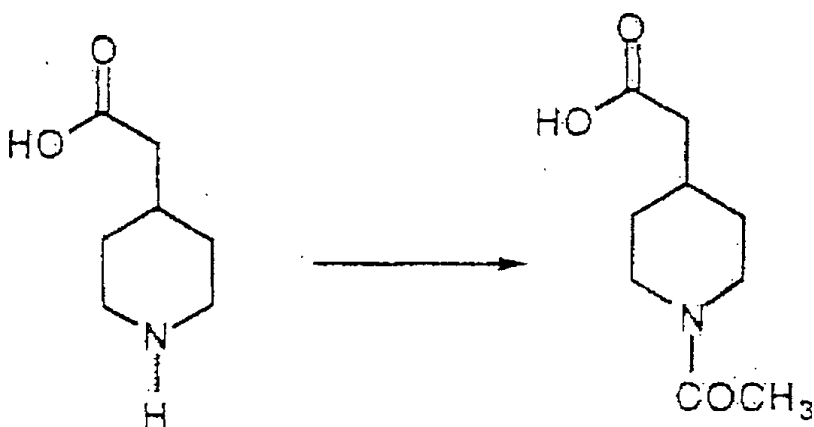
Amorpher

HERSTELLUNGSBEISPIEL 3 A. PIPERIDIN-4-ESSIGSÄURE



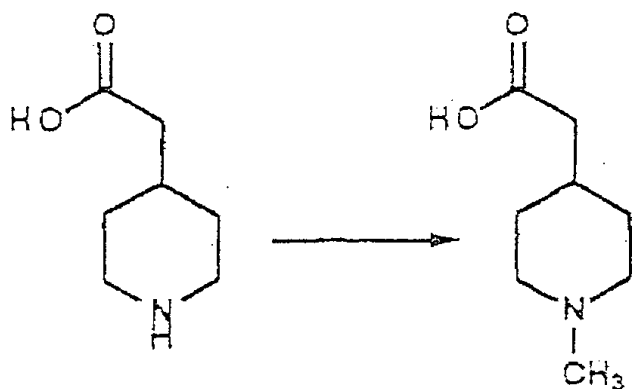
[0074] 4-Pyridyllessigsäure-hydrochlorid (7 g) (40,4 mmol) wird in Wasser (100 ml) unter Verwendung von 10% Pd-C bei 40 psi bei 23°C 24 h hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Die wässrige Lösung wird mit BioRad AG1X8-Harz (OH⁻-Form) (23 ml-Bett) geschüttelt und dann wird nach 5 min das Harz abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Die wässrige Lösung wird eingedampft, wodurch die in der Überschrift angegebene Verbindung (Ausbeute: 5,2 g, 90%, MH^+ 144) erhalten wird.

B. 1-N-ACETYL-4-PIPERIDINYLESSIGSÄURE



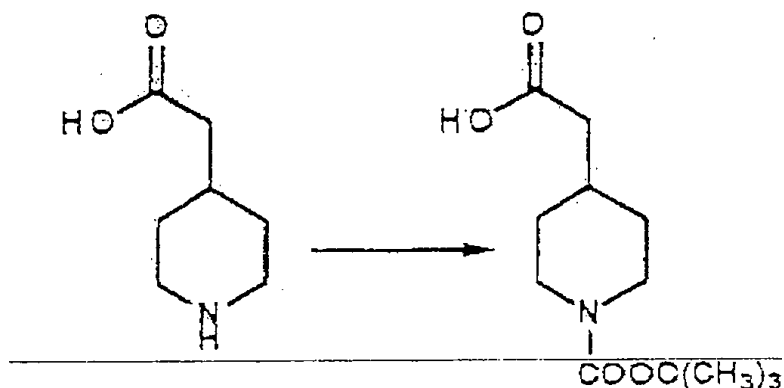
[0075] 4-Piperidyllessigsäure (5 g) (35,0 mmol) wird mit Essigsäureanhydrid (10,7 g) (105,0 mmol) in MeOH (100 ml) umgesetzt und die Mischung wird bei 25°C 24 h gerührt. Die Mischung wird bis zur Trockene eingedampft und der Rückstand wird mit Toluol azeotropiert, wodurch die in der Überschrift angegebene Verbindung (Ausbeute: 6,4 g, 99%, MH^+ 185) erhalten wird.

1-N-METHYL-4-PIPERIDINYLESSIGSÄURE

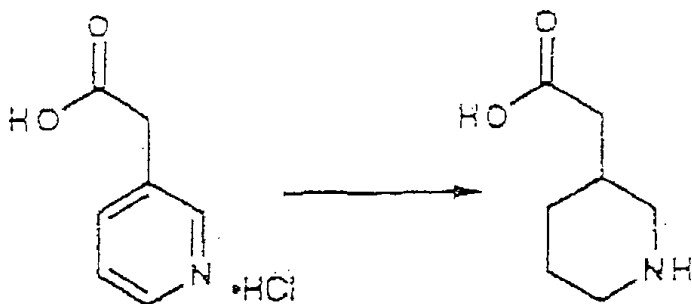


[0076] 4-Piperidylacetic acid (4 g) (28,0 mmol) from manufacturing example 3A is dissolved in water (50 ml) and 37% formalin solution (2,72 ml) (33,6 mmol) is added. The mixture is hydrogenated over 10% Pd-C at 55 psi at 25°C for 68 h. The catalyst is filtered off and washed with water. The purified filtrate is evaporated to dryness, whereby the compound indicated in the title (MH⁺ 158) is obtained.

D. 1-N-tert.-BUTOXYCARBONYLPYPERIDINYL-4-ACETIC ACID

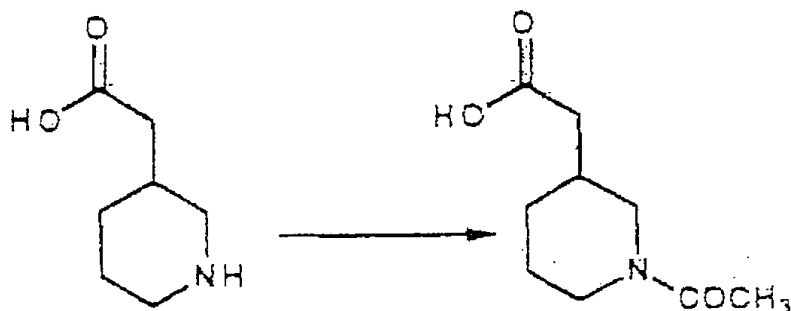


[0077] 4-Piperidylacetic acid (41,24 g) (288,4 mmol) from manufacturing example 3A is dissolved in THF-water (1 : 1) (900 ml) and di-tert-butyl dicarbonate (69,14 g) (317,3 mmol) and NaOH (11,52 g) (288,9 mmol) are added. The mixture is stirred at 25°C for 72 h. The solution is then passed through a bed of washed BioRad 50WX4 (RSO₃H-resin) (150 ml-bed) and the resin is eluted with a 1 : 1 mixture of THF and water. The eluate is evaporated to dryness, whereby the compound indicated in the title (Yield: 53,0 g, 76% obtained) is obtained.

MANUFACTURING EXAMPLE 9
A. 3-PIPERIDINYLESSIGSÄURE

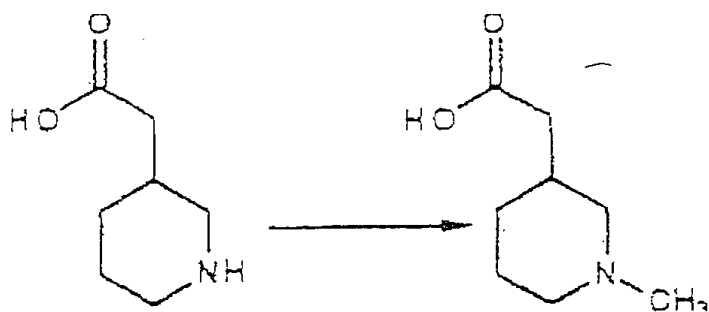
[0078] 3-Pyridylacetic acid hydrochloride (13 g) (74,9 mmol) is hydrogenated, as described in manufacturing example 3A, whereby a mixture of unreacted 3-pyridylacetic acid and the compound indicated in the title (76: 24) (8,63 g, MH⁺ 144) is obtained.

B. 1-N-ACETYL-3-PIPERIDINYLESSIGSÄURE

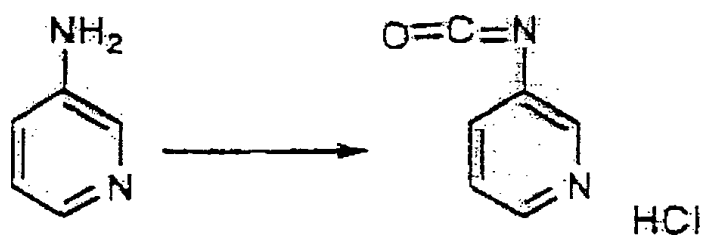


[0079] Die Mischung von von Verbindungen aus Herstellungsbeispiel 4A (8,56 g) wird mit Essigsäureanhydrid (8,56 g) umgesetzt wie in Herstellungsbeispiel 3A beschrieben und die rohe Mischung von Produkten wird in Methanol (60 ml) verdünnt und über ein Bett von BioRad AG50WX4-Harz (RSO_3H) geleitet und das letztgenannte wird mit Methanol eluiert. Die Eluate werden bis Zur Trockene eingedampft, wodurch die in der Überschrift angegebene Verbindung (Ausbeute: 1,23 g, MH^+ 186) erhalten wird.

C. 1-N-METHYL-3-PIPERIDINYLESSIGSÄURE

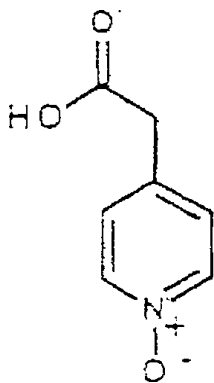


[0080] Die Mischung von Verbindungen aus Herstellungsbeispiel 4A (4 g) und 37%-ige Formalinlösung (2,72 ml) werden hydriert, wie in Herstellungsbeispiel 3C beschrieben, wodurch die in der Überschrift angegebene Verbindung (MH^+ 158) erhalten wird.

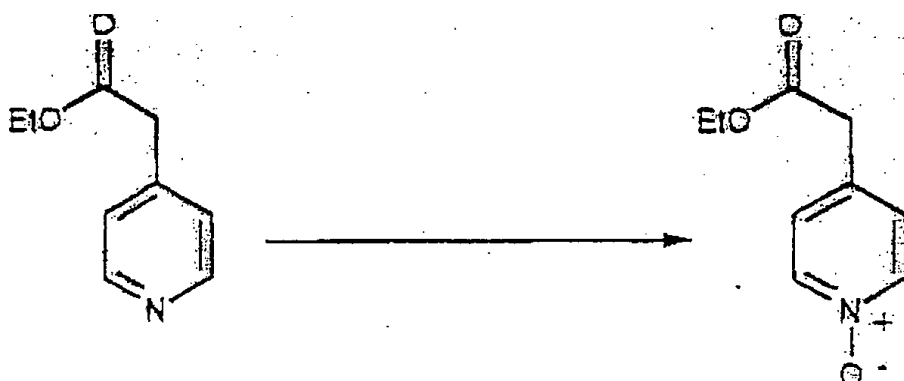
HERSTELLUNGSBEISPIEL 5
3-PYRIDYLISOCYANAT, HYDROCHLORID

[0081] Eine 1,93 M Lösung von Phosgen in Toluol (20%) (584 ml) wird mit trockenem CH_2Cl_2 (1 l) verdünnt und die Mischung wird bei 0°C unter Stickstoffatmosphäre gerührt. Eine Lösung von 3-Aminopyridin (21,1 g) und trockenem Pyridin (19 ml), gelöst in trockenem CH_2Cl_2 (600 ml) wird tropfenweise zu der gerührten Lösung bei 0°C über einen Zeitraum von 5,5 h zugesetzt. Die Mischung wird bei $0-25^\circ\text{C}$ weitere 48 h gerührt. Ein Stickstoffstrom wird durch die Lösung geleitet, um den größten Teil des Phosgens zu entfernen, und die Lösung wird dann eingedampft, bis nahezu das gesamte Lösemittel entfernt ist, wodurch die in der Überschrift angegebene Verbindung erhalten wird, die dann in trockenem Pyridin (850 ml) aufgenommen wird, wodurch eine Stammlösung der in der Überschrift angegebenen Verbindung erhalten wird.

HERSTELLUNGSBEISPIEL 6

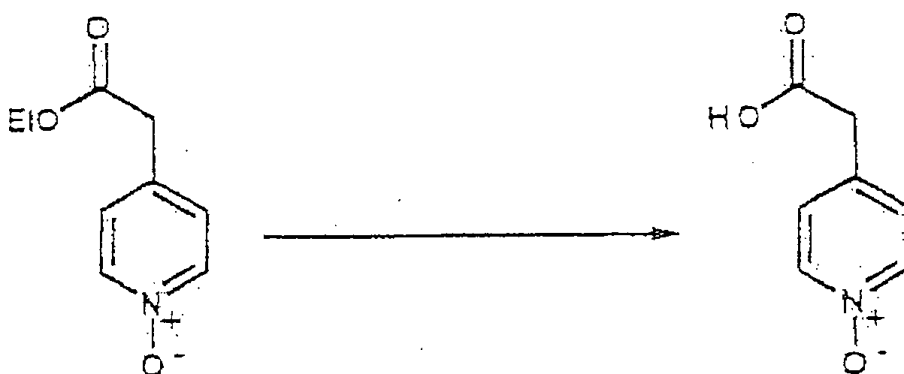


Schritt A:



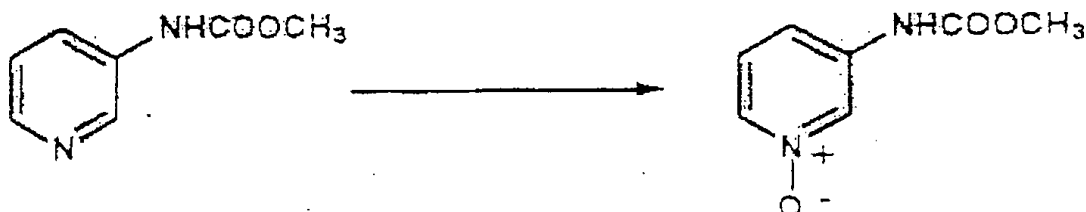
[0082] 10 g (60,5 mmol) Ethyl-4-pyridylacetat und 120 ml trockenes CH_2Cl_2 bei -20°C zusammengeben, 10,45 g (60,5 mmol) MCPBA zugeben und bei -20°C 1 h und dann bei 25°C 67 h rühren. Weitere 3,48 g (20,2 mmol) MCPBA zugeben und bei 25°C 24 h rühren. Mit CH_2Cl_2 verdünnen und mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung wässri und dann Wasser waschen. Über MgSO_4 trocknen, im Vakuum zu einem Rückstand aufkonzentrieren und einer Chromatographie unterziehen (Kieselgel, 2%–5,5% (10%-ige NH_4OH -Lösung in $\text{Me-OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), wodurch 8,12 g der Produktverbindung (in der Formel steht Et für $-\text{C}_2\text{H}_5$) erhalten werden. Massenspektr.: $\text{MH}^+ = 182,15$.

Schritt B:



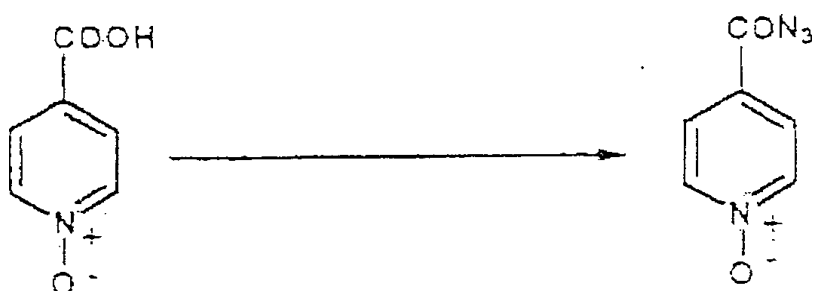
[0083] 3,5 g (19,3 mmol) des Produkts, von Schritt A, 17,5 ml Ethanol und 96,6 ml 10%-ige NaOH (wässrig) zusammengeben und die Mischung bei 67°C 2 h erwärmen. 2 N HCl (wässrig) zugeben, um auf $\text{pH} = 2,37$ einzustellen, und im Vakuum zu einem Rückstand aufkonzentrieren. 200 ml trockenes Ethanol zugeben, durch Celite® filtrieren und den Filterkuchen mit trockenem EtOH (2×50 ml) waschen. Die vereinigten Filtrate im Vakuum aufkonzentrieren, wodurch 2,43 g der in der Überschrift angegebenen Verbindung erhalten werden.

HERSTELLUNGSBEISPIEL 7



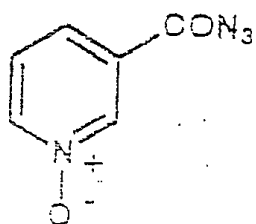
[0084] 10 g (65,7 mmol) 3-Methoxycarbonylaminopyridin und 150 ml CH₂Cl₂ zusammengeben, auf 0°C abkühlen und lang am (tropfenweise) eine Lösung von 13,61 g (78,84 mmol) MCPBA in 120 ml CH₂Cl₂ bei 0°C über einen Zeitraum von 1 h zusetzen. Die Mischung bei 25°C 5 Tage rühren, dann mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (wässrig), dann Wasser waschen und über MgSO₄ trocknen. Im Vakuum zu einem Rückstand aufkonzentrieren und einer Chromatographie (Kieselgel, 2%–5% (10%-ige NH₄OH-Lösung in MeOH/CH₂Cl₂) unterziehen, wodurch die Produktverbindung erhalten wird. Massenspektr.: MH⁺ = 169.

HERSTELLUNGSBEISPIEL 8



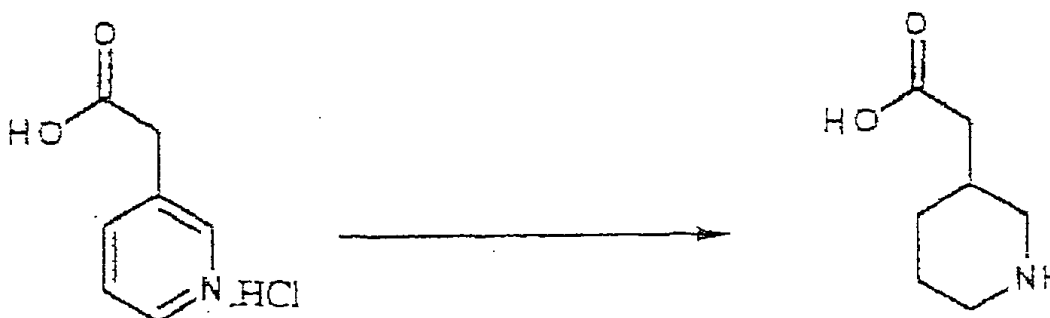
[0085] 5 g (36,0 mmol) Isonicotinsäure-1-N-oxid 150 ml wasserfreies DMF zusammengeben, 5,5 ml (39,6 mmol) Triethylamin Zugabe und bei 0°C 0,5 h rühren. Langsam (tropfenweise) 8,5 ml (39,6 mmol) Diphenylphosphorylazid bei 0°C über 10 min zusetzen, bei 0°C 1 h und dann bei 25°C 24 h rühren (wie allgemein in Pavia et al., Journal-of Medicinal Chemistry, 33, 854–861 (1990) beschrieben). Im Vakuum zu einem Rückstand aufkonzentrieren und einer Chromatographie (Kieselgel, 0,5%–1% MeOH/ CH₂Cl₂) unterziehen, wodurch 5,9 g der Produktverbindung erhalten werden.

