



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 23 173 T2 2006.01.05**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 077 942 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 23 173.6**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US99/09450**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 920 201.3**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 99/059972**

(86) PCT-Anmeldetag: **30.04.1999**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **25.11.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **28.02.2001**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **12.01.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **05.01.2006**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 211/64 (2006.01)**

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 413/06 (2006.01)

C07D 409/06 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

79610 15.05.1998 US

(73) Patentinhaber:

**Aventis Pharmaceuticals Inc., Bridgewater, N.J.,
US**

(74) Vertreter:

Zumstein & Klingseisen, 80331 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**BURKHOLDER, P., Timothy, Carmel, US;
MAYNARD, L., George, Clinton, US; KUDLACZ, M.,
Elizabeth, Groton, US**

(54) Bezeichnung: **CARBOXY SUBSTITUIERTE CARBOXAMIDDERIVATIVE ALS TACHYKININ REZEPTORANTAGONISTE**

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.

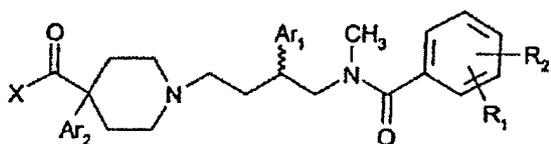
Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft neue Carboxysubstituierte acyclische Carboxamidderivate (hierin als Verbindungen oder Verbindungen der Formel (1) bezeichnet) und Stereoisomere davon und pharmazeutisch verträgliche Salze davon und deren Verwendung als Tachykinin-Rezeptorantagonisten. Solche Antagonisten sind bei der Behandlung von Tachykinin-vermittelten Erkrankungen und Zuständen, die hierin offenbart sind, verwendbar, einschließlich: Asthma, Husten und Bronchitis.

[0002] GB-A-2304714 offenbart Piperidinderivate, die als Neurokinin-Rezeptor-Antagonisten verwendbar sind.

KURZDARSTELLUNG DER ERFINDUNG

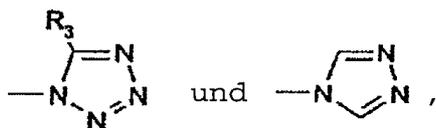
[0003] Die vorliegende Erfindung betrifft neue Carboxysubstituierte acyclische Carboxamidderivate der Formel (1):



worin

R_1 1 bis 3 Substituenten, jeweils unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Halogen, C_1