[0086] Unter Verwendung von Nicotinsäure-1-N-oxid und im wesentlichen der gleichen Vorgehensweise wie für Herstellungsbeispiel 8 beschrieben wird die folgende Verbindung hergestellt:



HERSTELLUNGSBEISPIEL 9

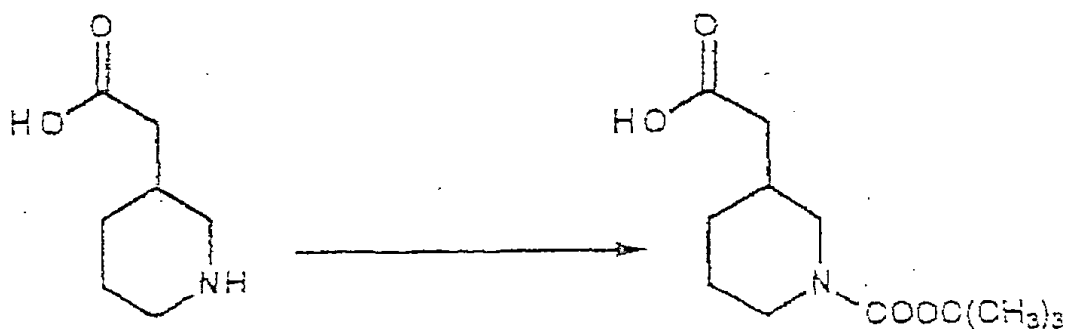
Schritt A:



[0087] 25 g (144 mmol) 3-Pyridylelessigsäure-hydrochlorid 144 h unter Verwendung der Herstellungsbeispiel 3A beschriebenen Vorgehensweise hydrieren, wodurch 20 g der Produktverbindung erhalten werden. Mssen-

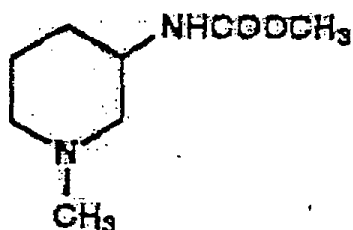
spektr.: $MH^+ = 144$.

Schritt B:



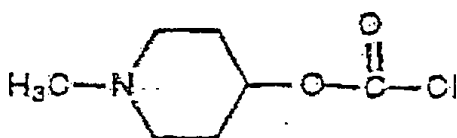
[0088] 12 g (83,8 mmol) des Produkts von Schritt B 148 h unter Verwendung der in Herstellungsbeispiel 3D beschriebenen Vorgehensweise umsetzen, wodurch 17,5 g der Produktverbindung erhalten werden. Massenspektr.: $MH^+ = 244,25$.

HERSTELLUNGSBEISPIEL 10



[0089] 25 g (164,4 mmol) Methyl-3-pyridylcarbamate und 163,3 ml 1 N HCl (wässrig) zusammengeben, rühren, bis sich die gesamten Feststoffe lösen, dann über 10% Pd/C bei 25°C bei 55 psi 220 h hydrieren. Filtrieren, die Feststoffe mit Wasser waschen und die vereinigten Filtrate mit 150 ml BioRad AG1X8-Ionenaustauscherharz (OH⁻) behandeln. Filtrieren, das Harz mit Wasser waschen und das Filtrat auf ein Volumen von 100 ml aufkonzentrieren. 16,43 ml (197,3 mmol) 37%-ige Formalinlösung zusetzen und über 10% Pd/C bei 25°C bei 55 psi 89 h hydrieren. Filtrieren, die Feststoffe mit Wasser waschen und im Vakuum aufkonzentrieren, wodurch 24,3 g der in der Überschrift angegebenen Verbindung erhalten werden. Massenspektr.: $MH^+ = 173,2$.

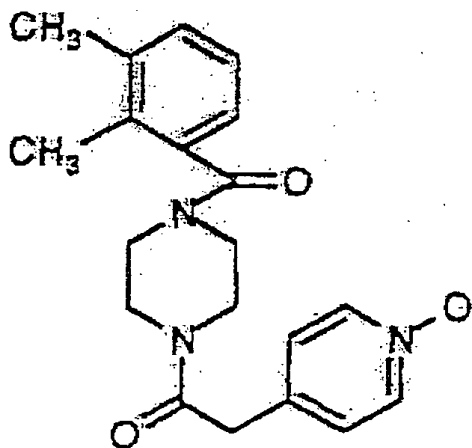
HERSTELLUNGSBEISPIEL 11



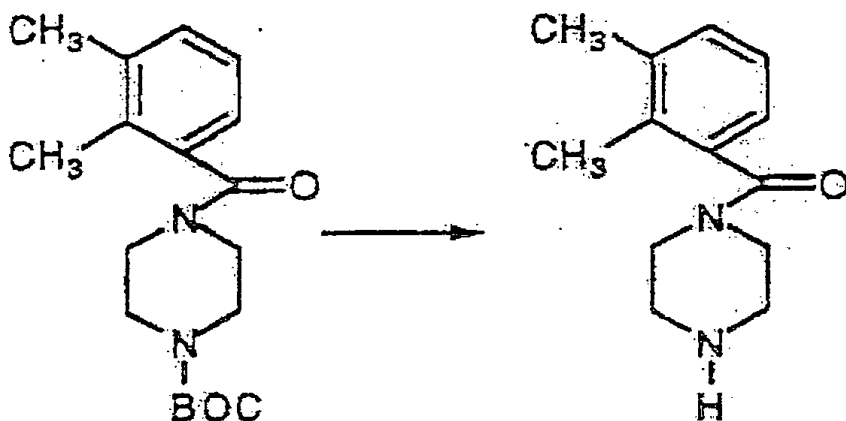
[0090] 10 g trockenes CH₂Cl₂ und 914,6 ml (28,1 mmol) einer 1,93 N Lösung von Phosgen in Toluol zusammengeben, auf 0°C kühlen und langsam (tropfenweise) eine Lösung von 0,6484 g (5,62 mmol) 4-Hydroxy-1-N-methylpiperidin, 1,214 ml (15 mmol) Pyridin und 10 ml trockenes CH₂Cl₂ über 10 min zugeben, dann bei 0°C bis 25°C 2 h rühren. Überschüssiges Phosgen mit N₂ fortspülen, dann im.

[0091] Vakuum aufkonzentrieren, wodurch die in der Überschrift angegebene Verbindung erhalten wird.

BEISPIEL 1 (zur Veranschaulichung)

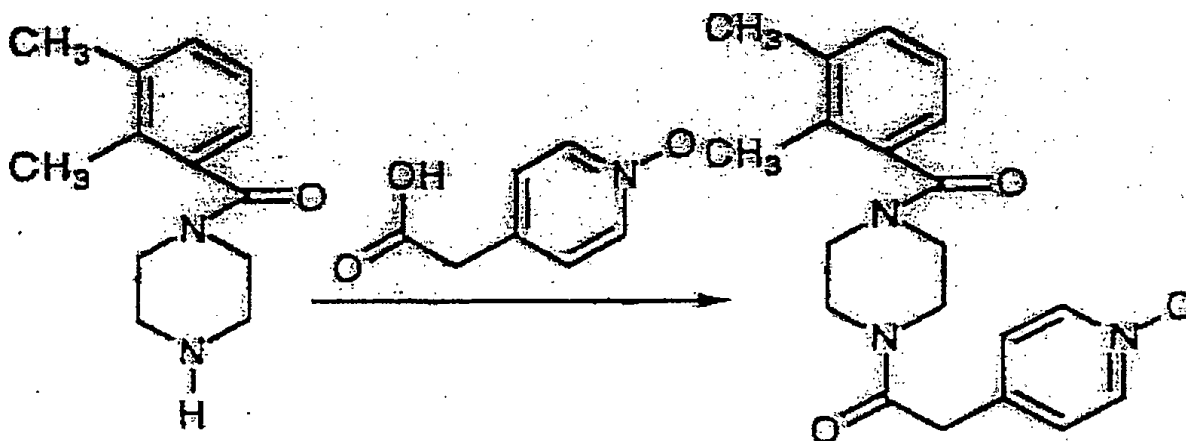


Schritt A:



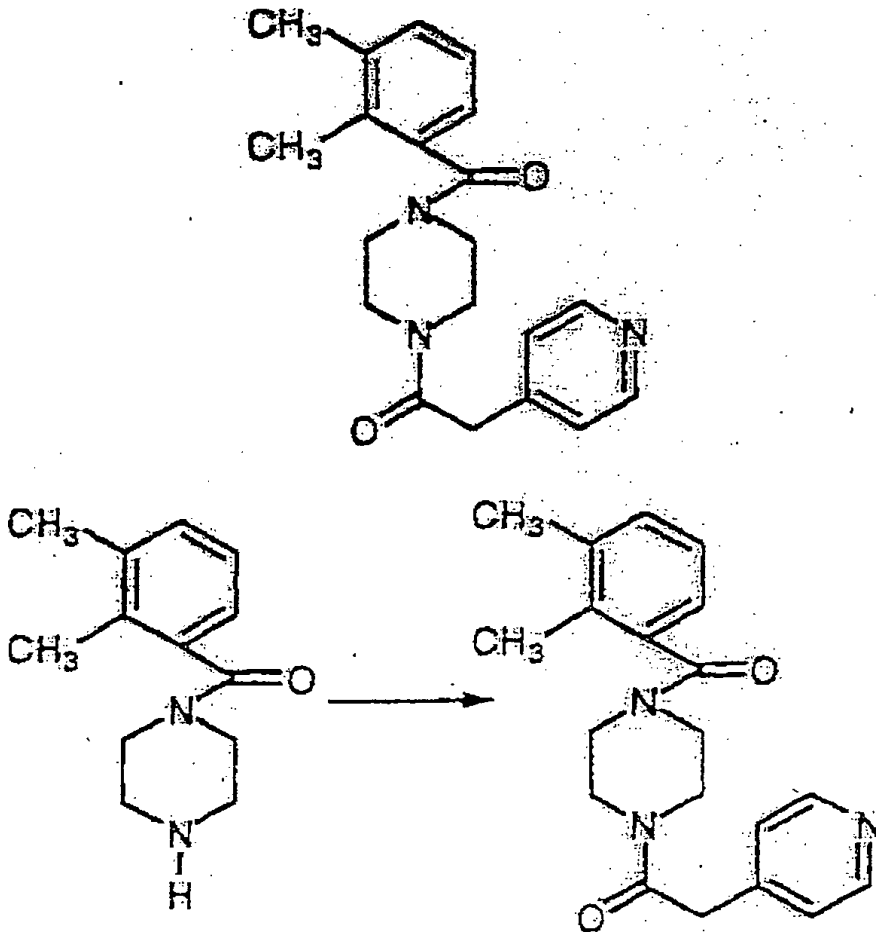
[0092] 1-Tert-Butoxycarbonyl-4-(2,3-dimethylbenzoyl)piperazin (beschrieben in WO 95/00497, S. 45, Beispiel 1) in mit HCl-Gas gesättigtem Dioxan lösen. Nach etwa einer Stunde im Vakuum aufkonzentrieren und das resultierende HCl-Salz ohne Reinigung verwenden.

Schritt B:



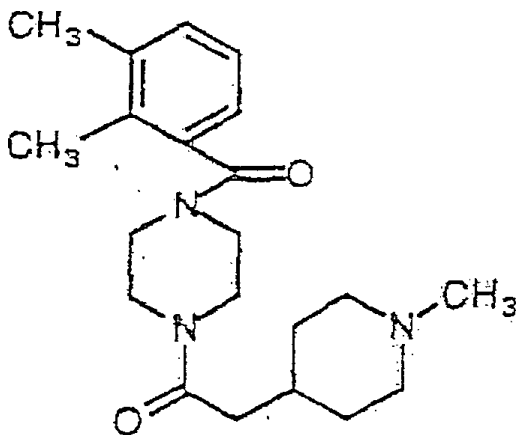
[0093] Das Produkt von Schritt A in N,N-Dimethylformamid, welches ein Äquivalent 1-Hydroxybenzotriazol (HOBT), ein Äquivalent (1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (DEC), ein Äquivalent 4-Pyridylmethyl-N-oxid und ein Äquivalent N-Methylmorpholin enthält, lösen. Wenn die Umsetzung abgeschlossen ist, ungefähr 4 h, wird die Reaktionsmischung in Wasser gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum aufkonzentriert. Der Rückstand wird einer Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von Ethylacetat-Hexan unterzogen, wodurch die in der Überschrift angegebene Verbindung erhalten wird.

BEISPIEL 2 (zur Veranschaulichung)



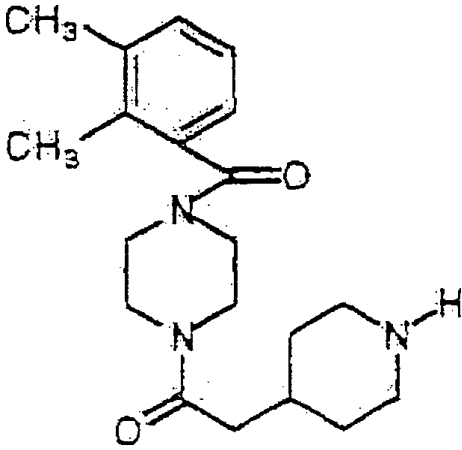
[0094] Die Umsetzung von Beispiel 1, Schritt B, ausführen mit der Ausnahme einer Verwendung von 4-pyridinylelessigsäure anstelle, von 4-Pyridinylelessigsäure-1-N-oxid, wodurch das Produkt erhalten wird.

BEISPIEL 3 (zur Veranschaulichung)

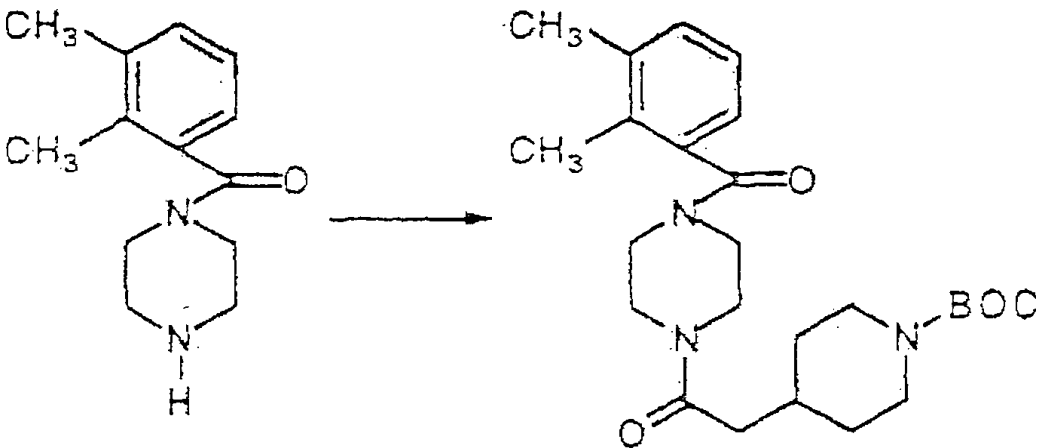


[0095] Die Umsetzung von Beispiel 1, Schritt B, ausführen mit der Ausnahme einer Verwendung von N-Methyl-4-piperidinylelessigsäure (Herstellungsbeispiel 3, Schritt C) anstelle von 4-Pyridinylelessigsäure-1-N-oxid, wodurch das Produkt erhalten wird.

BEISPIEL 4 (zur Veranschaulichung)



Schritt A:

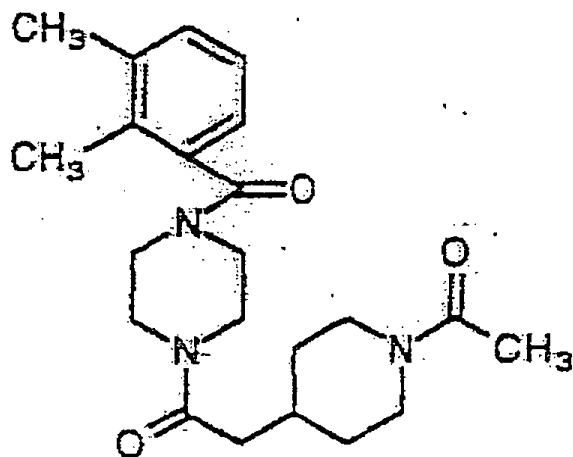


[0096] Die Umsetzung von Beispiel 1, Schritt B, ausführen mit der Ausnahme einer Verwendung von N-tert.-Butoxycarbonyl-4-piperidinylessigsäure (Herstellungsbeispiel 3, Schritt D) anstelle von 4-Pyridinylessigsäure-1-N-oxid, wodurch das Produkt erhalten wird.

Schritt B:

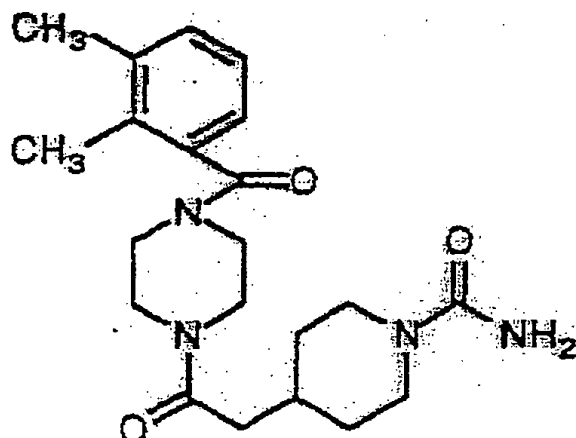
[0097] Das Produkt von Schritt A in mit HCl-Gas gesättigtem Dioxan lösen und rühren lassen, bis die Umsetzung abgeschlossen ist, ungefähr 4 h. Unter Vakuum aufkonzentrieren. Zwischen wässriger Natriumbicarbonatlösung und Ethylacetat verteilen. Die organische Phase über Magnesiumsulfat trocknen, filtrieren und im Vakuum aufkonzentrieren, wodurch die in der Überschrift angegebene Verbindung erhalten wird.

BEISPIEL 5 (zur Veranschaulichung)



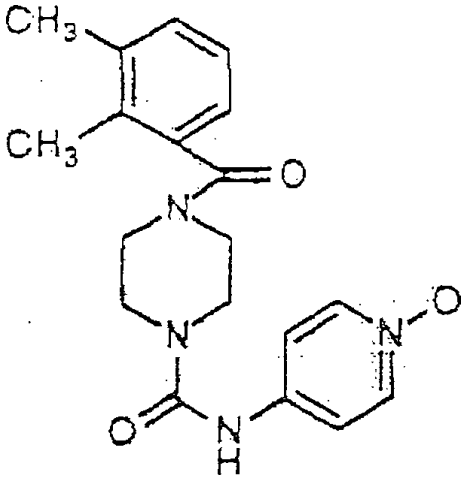
[0098] Das Produkt von Beispiel 4, Schritt B, in Pyridin lösen und 0,5 Äquivalent Essigsäureanhydrid zusetzen. Rühren, bis die Umsetzung abgeschlossen ist, ungefähr 8 h. Unter Vakuum aufkonzentrieren. In Ethylacetat lösen, mit Kochsalzlösung waschen, organische Phase über Magnesiumsulfat trocknen, filtrieren und im Vakuum aufkonzentrieren. Einer Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von Ethylacetat-Hexan unterziehen, wodurch die in der Überschrift angegebene Verbindung erhalten wird.

BEISPIEL 6 (zur Veranschaulichung)



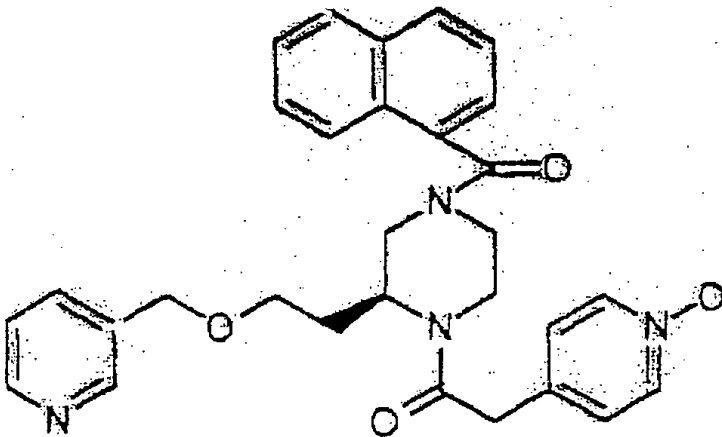
[0099] Das Produkt von Beispiel 4, Schritt B, in Methylenchlorid lösen und einen Überschuss von Trimethylsilylisocyanat zusetzen. Unter Stickstoff 18 h rühren. Mit wässriger Natrumbicarbonatlösung waschen. Die organische Phase über Magnesiumsulfat trocknen, filtrieren und im Vakuum aufkonzentrieren. Den Rückstand einer Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von Methanol-Methylenchlorid unterziehen, wodurch das Produkt erhalten wird.

BEISPIEL 7 (zur Veranschaulichung)



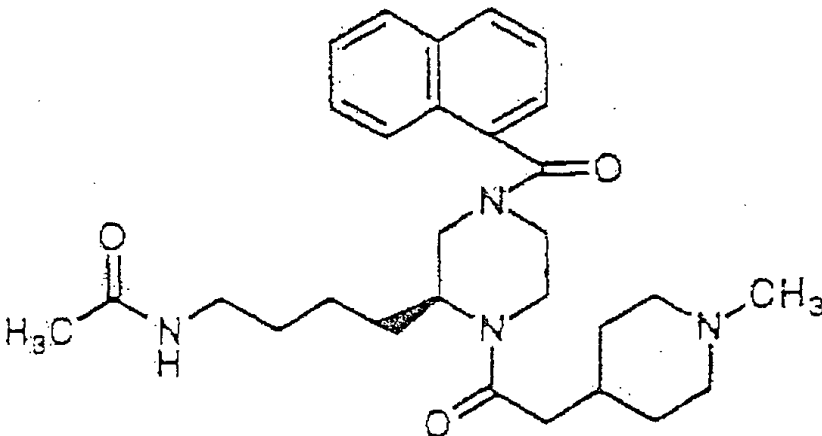
[0100] Das Produkt von Herstellungsbeispiel 8 in Toluol lösen und 2 h unter Rückfluss kochen. Auf 25°C abkühlen und ein Äquivalent des Produkts von Beispiel 1 Schritt A zusetzen und 18 h stehenlassen. Aufkonzentrieren und einer Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von Chloroform-Methanol unterziehen, wodurch das Produkt erhalten wird.

BEISPIEL 8



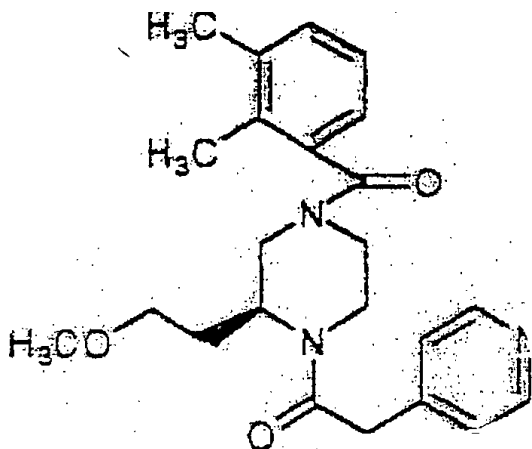
[0101] 1-N-Tert.-Butoxycarbonyl-(2(S)-(2-(3-pyridylmethoxyethyl)-4-(1-naphthoyl)piperazin (Herstellung beschrieben in WO 95/00497, Beispiel 19) in mit HCl-Gas gesättigtem Dioxan lösen und stehenlassen, bis die Umsetzung abgeschlossen ist. Im Vakuum aufkonzentrieren und dann umsetzen, wie in Beispiel 1, Schritt B beschrieben, wodurch das Produkt erhalten wird.

BEISPIEL 9



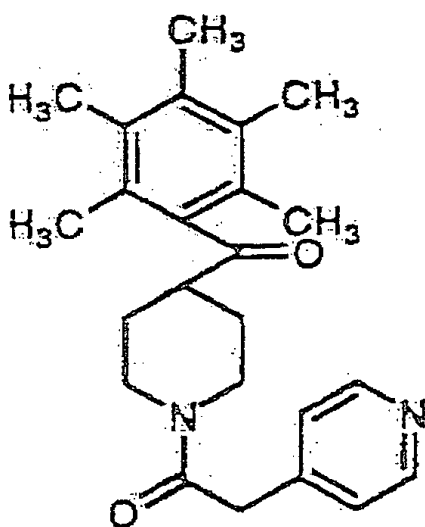
[0102] 2(S)-4-Acetamidobutyl)-4-(1-naphthyl)piperazin (Herstellung beschreiben in WO 95/00497, Beispiel 27, Schritt G) mit N-Methyl-4-piperidinylessigsäure (Herstellungsbeispiel 4, Schritt C) durch das in Beispiel 3 beschriebene Verfahren umsetzen, wodurch das Produkt erhalten wird.

BEEISPIEL 10



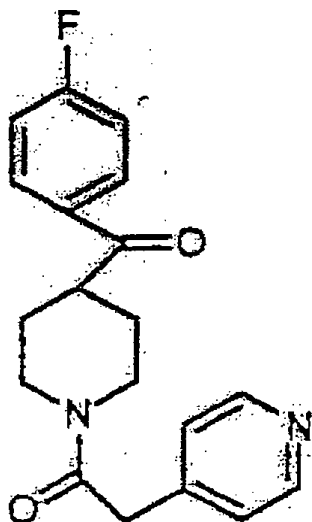
[0103] 1-Tert.-Butoxycarbonyl-4-(2,3-dimethylbenzoyl)-2(S)-(2-methoxyethyl)piperazin (Herstellung beschrieben in WO 95/00497, Beispiel 7, Schritt E) mit 4-Pyridylessigsäure unter Verwendung des in Beispiel 2 beschriebenen Verfahrens umsetzen, wodurch das Produkt erhalten wird.

BELSPIEL 11 (zur Veranschaulichung)



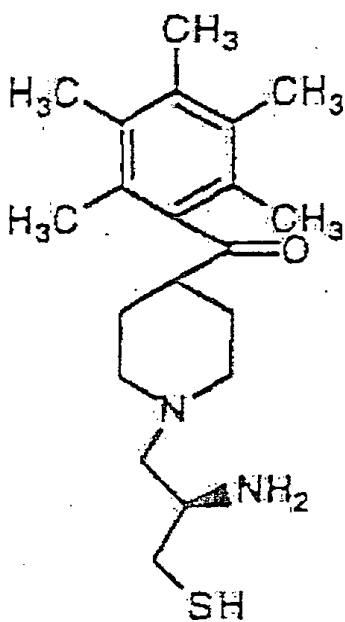
[0104] 4-(Pentamethylbenzoyl)piperidin mit 4-Pyridylessigsäure durch das in Beispiel 2 beschriebene Verfahren umsetzen und das Rohprodukt durch Kieselgelchromatographie unter Verwendung von Methanol-Methylenchlorid-Ammoniak reinigen, wodurch das Produkt als ein weißer Feststoff, $M^+ = 379$, erhalten wird.

BEISPIEL 12 (zur Veranschaulichung)



[0105] 4-(4-Fluorbenzoyl)piperidin mit 4-Pyridylessigsäure durch das in Beispiel 2 beschriebene Verfahren umsetzen, wodurch das Produkt als ein weißer Feststoff, $M^* = 327$, erhalten wird.

BEISPIEL 13 (zur Veranschaulichung)



Schritt A:

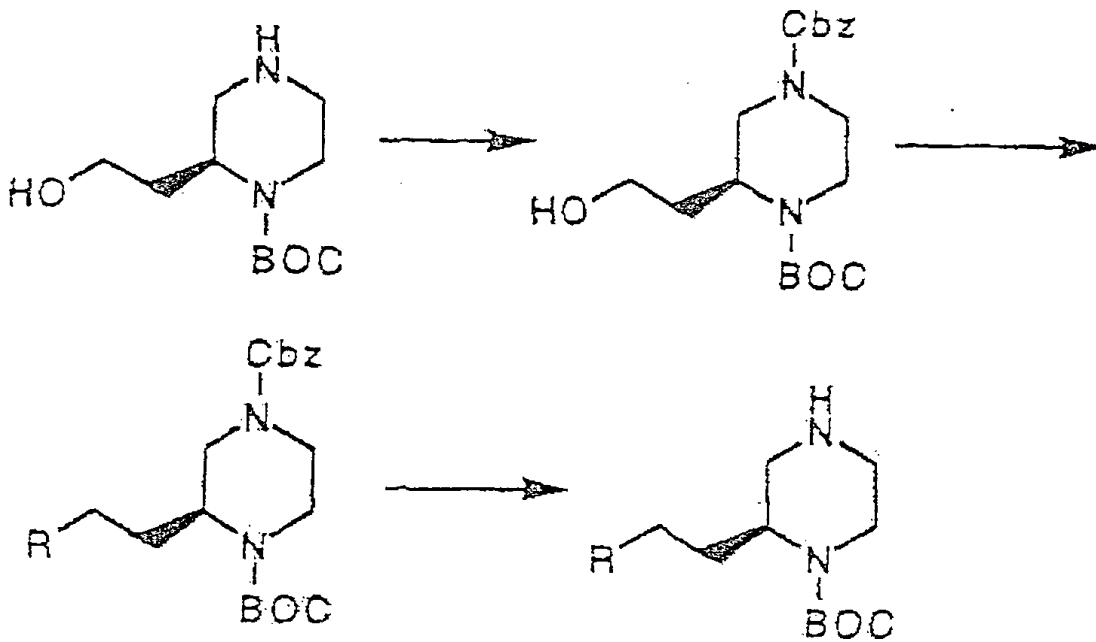
[0106] Ein Äquivalent von 4-(Pentamethylbenzoyl)piperidin in N,N-Dimethylformamid, welches ein Äquivalent Natriumtriacetoxybor hydrid und zermahlenes Molekularsieb enthält, lösen. Diese Lösung auf 0°C abkühlen und tropfenweise eine Lösung von 1 Äquivalent 2 (R)-tert.-Butoxycarbonylamino-3-triphenylmethylthiopropional (Herstellung beschrieben in WO 95/00497, Beispiel 1, Schritt C, und von O. P. Goel et al., Organic Synthesis (1988), 67,69–75) in N,N-Dimethylformamid zusetzen. Die Reaktionsmischung sich auf 20°C erwärmen lassen und unter Stickstoff 2 h rühren. Im Vakuum aufkonzentrieren und den Rückstand zwischen Ethylacetat und gesättigter Natriumbicarbonatlösung verteilen. Die organische Phase über Magnesiumsulfat trocknen, filtrieren und im Vakuum aufkonzentrieren.

Schritt B:

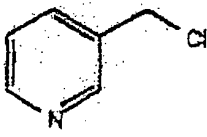
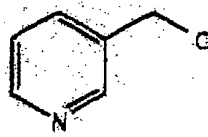
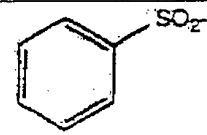
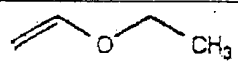
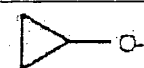
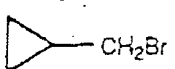
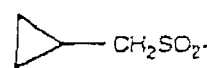
[0107] Das Produkt aus Schritt A in Methylenechlorid lösen und fünf Äquivalente Triethylsilan zugeben. Zu dieser Lösung Trifluoressigsäure (10 Äquivalente) zusetzen und die Reaktionsmischung bei 20°C 30 min rühren. Im Vakuum aufkonzentrieren und zwischen Wasser und Hexan verteilen. Die Wasserphase einer Chromato-

graphie an einer C18-HPLC-Säule unter Verwendung von Acetonitril, Wasser und 0,1% Trifluoressigsäure unterziehen. Die vereinigten Fraktionen werden eingedampft, in Wasser gelöst und durch eine Biorad-AG-3 × 4-(Cl⁻)-Ionenaustauschersäule geleitet, wodurch das Produkt als Hydrochlorid-Salz erhalten wird.

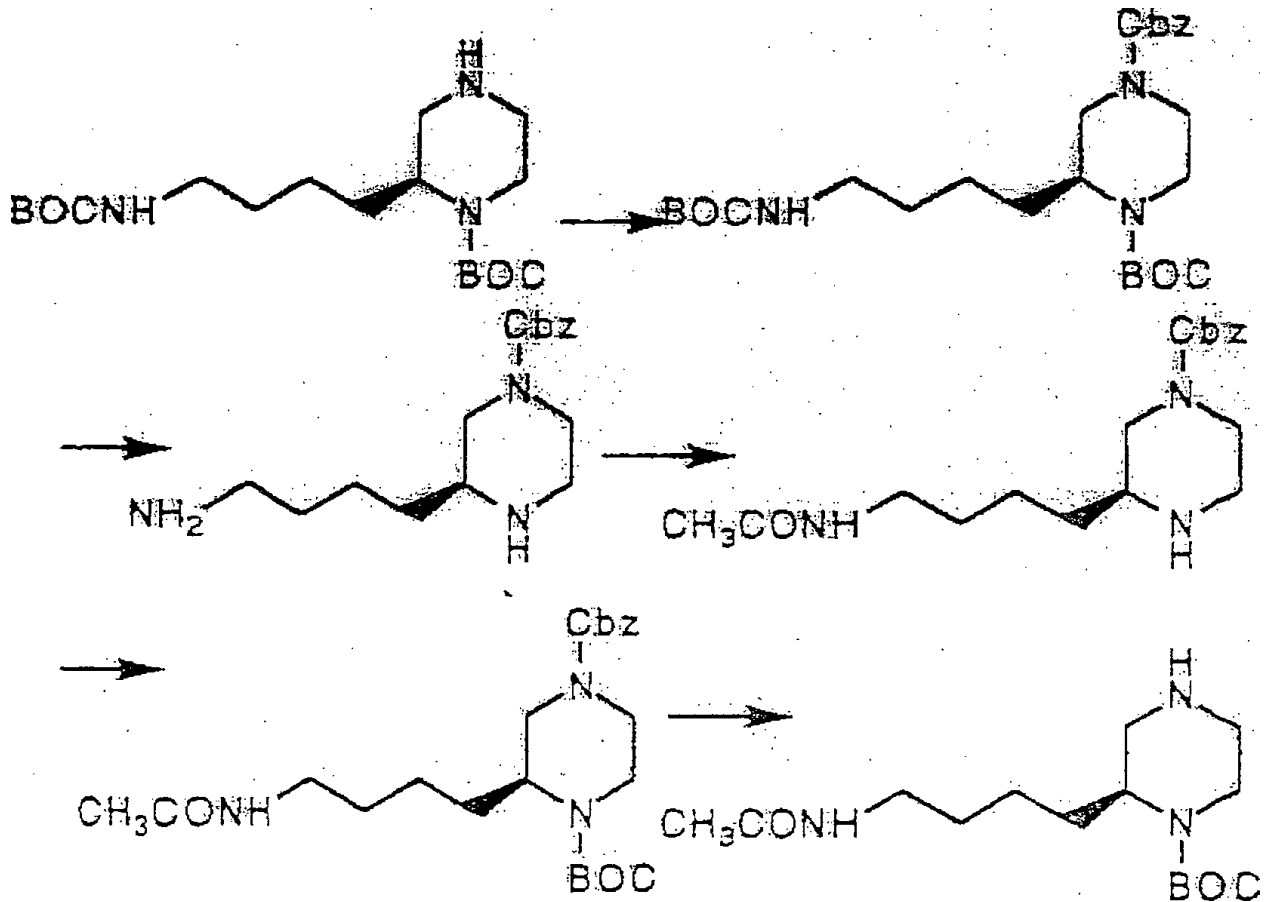
BEISPIEL 14



[0108] Die in der Überschrift angegebene Verbindung aus Beispiel 13A (WO 95/00437) wird mit Benzyloxycarbonylchlorid unter Standardbedingungen die den Fachleuten auf diesem Gebiet bekannt sind, umgesetzt, wodurch der oben gezeigte N-Cbz-geschützte Alkohol erhalten wird. Nach Reinigung auf die übliche Weise kann der Letztgenannte mit verschiedenen Reagenzien, die in Spalte 1 von Tabelle 1 gezeigt sind, umgesetzt werden, wodurch die entsprechenden N-Cbz-geschützten Zwischenprodukte, worin R wie in Spalte 2 von Tabelle 1 definiert ist, erhalten werden. Nach einer Reinigung auf die übliche Weise können die Letztgenannten unter Anwendung von milden katalytischen Hydrierungsverfahren, die in diesem Fachgebiet bekannt sind, von ihren Schutzgruppen befreit werden, wodurch nach geeigneter Reinigung die endgültigen gewünschten Zwischenprodukte, die in Spalte 2 von Tabelle 1 gezeigt sind, erhalten werden.

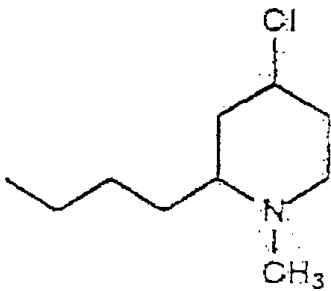
TABELLE 1	
Spalte 1	Spalte 2
 und NaH	 Hergestellt, wie in Beispiel 14A (WO 95/00497) beschrieben Beispiel 6
$C_6H_5SSC_6H_5 + (n-Bu)_3P$	$R = $  Hergestellt, wie in Beispiel 20B und 20C (WO 95/00497) beschrieben Beispiel 7
(i)  + $Hg(OAc)_2$ + CH_3COOH (ii) $CH_2I_2 + Et_2Zn$	$R = $  Hergestellt, wie in den Beispielen 26A und 26B (WO 95/00497) beschrieben Beispiel 8
(i) $EtOCON=NCOOEt$ + $(C_6H_5)_3P$ + CH_3COSH (ii) $NH_3 + CH_3OH$ +  (iii) Mg-monoperphthalsäure + CH_3OH	$R = $  Hergestellt, wie in den Beispielen 29A, 29B und 29C (WO 95/00497) beschrieben Beispiel 9
$n-C_3H_7I + NaH$	$n-C_3H_7O-$ Hergestellt, wie in Beispiel 13 (WO 95/00497) beschrieben Beispiel 10

BEISPIEL 15

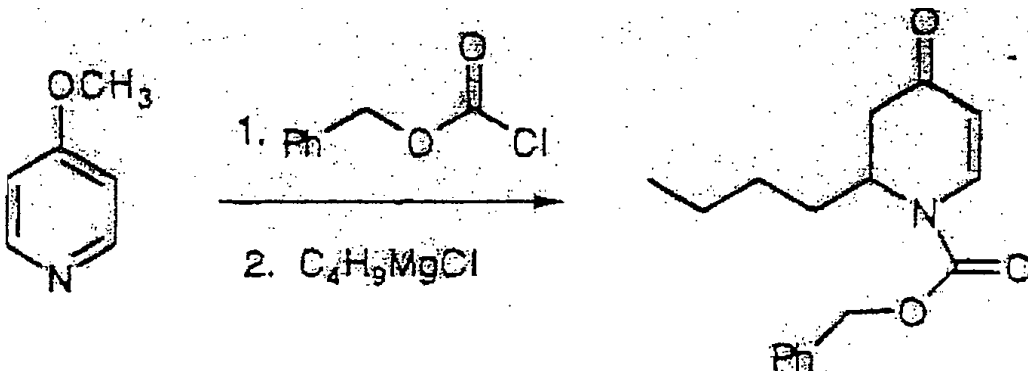


[0109] Die in der Überschrift angegebene Verbindung aus Beispiel 27D (WO 95/00497) wird durch das oben gezeigten Schema unter Verwendung von Standardverfahren, die den Fachleuten auf diesem Gebiet bekannt sind, in 1-tert.-Butoxycarbonyl-2(S)-(4acetylamino-butyl)piperazin umgewandelt.

BEISPIEL 16

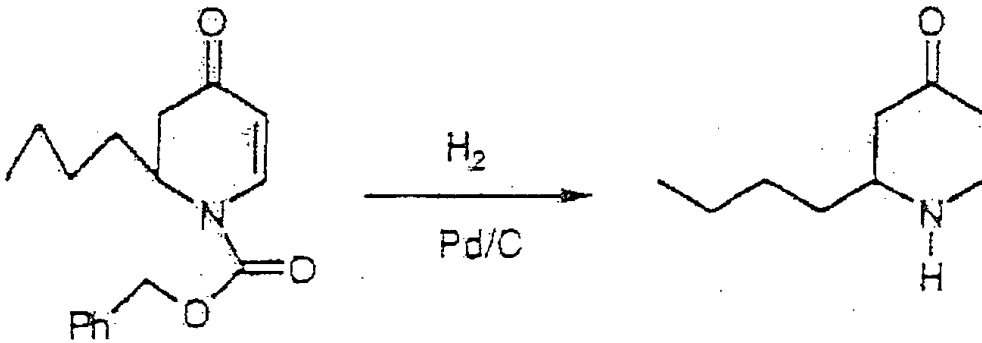


Schritt A:



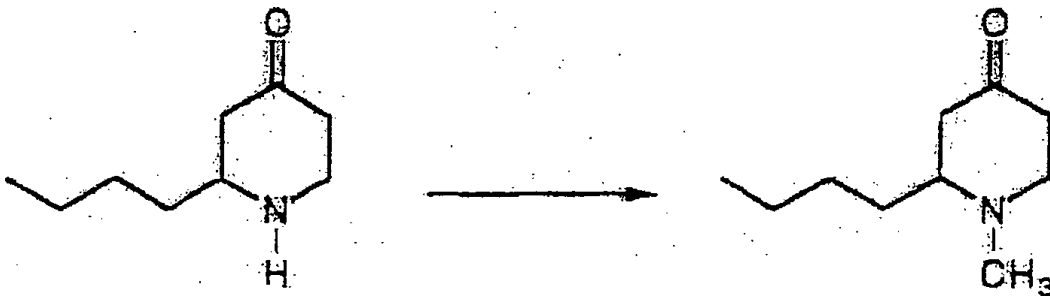
[0110] Wie von D. L. Comins et al., Tet. Lett. 4549 (1986) beschrieben. 4-Methoxypyridin in THF lösen und auf -23°C abkühlen. Benzylchlorformiat tropfenweise zusetzen (1 Äquivalent), gefolgt von 1 Äquivalent Butylmagnesiumchlorid in THF, welches tropfenweise zugesetzt wird. In 10%-ige Salzsäure gießen und mit Ether extrahieren. Über MgSO_4 trocknen und aufkonzentrieren.

Schritt B:



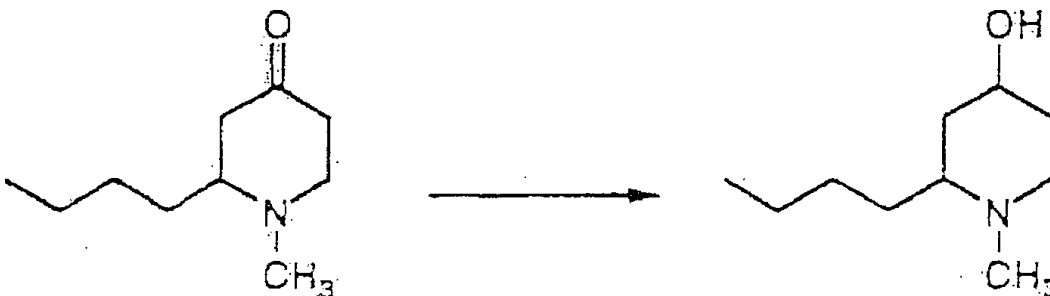
[0111] Das Produkt von Schritt A in Ethanol, welches 10% Palladium auf Kohlenstoff enthält, lösen und bei 60 psi hydrieren. Filtrieren und im Vakuum aufkonzentrieren, wodurch das Produkt erhalten wird.

Schritt C:



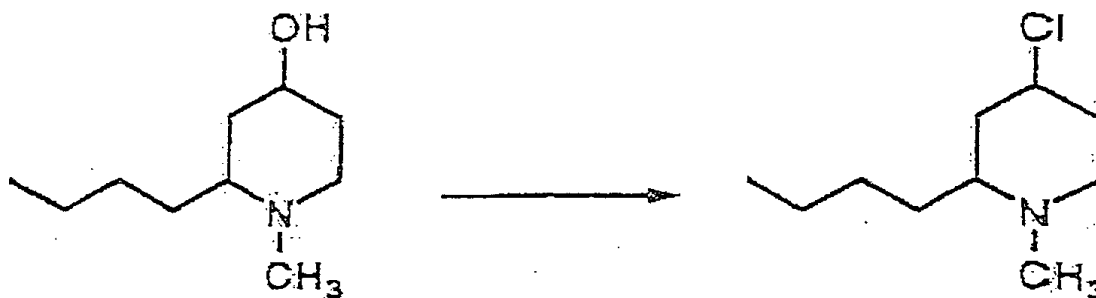
[0112] Das Produkt von Schritt B in Tetrahydrofuran lösen, unter Stickstoff auf 0°C abkühlen und ein Äquivalent Natriumhydrid zusetzen. Nach Rühren für 15 min wird ein Äquivalent Methyljodid zugesetzt. Die Reaktionsmischung 15 min rühren, unter Vakuum aufkonzentrieren und einer Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von Methanol-Methylenchlorid unterziehen.

Schritt D:



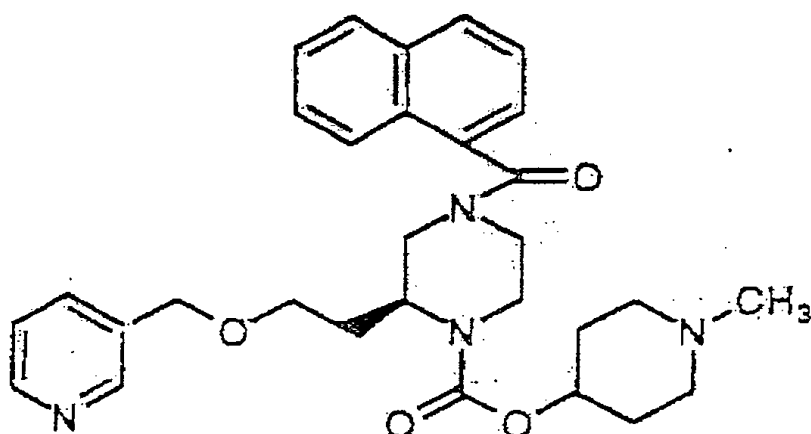
[0113] Das Produkt von Schritt C in Ethanol lösen und einen Überschuss von Natriumborhydrid zusetzen. Im Vakuum aufkonzentrieren. Zwischen Wasser und Ethylacetat verteilen. Die organische Phase über Magnesiumsulfat trocknen, filtrieren und im Vakuum aufkonzentrieren.

Schritt E:



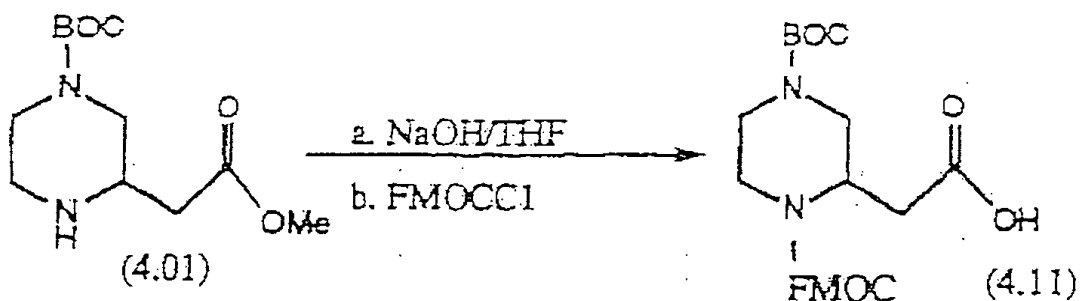
[0114] Das Produkt von Schritt D in Pyridin, welches einen Überschuss von Thionylchlorid enthält, lösen. 18 h rühren und im Vakuum aufkonzentrieren. Zwischen Ethylacetat und wässriger Natriumbicarbonatlösung verteilen. Die organische Phase über Magnesiumsulfat trocknen, filtrieren und im Vakuum aufkonzentrieren, wodurch das Produkt erhalten wird.

BEISPIEL 17 (zur Veranschaulichung)

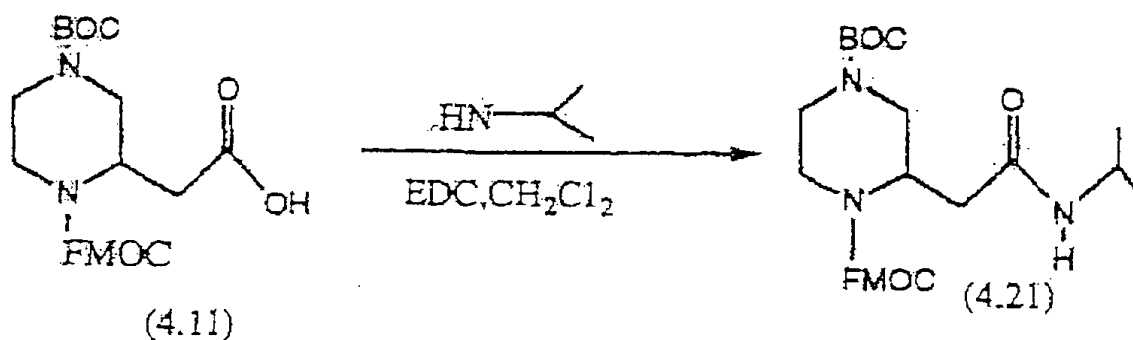


[0115] 2(S)-2-(3-Pyridylmethoxyethyl)-4-(1-naphthoyl)piperazin (Herstellung beschrieben in WO 95/00497, Beispiel 14, Schritt B) in Methylenchlorid, welches ein Äquivalent Triethylamin enthält, lösen und unter Stickstoff auf 0°C abkühlen. Ein Äquivalent des Produkts von Herstellungsbeispiel 11 zusetzen und die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmen lassen. Bei 25°C rühren, bis die Umsetzung abgeschlossen ist, ungefähr 10 h. Im Vakuum aufkonzentrieren und einer Chromatographie Kieselgel unter Verwendung von Chloroform-Methanol-Ammoniak unterziehen, wodurch das Produkt erhalten wird.

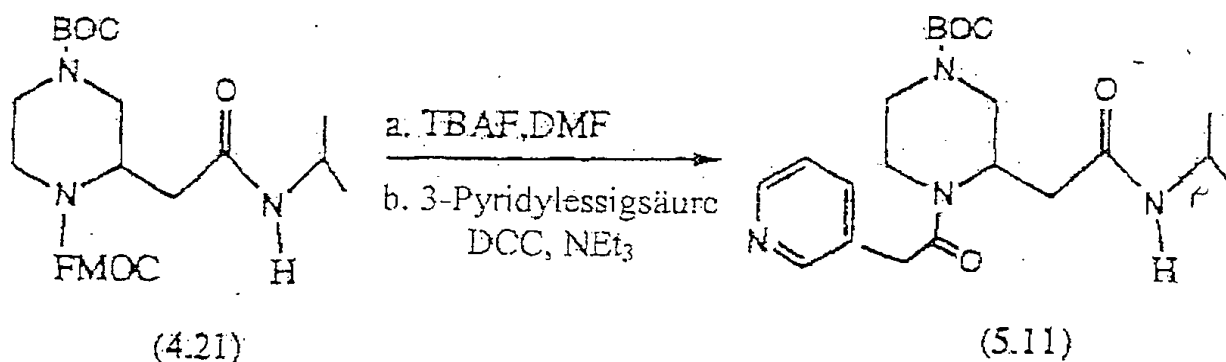
BEISPIEL 18



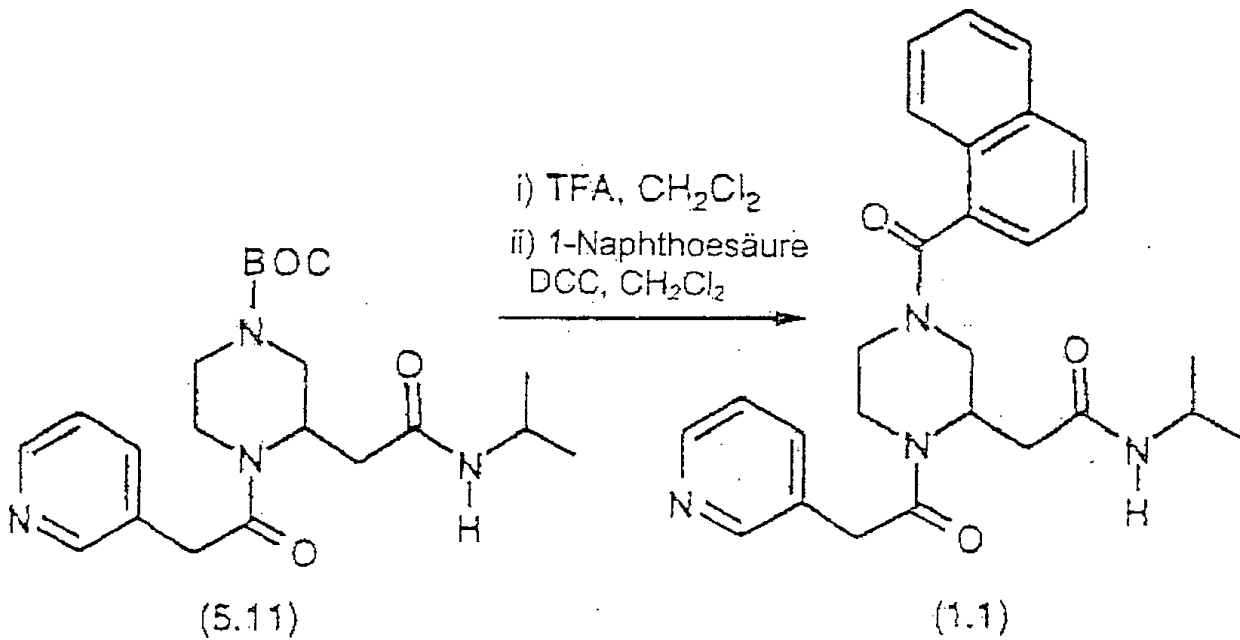
[0116] Zu der Lösung des obigen 4-N-BOC-2-piperazineacetats (4.0) (5,2 g, 20 mmol) in THF (60 ml) wird 1 N NaOH (60 ml) zugesetzt. Die Reaktionsmischung(en) wird bei Raumtemperatur 6 h gerührt, auf 0°C abgekühlt und durch 10%-ige HCl auf pH = 9–10 angesäuert, gefolgt von der Zugabe von FMOC-Cl (5,2 g, 20 mmol). Der pH der Reaktionsmischung wird durch Zugabe von 1 N NaOH bei 9–10 gehalten. Nach Raumtemperatur für 6 h wird die Reaktionsmischung durch 10%-ige HCl auf pH = 1 angesäuert und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und aufkonzentriert, wodurch 4-N-BOC-1-N-FMOC-2-Piperazineessigsäure (4.1) (8,56 g, 89%) als ein weißer Schaum erhalten wird.



[0117] Zu der obigen 4-N-BOC-1-N-FMOC-2-piperazinessigsäure (4.1) (460 mg, 1 mmol) in 5 ml CH₂Cl₂ wird EDC (230 mg, 1,2 mmol) zugesetzt, gefolgt von der Zugabe von Isopropylamin (130 µl, 1,5 mmol). Nach Rühren bei Raumtemperatur für 6 h wird die Reaktionsmischung mit 1 N HCl (10 ml) und Ethylacetat (30 ml) behandelt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und aufkonzentriert, wodurch Isopropyl-4-N-BOC-1-N-FMOC-2-piperazinacetamid (4.2) (454,6 mg, 90%) als ein weißer Schaum erhalten wird.

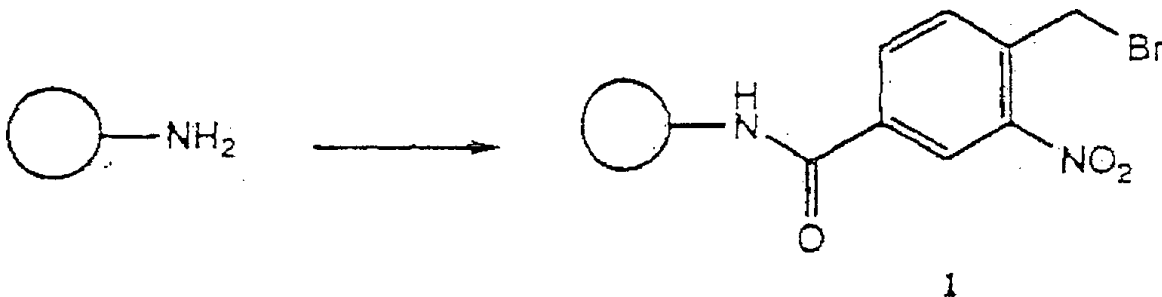


[0118] Zu der Lösung von Isopropyl-4-N-BOC-1-N-FMOC-2-piperazinacetamid (4.2) (150 mg, 0,3 mmol) in DMF wird TBAF (142 mg, 0,45 mmol) zugesetzt. Nach Rühren bei Raumtemperatur für ½ h wird die Reaktionsmischung mit 1 N HCl (5 ml) und Ethylacetat (10 ml) behandelt. Die wässrige Phase wird einmal mit Ethylacetat gewaschen, mit gesättigter K₂CO₃-Lösung basisch gemacht und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und aufkonzentriert, wodurch das gewünschte Zwischenprodukt Isopropyl-4-N-BOC-2-piperazinacetamid erhalten wird, welches für die folgende Umsetzung ohne weitere Reinigung verwendet wird. Zu der Lösung von 3-Pyridylelessigsäure (52 mg, 0,3 mmol) und Triethylamin (85 µl, 0,6 mmol) in 5 ml CH₂Cl₂ wird DCC (75 mg, 0,36 mmol) zugesetzt, gefolgt von der Zugabe von Isopropyl-4-N-BOC-2-piperazinacetamid in 2 ml CH₂Cl₂. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur 8 h gerührt und aufkonzentriert und durch Flash-Chromatographie gereinigt, wodurch (5.1) (106,2 mg, 88%) als ein farbloses Öl erhalten wird. R_f = 0,4 (10% MeOH in CH₂Cl₂).



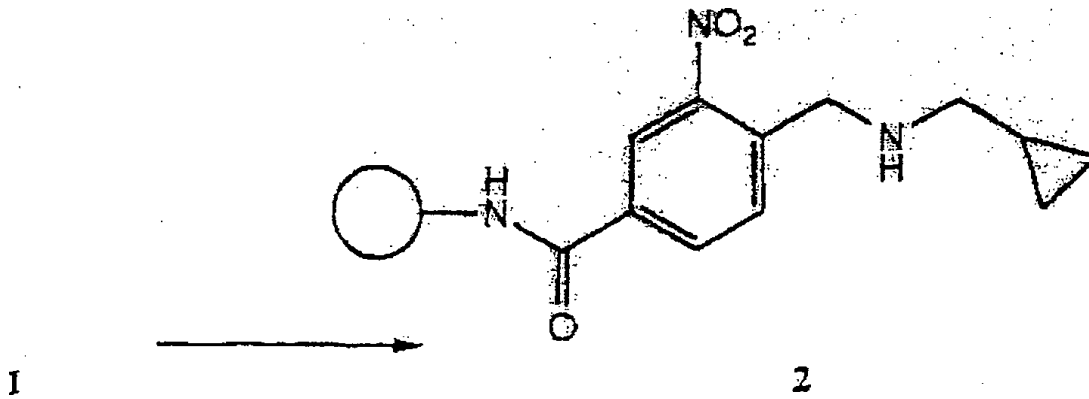
[0119] Zu einer Lösung von (5.1) (0,1 g, 0,197 mmol) in DCM (6 ml) wird TFA (2 ml) zugesetzt. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur eine Stunde gerührt und wird dann im Vakuum bis zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in Ethylacetat (30 ml) gelöst und mit Wasser (40 ml) gewaschen. Die wässrige Phase wird dann mit festem Natriumcarbonat basisch gemacht und mit Chloroform (5 × 20 ml) extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert, wodurch das von Schutzgruppen befreite Material als ein Öl in einer Menge von 0,069 g (84%) erhalten wird. Zu einer Lösung des Öls (0,02 g, 0,07 mmol) in DCM (1 ml) wird DCC (0,021 g, 0,1 mmol) und 1-Naphthoesäure (0,017 g, 0,1 mmol) zugesetzt. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur 8 h gerührt und wird dann direkt durch Flash-Chromatographie (SiO₂, 5% Methanol in DCM) gereinigt, wodurch (1.0) als ein Öl in einer Menge von 0,03 g (94%) erhalten wird.

Beispiel 19
Herstellung von 1



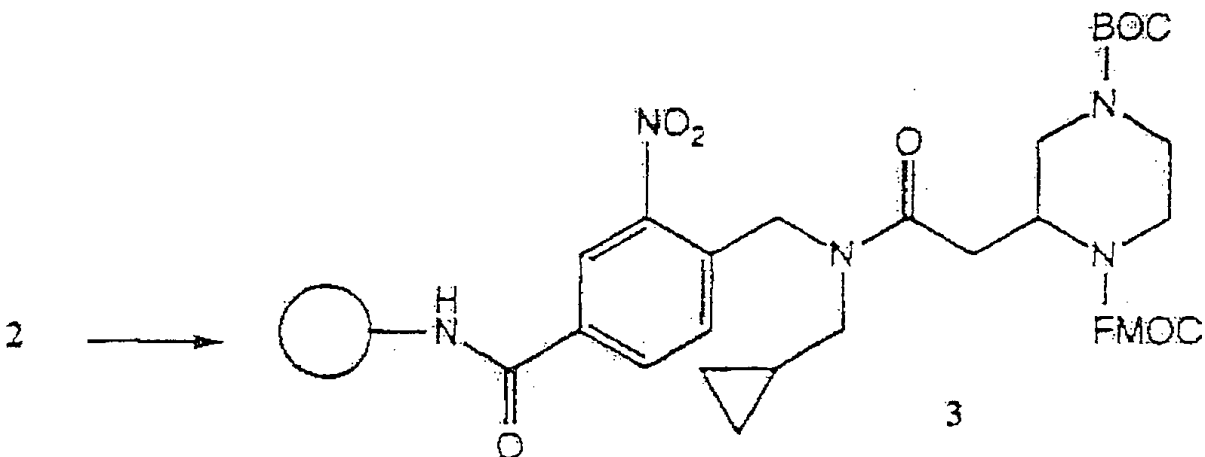
[0120] Zu einer Suspension von Tentagel S® NH₂-Harz (Rapp Polymere GmbH, Deutschland) (1,0 g, 0,28 mmol/g Beladung, 0,28 mmol) in DCM (10 ml) wurden in einem Merrifield-Reaktionsgefäß 4-(Bromomethyl)-3-nitrobenzoesäure (1,12 mmol, 0,29 g), HOBT (1,12 mmol, 0,15 g) und DIC (1,68 mmol, 0,21 g, 0,26 ml) zugesetzt. Das Harz wurde bei Raumtemperatur 16 h geschüttelt und wurde dann mit DCM (4 × 10 ml) und THF (3 × 10 ml) gewaschen.

Herstellung von 2



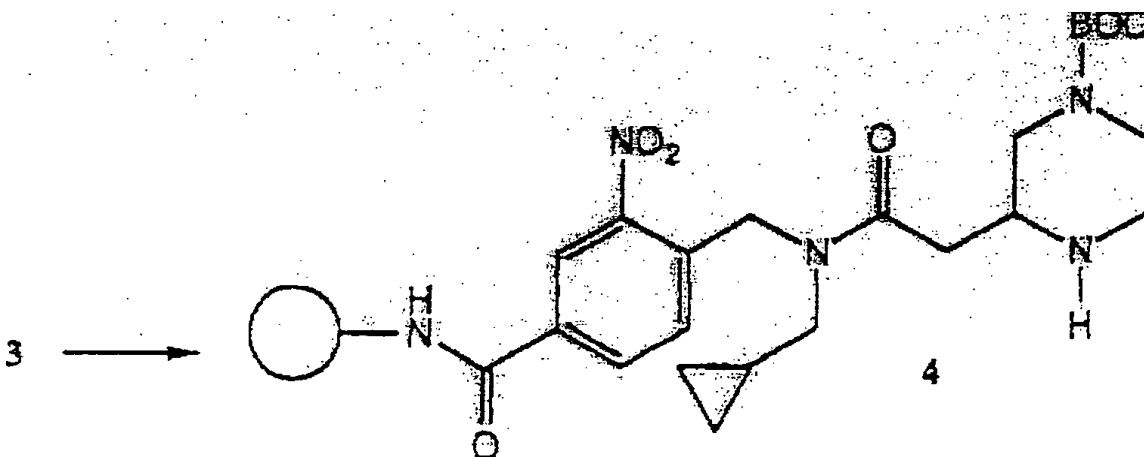
[0121] Das Harz (0,28 mmol theoretische Beladung) wurde in THF (10 ml) suspendiert und mit (Aminomethyl) cyclopropan (5,6 mmol, 0,40 g, 0,49 ml) bei Raumtemperatur 16 h behandelt. Das Harz wurde dann mit THF (2×10 ml) gewaschen.

Herstellung von 3



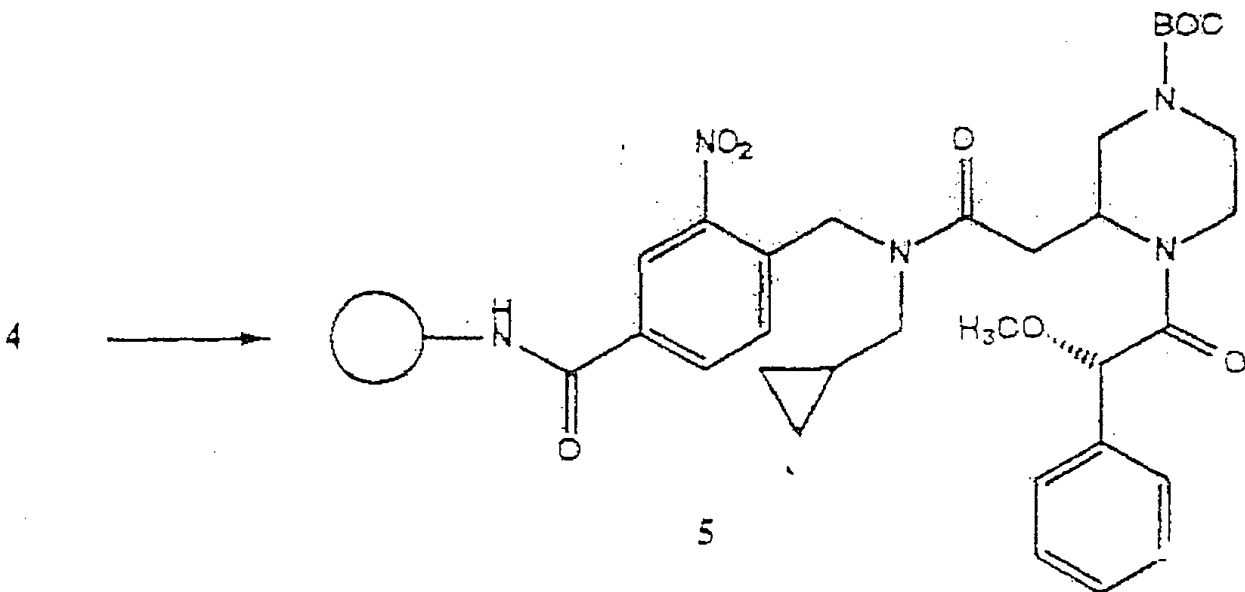
[0122] Das Harz (0,28 mmol theoretische Beladung) wird in DCM (10 ml) suspendiert und mit 1-N-FMOC-4-BOC-piperazin-2-essigsäure (1,12 mmol, 0,52 g), HATU (1,12 mmol, 0,43 g) und N,N-Diisopropylethylamin (2,24 mmol, 0,29 g, 0,39 ml) umgesetzt. Das Harz wird bei Raumtemperatur 16 h geschüttelt und wird dann mit DCM (4×10 ml) gewaschen. Das Harz wird dann erneut mit der gleichen Mischung von Reagenzien in einem zweiten 16-stündigen Kopplungszyklus behandelt. Das Harz wird dann mit DCM (6×10 ml) gewaschen.

Herstellung von 4



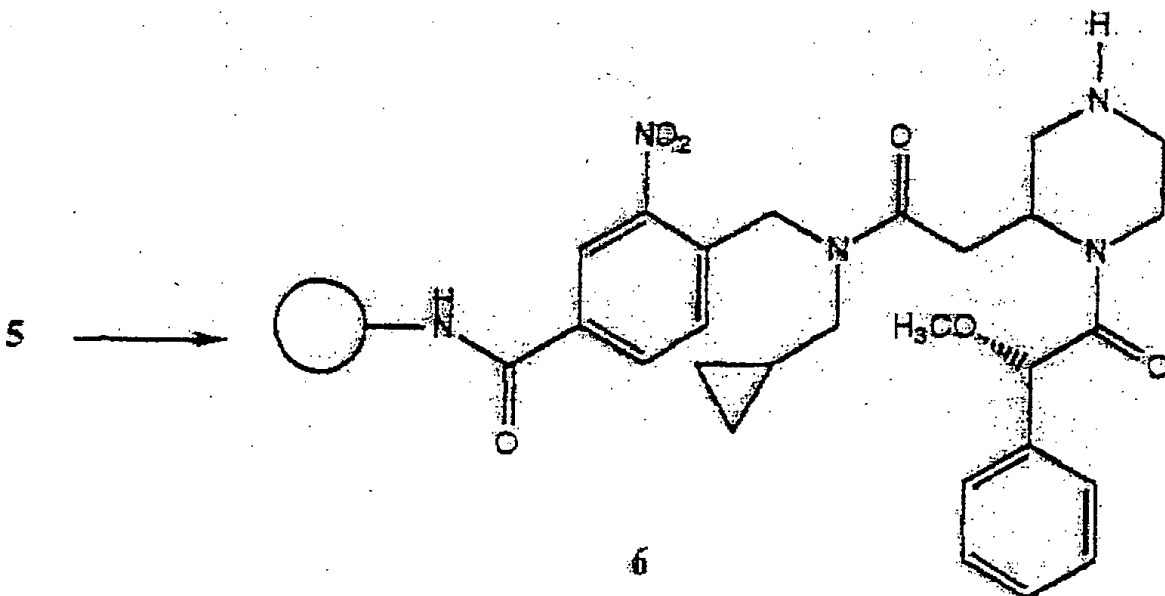
[0123] Das Harz (0,28 mmol theoretische Beladung) wird einmal mit DMF (10 ml) gewaschen und wird dann mit einer 30%-igen Lösung von Piperidin in DMF (Gesamtvolumen = 10 ml) bei Raumtemperatur 30 min behandelt. Das Harz wird dann mit DMF (10 ml), Methanol (2 × 10 ml) und DCM (3 × 10 ml) gewaschen.

Herstellung von 5

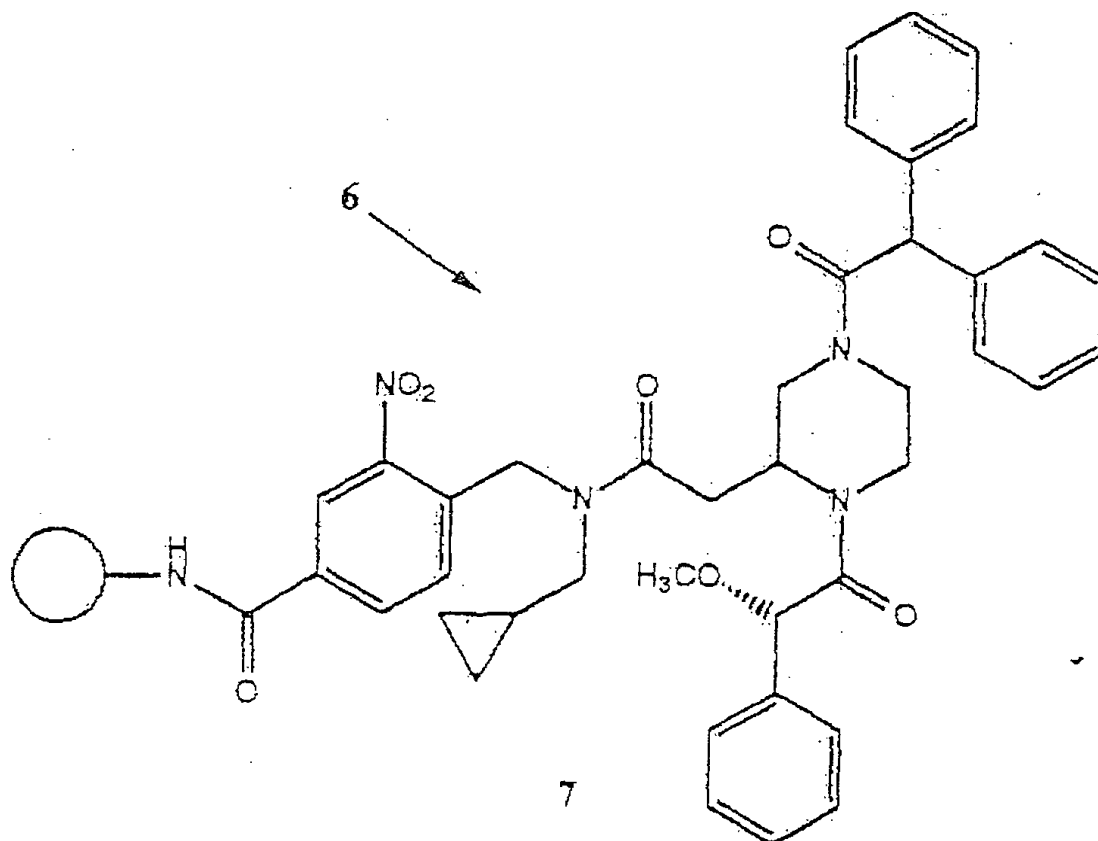


[0124] Das Harz (0,28 mmol theoretische Beladung) wird in DCM (10 ml) suspendiert und mit (S)-(+)- α -Methoxyphenylethylsäure (1,12 mmol, 0,19 g), HATU (1,12 mmol, 0,43 g) und N,N-Diisopropylethylamin (2,24 mmol, 0,29 g, 0,39 ml) behandelt. Das Harz wird bei Raumtemperatur 16 h geschüttelt und dann mit DCM (4 × 10 ml) gewaschen.

Herstellung von 6

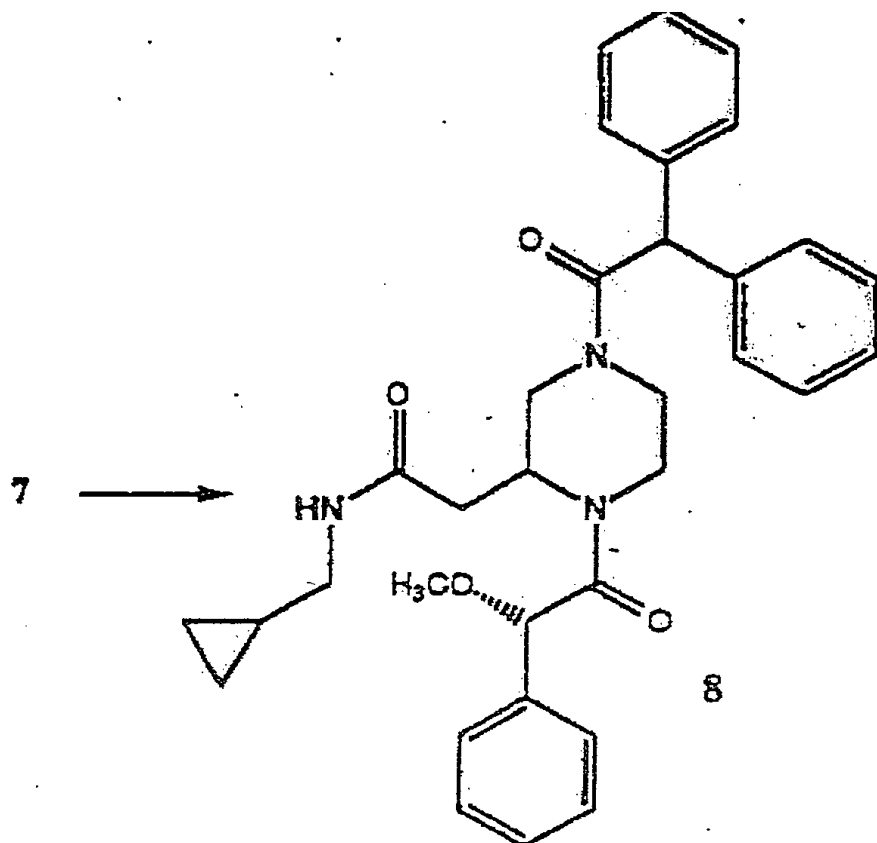


[0125] Das Harz (0,28 mmol theoretische Beladung) wird mit einer 30%-igen Lösung von TFA in DCM (10 ml) bei Raumtemperatur 1 h behandelt. Das Harz wird dann mit DCM (2 × 10 ml) und Methanol (3 × 10 ml) gewaschen und dann mit einer 20%-igen Lösung von Triethylamin in Methanol (10 ml) 30 min behandelt. Das Harz wird dann mit Methanol (2 × 10 ml) und DCM (4 × 10 ml) gewaschen.



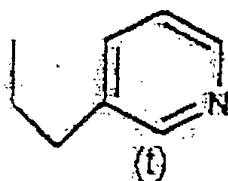
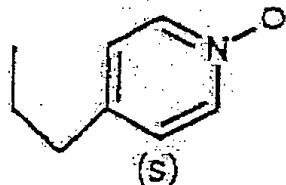
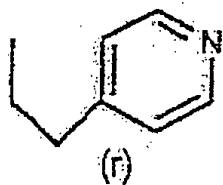
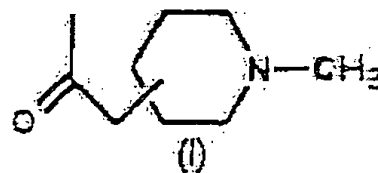
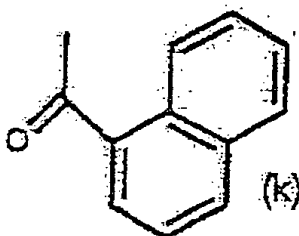
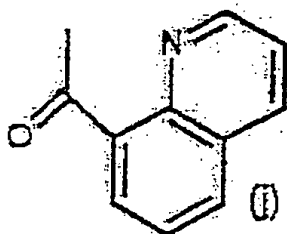
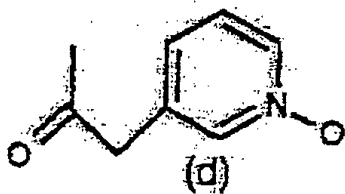
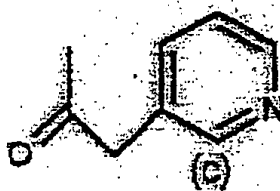
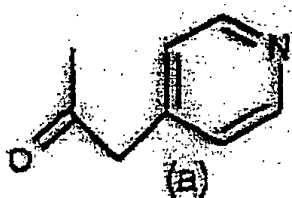
[0126] Das Harz (0,28 mmol theoretische Beladung) wird in DCM (10 ml) suspendiert und mit Diphenylsäure (1,26 mmol 0,27 g), HATU (1,26 mmol, 0,48 g) und N,N-Diisopropylethylamin (2,52 mmol, 0,33 g, 0,44 ml) behandelt. Das Harz wird bei Raumtemperatur 16 h geschüttelt und dann mit DCM (5 × 10 ml), DMF (3 × 10 ml) und Methanol (3 × 10 ml) gewaschen.

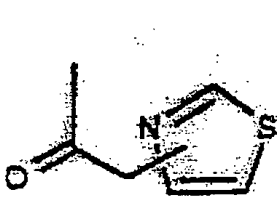
Herstellung von 8



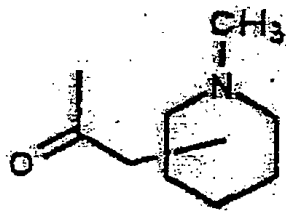
[0127] Das Harz (0,28 mmol theoretische Beladung) wird mit Methanol (10 ml) aus dem Merrifield-Gefäß in einen 25 ml-Rundkolben gewaschen und 3 h photolysiert (UVP Blak-Ray-Lampe, 360 nm). Das Harz wird abfiltriert und mit Methanol (3 × 10 ml) und DCM (3 × 10 ml) gewaschen. Das Lösungsmittel und die Waschflüssigkeiten werden vereinigt und bis zur Trockene eingedampft, wodurch Verbindung 8 erhalten wird.

[0128] Repräsentative R¹-Gruppen in den Verbindungen (1.0) und (1.1) können die folgenden umfassen:

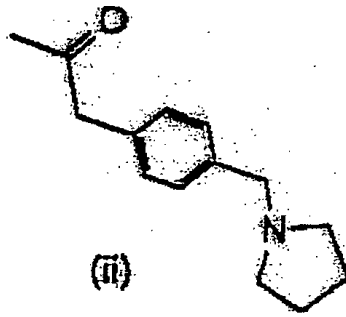




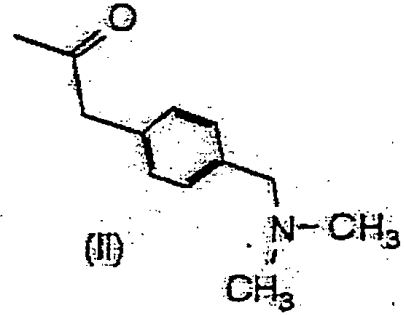
(sl)



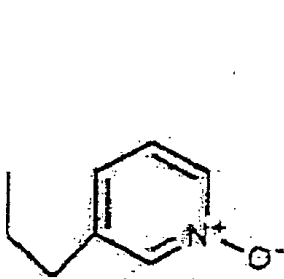
(sh)



(si)



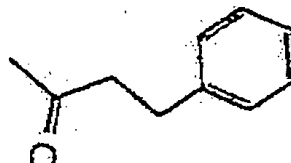
(sj)



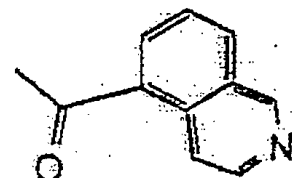
(sm)



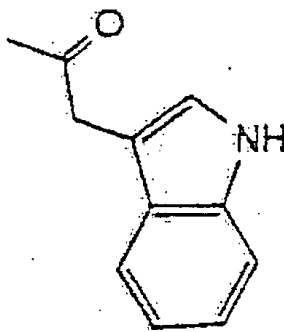
(sn)



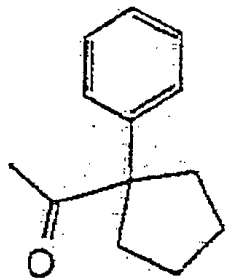
(so)



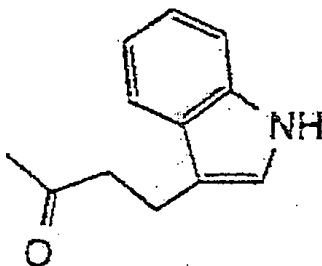
(sp)



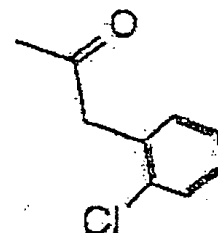
(sq)



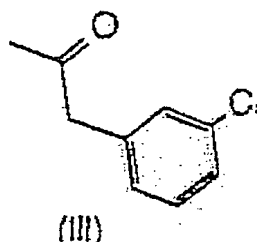
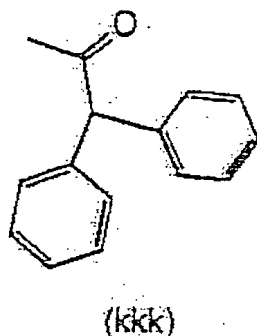
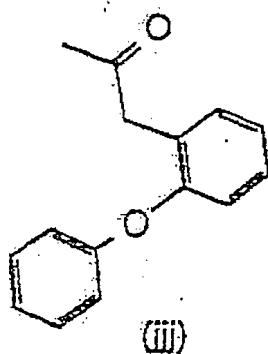
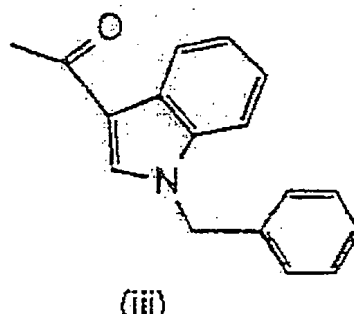
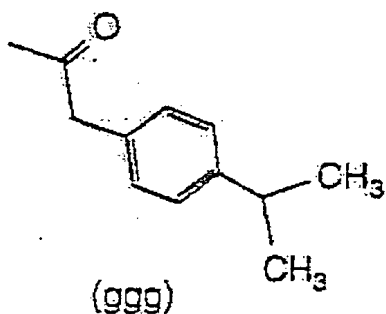
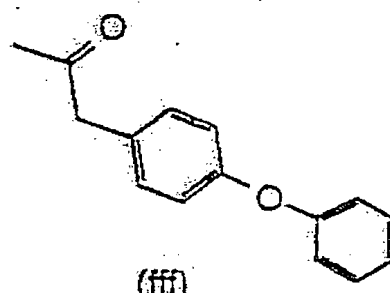
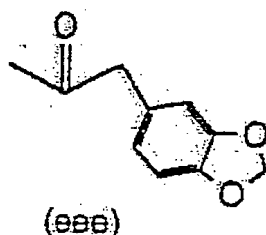
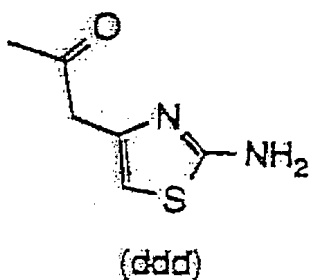
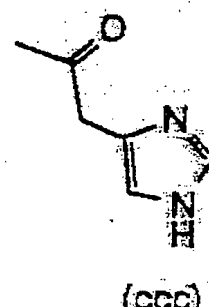
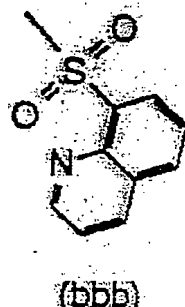
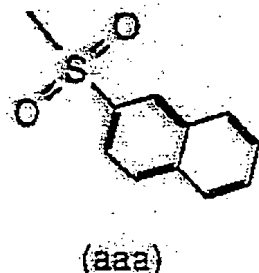
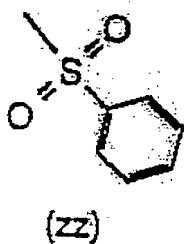
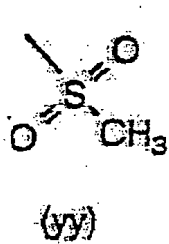
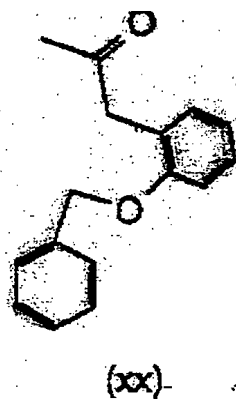
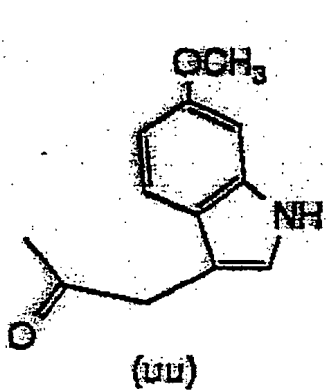
(sr)

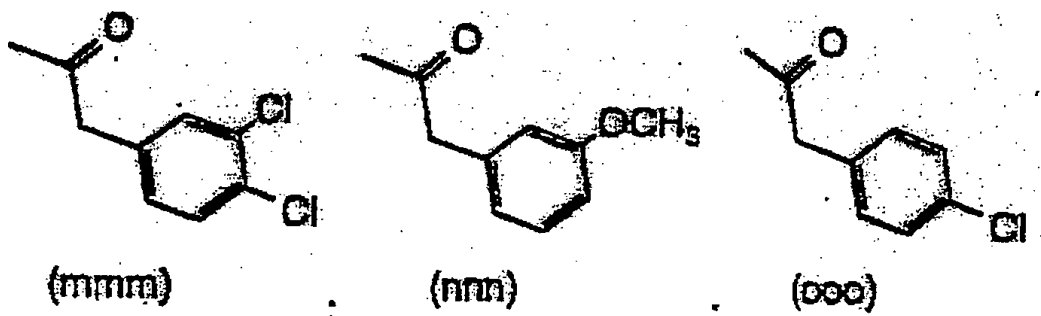


(ss)

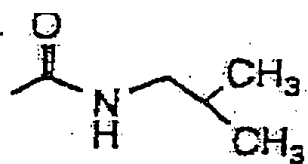


(st)

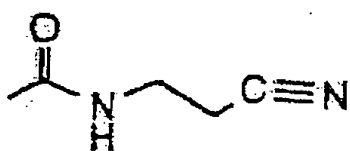




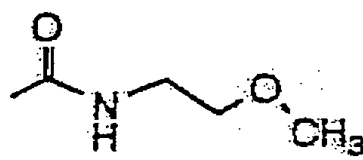
[0129] Repräsentative R²(-Gruppen) in den Verbindungen (1.0) und (1.1) können die folgenden umfassen.



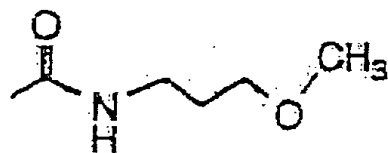
(0.222)



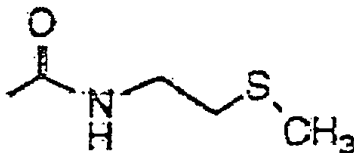
(0.223)



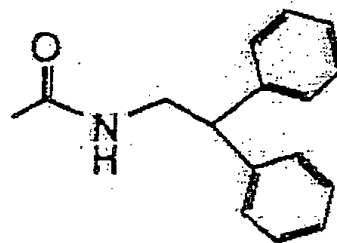
(0.224)



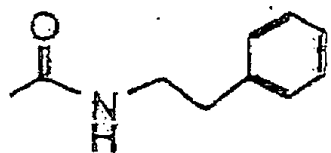
(0.225)



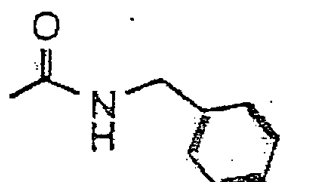
(0.226)



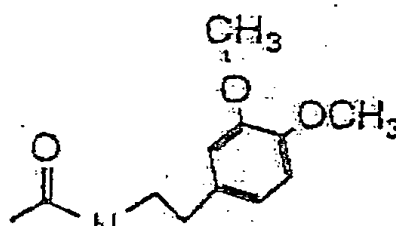
(0.227)



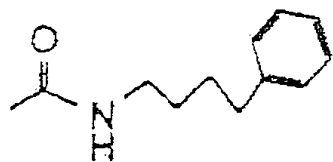
(0.228)



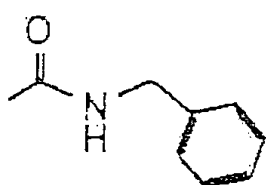
(0.229)



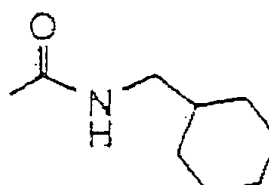
(0.230)



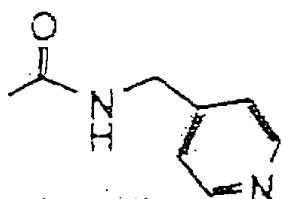
(0.231)



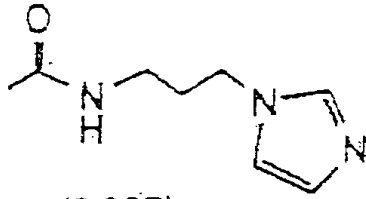
(0.232)



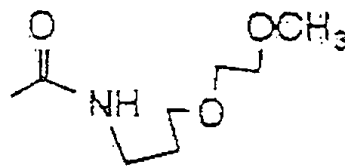
(0.233)



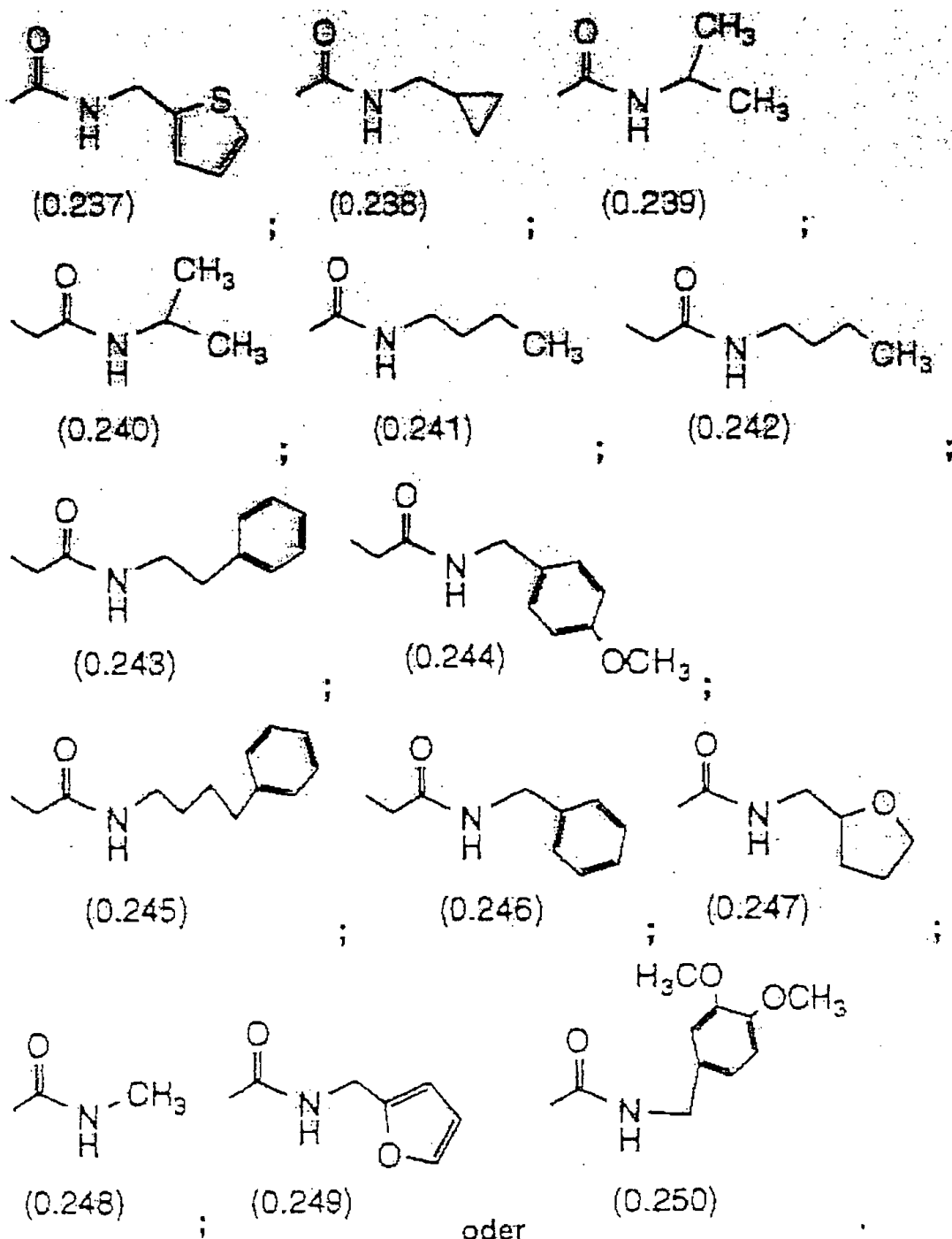
(0.234)



(0.235)



(0.236)



[0130] Zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen aus den durch diese Erfindung beschriebenen Verbindungen können inerte, pharmazeutisch verträgliche Träger entweder fest oder flüssig sein. Zubereitungen in fester Form umfassen Pulver, Tabletten, dispergierbare Körner, Kapseln, Oblatenkapseln und Zäpfchen. Die Pulver und Tabletten können ungefähr 5 bis ungefähr 70% Wirkstoff enthalten. Geeignete Träger sind in diesem Fachgebiet bekannt, z. B. Magnesiumcarbonat, Magnesiumstearat, Talkum, Zucker, Lactose. Tabletten, Pulver, Oblatenkapseln und Kapseln können als Feststoffdosierungsformen, welche für eine orale Verabreichung geeignet sind, verwendet werden.

[0131] Zur Herstellung von Zäpfchen wird zuerst ein bei niedriger Temperatur schmelzendes Wachs, wie eine Mischung von Fettsäureglyceriden oder Kakaobutter, geschmolzen und der Wirkstoff wird darin homogen dispergiert, wie beispielsweise durch Rühren. Die geschmolzene homogene Mischung wird dann in Formen geeigneter Größe gegossen, man lässt sie abkühlen und sich dadurch verfestigen.

[0132] Zubereitungen in flüssiger Form umfassen Lösungen, Suspensionen und Emulsionen. Als ein Beispiel können Wasser oder Wasser-Propylenglycol-Lösungen für eine parenterale Injektion erwähnt werden.

[0133] Zubereitungen in flüssiger Form können auch Lösungen für eine intranasale Verabreichung umfassen.

[0134] Aerosol-Zubereitungen, welche für eine Inhalation geeignet sind, können Lösungen und Feststoffe in

Pulverform, die in Kombination mit einem pharmazeutisch akzeptablen Träger, wie einem inerten verdichteten Gas, vorliegen können, umfassen.

[0135] Auch umfasst werden Zubereitungen in fester Form, die dazu gedacht sind, kurz vor einer Verwendung in Zubereitungen von flüssiger Form für eine entweder orale oder parenterale Verabreichung umgewandelt zu werden. Solche flüssigen Formen umfassen Lösungen, Suspensionen und Emulsionen.

[0136] Die Verbindungen der Erfindung können auch oral oder parenteral, einschließlich den intravenösen, intramuskulären, intraperitonealen, subkutanen, rektalen, transdermalen und topischen Verabreichungsrouten, abgabbar sein. Die transdermalen Zusammensetzungen können die Form von Cremes, Lotionen, Aerosolen und/oder Emulsionen annehmen und können in einem transdermalen Pflaster des Matrix oder Reservoir-Typs enthalten sein, wie diese in diesem Fachgebiet für diesen Zweck herkömmlich sind. Für eine intramuskuläre, intraperitoneale, subkutane und intravenöse Verwendung werden üblicherweise sterile Lösungen des Wirkstoffs hergestellt und der pH der Lösungen sollte geeigneterweise eingestellt und gepuffert werden. Für eine intravenöse Verwendung sollte die gesamte Konzentration von gelösten Substanzen kontrolliert werden, um die Zubereitung isotonisch zu machen.

[0137] Die pharmazeutische Zubereitung liegt vorzugsweise in Einheitsdosierungsform vor. In einer solchen Form ist die Zubereitung in Einheitsdosen unterteilt, welche geeignete Mengen des Wirkstoffs, z. B. eine wirksame Menge, um den gewünschten Zweck zu erzielen, enthalten.

[0138] Die Wirkstoffmenge in einer Einheitsdosis einer Zubereitung kann von ungefähr 0,1 mg bis 1000 mg, mehr bevorzugt von ungefähr 1 mg bis 300 mg gemäß der jeweiligen Anwendung variiert oder angepasst werden.

[0139] Die tatsächliche eingesetzte Dosis kann abhängig von den Erfordernissen des Patienten und der Schwere des behandelten Leides variiert werden. Eine Bestimmung der korrekten Dosierung für eine spezielle Situation kann anhand der Fachkenntnisse auf diesem Gebiet erfolgen. Im Allgemeinen wird eine Behandlung mit kleineren Dosierungen, die geringer als die optimale Dosis der Verbindung sind, begonnen. Danach wird die Dosierung um kleine Anteile erhöht, bis die optimale Wirkung unter den Umständen erreicht wird. Als Bequemlichkeitsgründen kann die gesamte tägliche Dosis aufgeteilt und im Verlauf des Tags in Anteilen verabreicht werden, Sofern gewünscht.

[0140] Die Menge und Häufigkeit der Verabreichung der Verbindungen der Erfindung und der pharmazeutisch akzeptablen Salze davon werden gemäß der Beurteilung des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung solcher Faktoren, wie Alter, Zustand und Größe des Patienten wie auch der Schwere der behandelten Symptome, reguliert werden. Ein typischer empfohlener Dosierungsplan ist eine orale Verabreichung von 10 mg bis 2000 mg/Tag, vorzugsweise 10 bis 1000 mg/Tag in zwei bis vier aufgeteilten Dosen, um Tumorwachstum zu blockieren. Die Verbindungen sind nicht toxisch, wenn sie innerhalb dieses Dosierungsbereichs verabreicht werden.

[0141] Das Folgende sind Beispiele von pharmazeutischen Dosierungsformen, welche eine Verbindung der Erfindung enthalten. Der Umfang der Erfindung in seinem Aspekt von pharmazeutischen Zusammensetzungen soll durch die bereitgestellten Beispiele nicht beschränkt werden.

Beispiele zu pharmazeutischen Dosierungsformen

BEISPIEL A

Tabletten

Nr.	Bestandteile	mg/Tablette	mg/Tablette
1.	Wirkstoff	100	500
2.	Lactose USP	122	113
3.	Maisstärke, Lebensmittelqualität, als eine 10%-ige Paste in gereinigtem Wasser	30	40
4.	Maisstärke, Lebensmittelqualität	45	40
5.	Magnesiumstearat	3	7
	Gesamt	300	700

Herstellungsverfahren

[0142] Positionen Nr. 1 und 2 in einem geeigneten Mischer 10–15 min mischen. Die Mischung mit Position Nr. 3 granulieren. Die feuchten Körner durch ein grobes Sieb (z. B. 1/4", 0,63 cm) mahlen, sofern erforderlich. Die feuchten Körner trocknen. Die getrockneten Körner, sofern erforderlich, sieben und mit Position Nr. 4 mischen und 10–15 min mischen. Position Nr. 5 zugeben und 1–3 min mischen. Die Mischung zu geeigneter Größe und geeignetem Gewicht an einer geeigneten Tablettenmaschine verdichten.

BEISPIEL B
Kapseln

Nr.	Bestandteil	mg/Kapsel	mg/Kapsel
1.	Wirkstoff	100	500
2.	Lactose USP	106	123
3.	Maisstärke, Lebensmittelqualität	40	70
4.	Magnesiumstearat, NF	7	7
Gesamt		253	700

Herstellungsverfahren

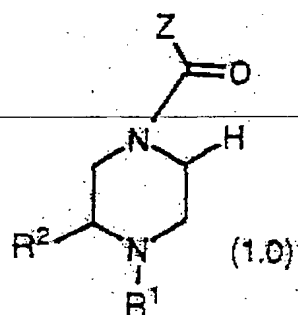
[0143] Positionen Nr. 1, 2 und 3 in einem geeigneten Mischer 10–15 min mischen. Position Nr. 4 zugeben und 1–3 min mischen. Die Mischung an einer geeigneten Verkapselungsmaschine in geeignete zweiteilige Hartgelatine kapseln füllen.

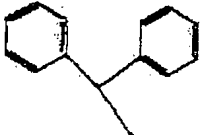
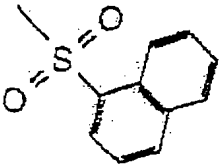
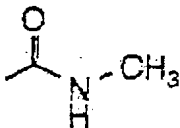
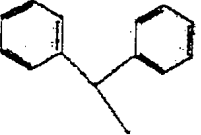
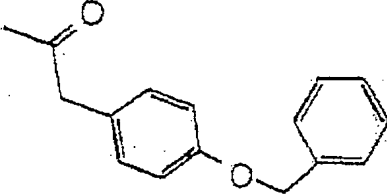
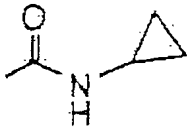
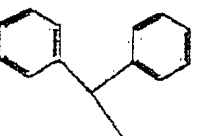
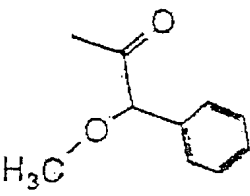
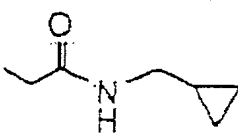
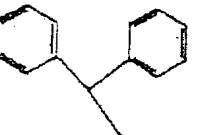
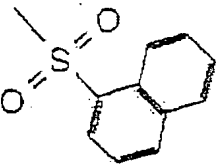
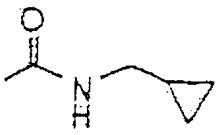
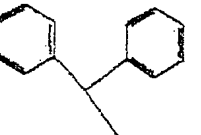
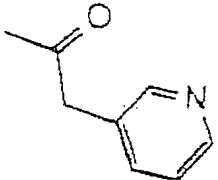
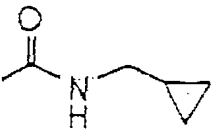
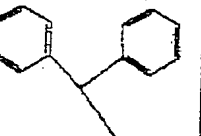
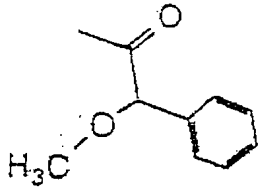
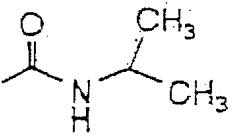
Assays

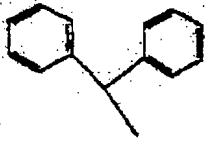
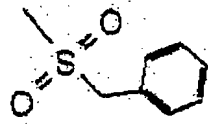
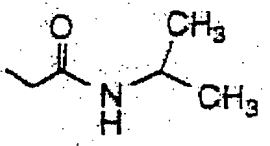
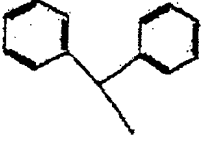
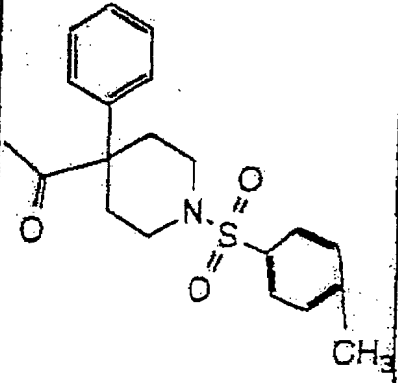
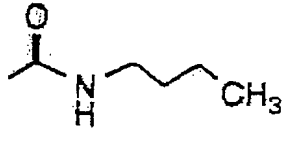
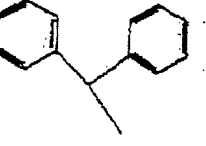
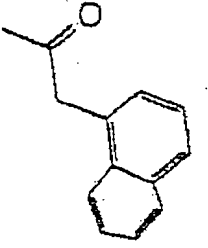
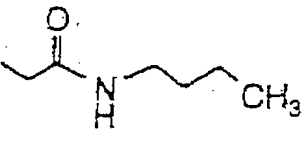
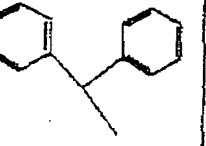
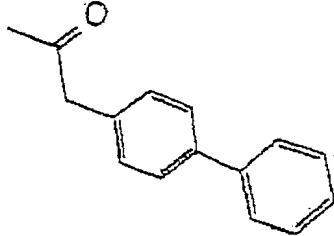
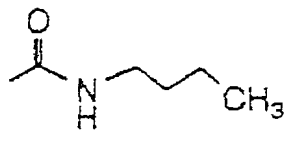
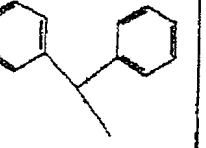
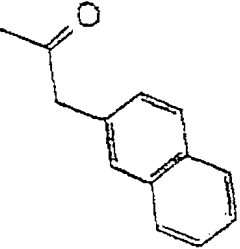
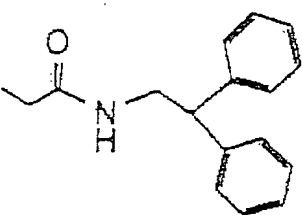
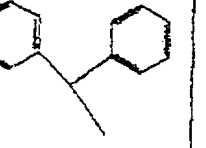
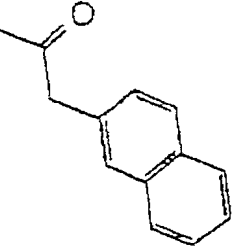
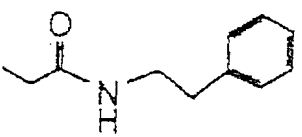
[0144] Messungen der pharmakologischen Aktivität der Vorliegenden Verbindungen können basierend auf einem auf Zellen basierenden Assay (d. h. FPT-IC₅₀), einem „cell mat“-Assay (GGPT-IC₅₀) oder anhand von in vitro-Tumoraktivität (Cos-Zellen-IC₅₀), wie durch die Verfahren in WO 95/10516 beschrieben, erfolgen.

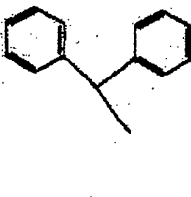
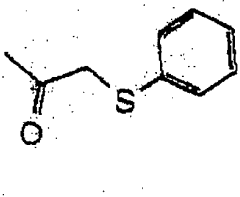
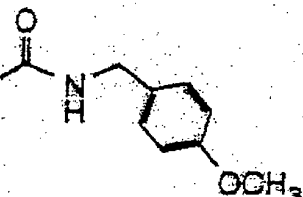
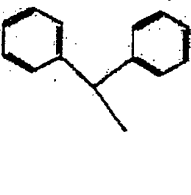
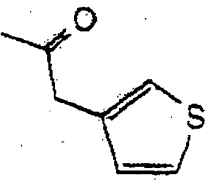
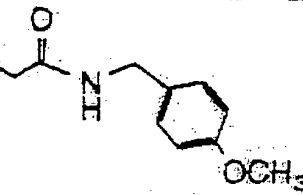
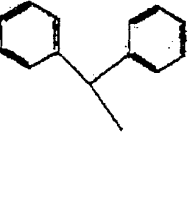
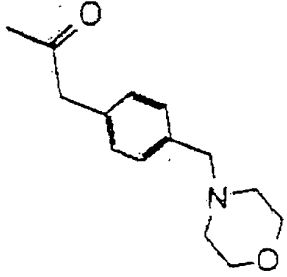
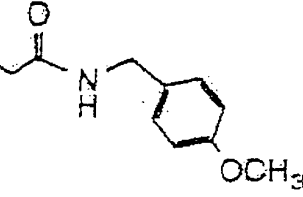
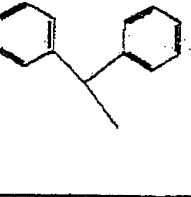
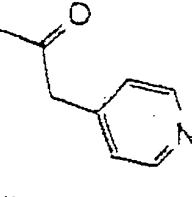
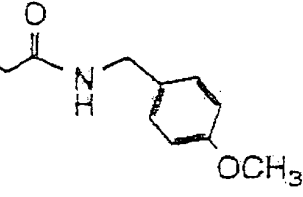
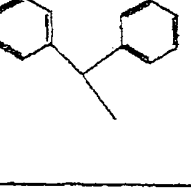
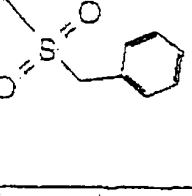
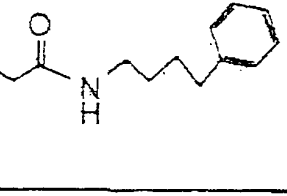
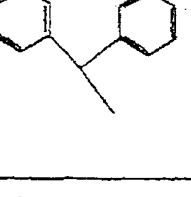
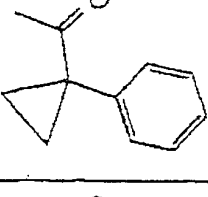
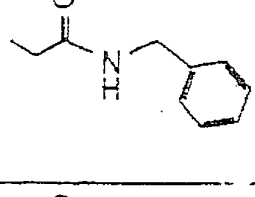
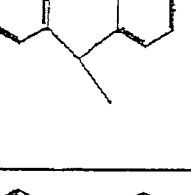
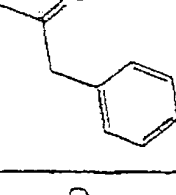
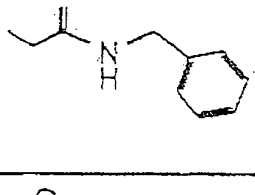
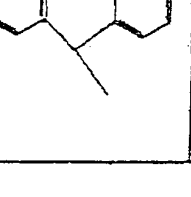
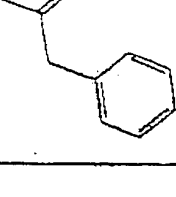
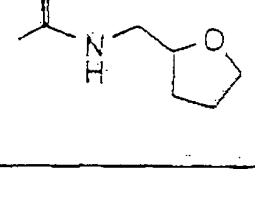
[0145] Bei den eingesetzten Testprotokollen gab es bestimmte Verbindungen innerhalb des Umfangs der Erfindung, die keine Aktivität zeigten. Es wird angenommen, dass solche Verbindungen bei einem andersartigen Testprotokoll Aktivität zeigen würden.

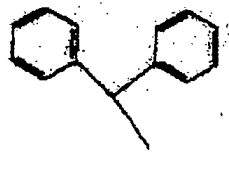
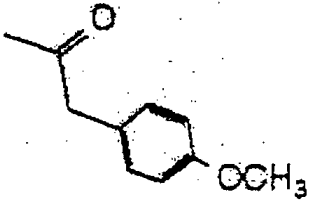
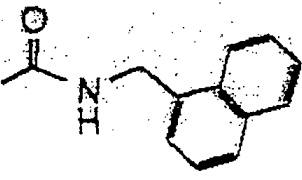
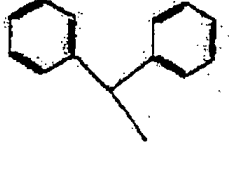
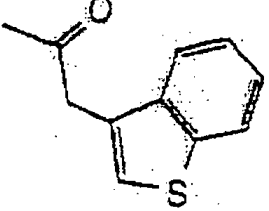
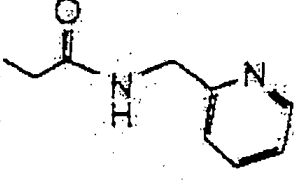
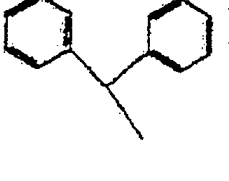
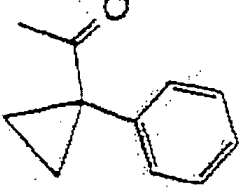
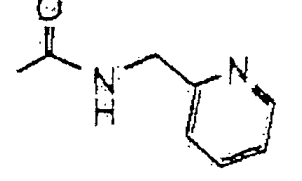
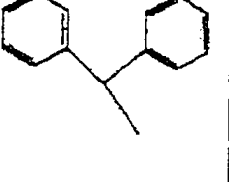
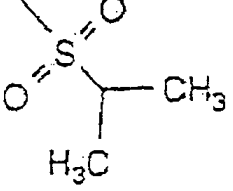
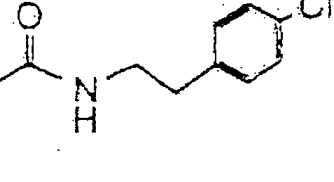
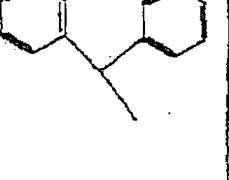
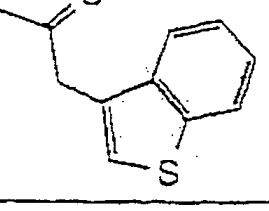
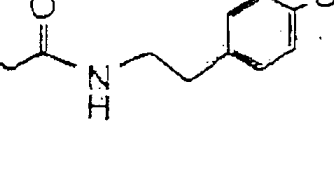
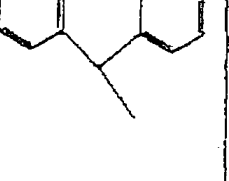
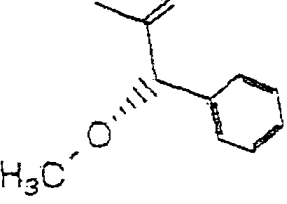
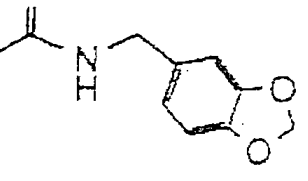
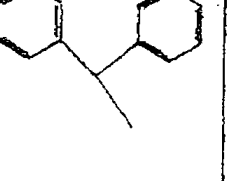
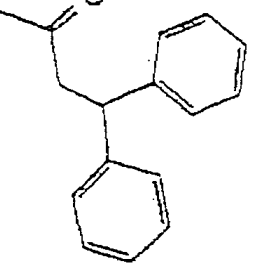
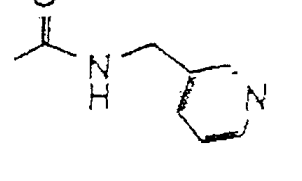
[0146] Die folgenden Verbindungen zeigten bei Konzentrationen unter 10 Mikromol (µm) bei Verwendung eines in vitro-Asaays, welcher die Hemmung der FTase maß, biologische Aktivität.

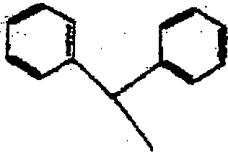
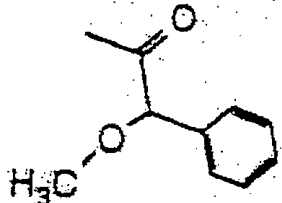
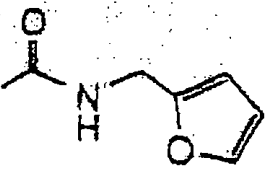
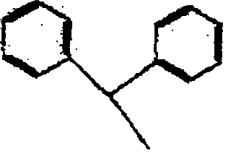
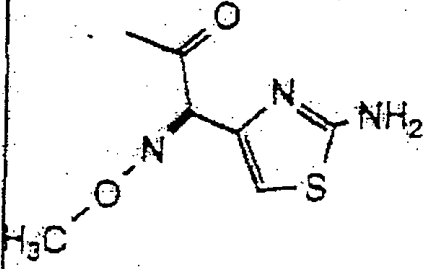
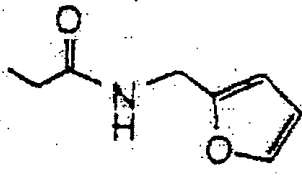
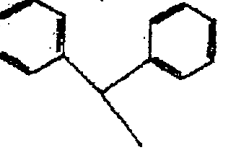
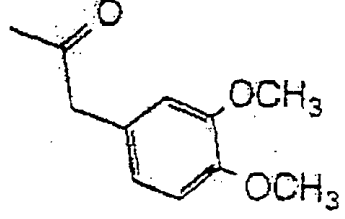
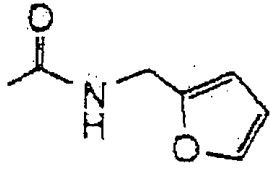
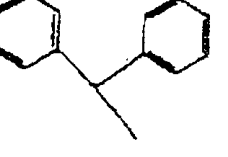
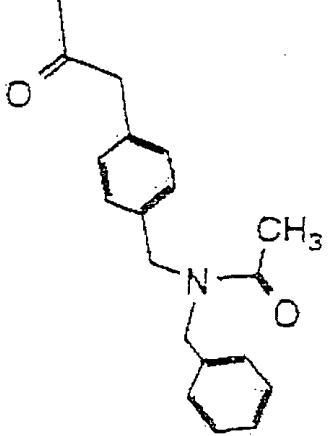
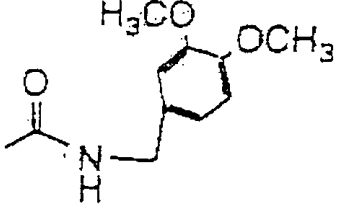
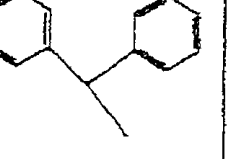
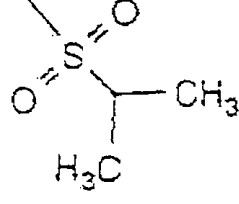
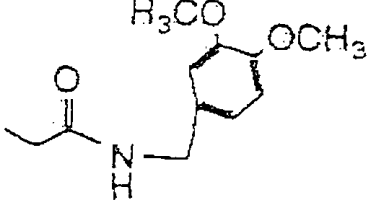


Bsp. Nr.	Z	R1	R2
21			
22			
23			
24			
25			
26			

27			
28			
29			
30			
31			
32			

33			
34			
35			
36			
37			
38			
39			
40			

41			
42			
43			
44			
45			
46			
47			

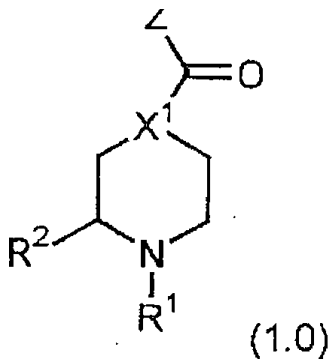
53			
54			
55			
56			
57			

[0147] Die FPT-IC₅₀-Werte beziehen sich auf die Konzentration an Verbindung in Mikromolen (μM), welche 50% der FPT-Transferase hemmt.

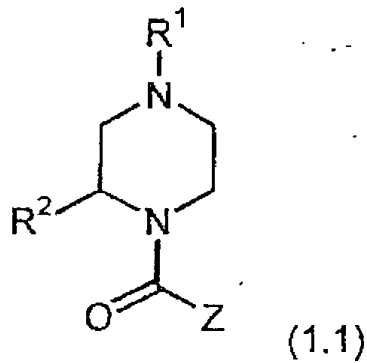
<p style="text-align: center;">(1.0)</p>				
Z	X ¹	R ¹	R ²	FPT IC ₅₀ (μ M)
	N	<p style="text-align: center;">(a)</p>		>50

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel:

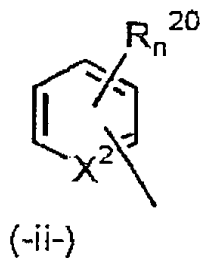
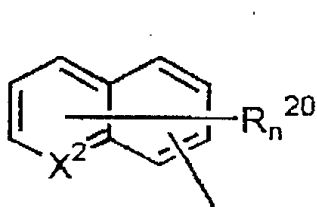


und

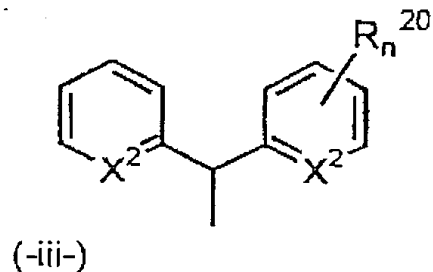


oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz oder Solvat davon, worin:

(1) Z eine Gruppe ist, die



oder



ist,

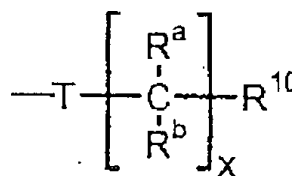
wobei X¹ CH oder N ist;

X² gleich oder verschieden sein können und CH, N oder N-O sein können;

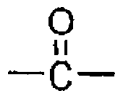
n 0 oder 1 ist;

R²⁰ H, C₁-C₆-Alkyl oder Halogen ist;

(2) R¹ eine Gruppe ist, die



ist, worin T

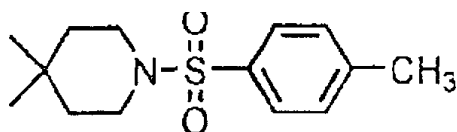


-SO₂- oder eine Einfachbindung sein kann

x = 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6,

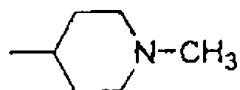
R^a und R^b unabhängig voneinander für H, Phenyl, C₁-C₆-Alkoxy stehen oder R^a und R^b zusammen genommen für C₃-C₆-Cycloalkyl,

=N-O-(C₁-C₆)-Alkyl oder



stehen können;

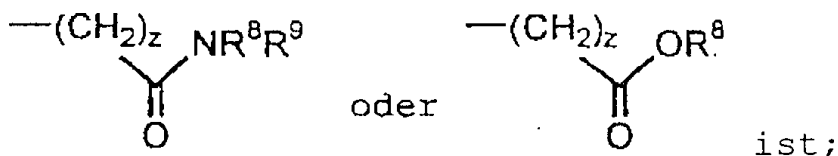
R¹⁰ für H, substituiertes oder unsubstituiertes Aryl, Arylthio, substituiertes oder unsubstituiertes Heteroaryl, jeweils wie nachstehend definiert, oder



stehen kann;

(3) R² ausgewählt wird aus der Gruppe, die:

C₁- bis C₈-Alkyl, C₂- bis C₈-Alkenyl, C₂- bis C₈-Alkynyl,



wobei z 0, 1, 2, 3 oder 4 ist; und die genannte Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylgruppe gegebenenfalls mit einer oder mehreren Gruppen substituiert ist, die unabhängig voneinander darstellen können:

(a) Aryl, Arylalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl oder Heterocycloalkyl, wobei jede dieser Aryl-, Arylalkyl-, Heteroaryl-, Heteroarylalkyl- oder Heterocycloalkylgruppen gegebenenfalls substituiert sein kann mit einem oder mehreren der Folgenden:

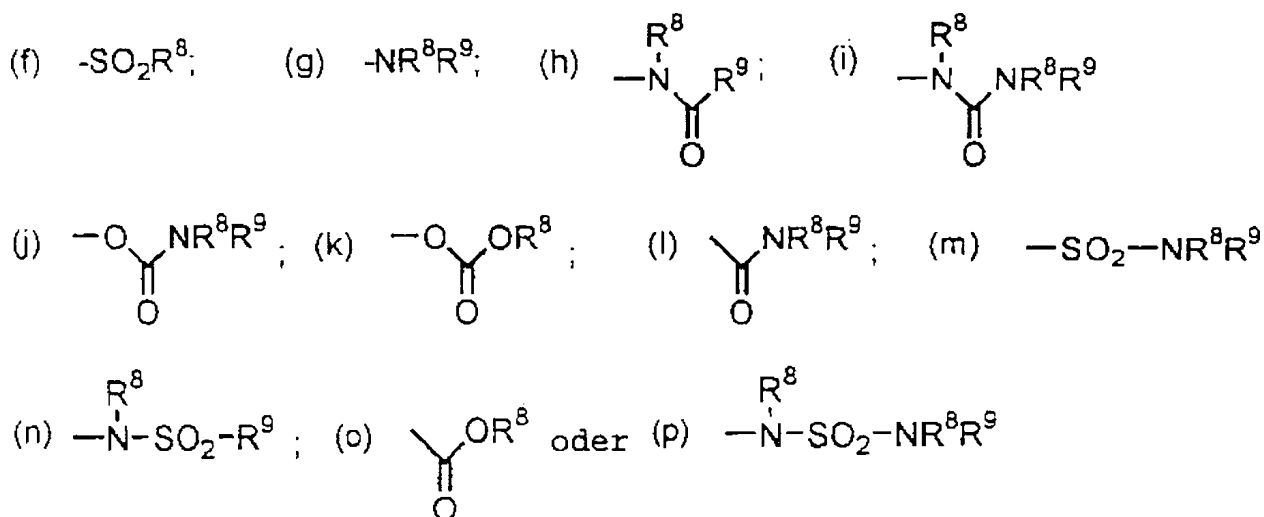
C₁- bis C₄-Alkyl,

(CH₂)_tOR⁸, worin t 0, 1, 2, 3 oder 4 ist,

(CH₂)_tNR⁸R⁹, worin t 0, 1, 2, 3 oder 4 ist, oder

Halogen;

(b) C₃- bis C₆-Cycloalkyl; (c) -OR⁸; (d) -SR⁸; (e) -S(O)R⁸;



wobei R^8 und R^9 unabhängig voneinander stehen können für: H, C_1 - bis C_4 -Alkyl, C_3 - bis C_6 -Cycloalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Heterocycloalkyl, Aryl oder Arylalkyl, und jedes von diesem Alkyl, Cycloalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Heterocycloalkyl, Aryl oder Arylalkyl gegebenenfalls mit einem bis drei von den Folgenden substituiert sein kann:

C_1 - bis C_4 -Alkoxy, substituiertes oder unsubstituiertes Aryl, Arylalkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Heteroaryl, Heteroarylalkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Heterocycloalkyl,

Halogen, $-\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$;

$-\text{CONR}^8\text{R}^9$ oder $-\text{N}(\text{R}^8)\text{COR}^{13}$; $-\text{CN}$; C_3 - C_6 -Cycloalkyl, $\text{S}(\text{O})_q\text{R}^{13}$;

oder C_3 - C_{10} -Alkoxyalkoxy, worin q 0, 1 oder 2 ist; wobei R^{13} ausgewählt ist aus C_1 - bis C_4 -Alkyl, Aryl oder Arylalkyl, jeweils wie nachstehend definiert; und

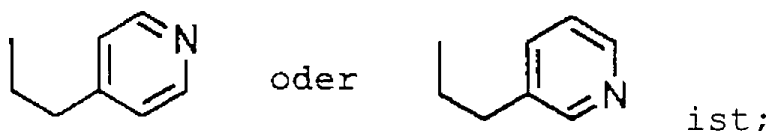
R^{14} und R^{15} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H, C_1 - bis C_4 -Alkyl oder Arylalkyl;

und gegebenenfalls, wenn R^8 und R^9 an dasselbe Stickstoffatom gebunden sind, R^8 und R^9 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocycloalkyrling bilden können, der gegebenenfalls O, NR^8 , $\text{S}(\text{O})_q$, worin q 0, 1 oder 2 ist, enthalten kann;

mit der Maßgabe, dass R^8 in den Substituenten (e) und (f) nicht H ist und mit der Maßgabe, dass R^8 oder R^9 nicht $-\text{CH}_2\text{OH}$ oder $-\text{CH}_2\text{NR}^{19}\text{R}^{15}$ ist, wenn R^8 oder R^9 direkt an ein Heteroatom gebunden ist; und

gegebenenfalls, wenn R^8 und R^9 an dasselbe Stickstoffatom gebunden sind, R^8 und R^9 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocycloalkyrling bilden können, der gegebenenfalls O, NR^8 , $\text{S}(\text{O})_q$, worin q 0, 1 oder 2 ist, enthalten kann;

mit der Maßgabe, dass, wenn X^1 N ist, R^1 dann nicht



wobei, sofern nicht anders angegeben,

„Alkyl“, einschließlich Alkylanteilen von Alkoxy, Alkylamino und Dialkylamino, für unsubstituierte geradkettige und verzweigte Kohlenstoffketten steht und ein bis zwanzig Kohlenstoffatome, vorzugsweise ein bis sechs Kohlenstoffatome enthält;

„substituiertes Alkyl“ sich auf Alkylgruppen, wie oben definiert, bezieht, die unabhängig voneinander substituiert sind mit einem, zwei oder drei von Hydroxy, Alkylalkoxy, Halogen (z. B. CF_3), Amino, Alkylamino, Dialkylamino, N-Acylalkylamino, N-Alkylamino, N-Alkyl-N-acylamino, $-\text{S}(\text{O})_m$ -Alkyl, worin $m = 1$ oder 2 und wobei „Alkyl“ wie oben definiert ist;

„Arylalkyl“ für eine unsubstituierte oder substituierte Alkylgruppe, wie oben definiert, steht, worin ein oder mehrere Wasserstoffatome der Alkylgruppierung durch eine oder mehrere Arylgruppen, wie nachstehend definiert, ersetzt sind;

„Aryl“, einschließlich des Arylanteils von Aryloxy und Arylalkyl, für eine carbocyclische Gruppe steht, die 6 bis 15 Kohlenstoffatome enthält und wenigstens einen aromatischen Ring aufweist, wobei alle verfügbaren substituierbaren Kohlenstoffatome der carbocyclischen Gruppe mögliche Anheftungspunkte darstellen;

„substituiertes Aryl“ sich auf Arylgruppen, wie oben definiert, bezieht, wobei die carbocyclische Gruppe unabhängig substituiert ist mit einem, zwei, drei oder mehreren von Halogen, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Aryl, Arylalkoxy, Aryloxy, wobei „Aryl“ und „Alkyl“ wie oben definiert sind, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(\text{O})_m$ -Aryl, worin $m = 1$ oder 2 und „Aryl“ wie oben definiert ist, einem Acylrest, $-\text{COOR}^{16}$, worin R^{16} für H,

Alkyl, Aryl oder Arylalkyl, wie oben definiert, steht, oder substituiertem C₁-C₆-Alkyl, worin die Alkylgruppe substituiert ist mit einem, zwei oder drei von Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Aryl, N-Acylalkylamino, N-Alkyl-N-acylamino, N-Arylalkyl-N-acylamino, Hydroxy, Alkyoxy, Halogen oder Heterocycloalkyl, wie hier definiert, mit der Maßgabe, dass, wenn es zwei oder mehrere Hydroxy-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminosubstituenten an der substituierten C₁-C₆-Alkylgruppe gibt, die Substituenten sich an unterschiedlichen Kohlenstoffatomen befinden oder alternativ die Arylgruppe durch benachbarte Atome unter Bildung eines kondensierten Rings, der bis zu vier Kohlenstoff- und/oder Heteroatome enthalten kann, anneliert sein kann;

„Heteroaryl“ für cyclische Gruppen steht, die ein, zwei oder drei Heteroatome, ausgewählt aus -O-, -S- oder -N-, aufweisen, wobei die Heteroatome eine carbocyclische Ringstruktur unterbrechen und eine ausreichende Anzahl von delokalisierten π-Elektronen aufweisen, um aromatischen Charakter zu verleihen, wobei die aromatischen heterocyclischen Gruppen vorzugsweise 2 bis 14 Kohlenstoffatome enthalten, wobei alle verfügbaren substituierbaren Kohlenstoff- und Heteroatome der cyclischen Gruppe mögliche Anheftungspunkte darstellen;

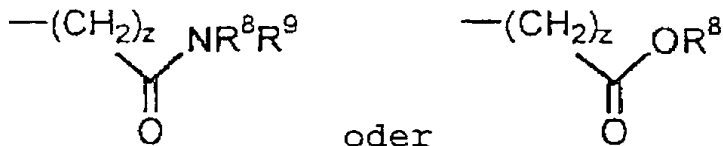
„substituiertes Heteroaryl“ für Heteroarylgruppen, wie oben definiert, steht, worin die cyclische Gruppe unabhängig substituiert ist mit einem, zwei oder mehreren von Halogen, Alkyl, Aryl, Arylalkyl, Heteroaryl, Hydroxy, Alkyoxy, Phenoxy, -NO₂, CF₃, Amino, Alkylamino, Dialkylamino und COOR¹⁶, worin R¹⁶ für H, Alkyl, Aryl oder Arylalkyl, wie oben definiert, steht;

„Heterocycloalkyl“ für einen gesättigte(n), verzweigte(n) oder unverzweigte(n) mono-, bi- oder tricyclische(n) Ring(e), der oder die 3 bis 15 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 4 bis 6 Kohlenstoffatome, in jedem Ring enthält bzw. enthalten, wobei wenigstens ein carbocyclischer Ring durch 1 bis 3 Heteroatome, ausgewählt aus -O-, -S- oder -N-, unterbrochen ist, steht;

„substituiertes Heterocycloalkyl“ für eine Heterocycloalkylgruppe, wie oben definiert, steht, worin ein jegliches der verfügbaren substituierbaren Kohlenstoff- und Stickstoffatome in dem Ring unabhängig substituiert ist mit einem, zwei, drei oder mehreren C₁-C₆-Alkyl, Aryl, Arylalkyl, Halogenalkyl, Amino, Alkylamino, Dialkylamino oder -S(O)_m-(substituiertes oder unsubstituiertes Aryl), worin m = 1 oder 2 und „Aryl“ und „substituiertes Aryl“ wie oben definiert sind.

2. Verbindung nach Anspruch 1, worin X¹ N ist.

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, worin R²



ist, z 0 oder 1 ist, R⁸ H ist und R⁹ Alkyl, Cycloalkyl, Arylalkyl, Heterocycloalkyl oder substituiertes Alkyl ist.

4. Pharmazeutische Zusammensetzung zur Hemmung der abnormalen Vermehrung von Zellen, umfassend eine wirksame Menge von Verbindung nach einem der Ansprüche 1–3 in Kombination mit einem pharmazeutisch akzeptablen Träger.

5. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1–3 für die Herstellung eines Arzneimittels zur Hemmung der abnormalen Vermehrung von Zellen, umfassend das Verabreichen einer wirksamen Menge der Verbindung.

6. Verwendung nach Anspruch 5, wobei die gehemmten Zellen Tumorzellen, die ein aktiviertes ras-Onkogen exprimieren, sind.

7. Verwendung nach Anspruch 7, wobei die gehemmten Zellen Pankreastumorzellen, Lungenkrebszellen, myeloische Leukämie-Tumorzellen, Schilddrüsenfollikeltumorzellen, Myelodysplasietumorzellen, Epidermis-karzinomtumorzellen, Blasenkarzinomtumorzellen oder Kolontumorzellen sind.

8. Verwendung nach Anspruch 5, wobei die Hemmung der abnormalen Vermehrung von Zellen durch die Hemmung von ras-Farnesylproteintransferase erfolgt.

9. Verwendung nach Anspruch 5, wobei die Hemmung bei Tumorzellen erfolgt, in denen das Ras-Protein als ein Ergebnis einer onkogenen Mutation in anderen Genen als dem Ras-Gen aktiviert ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen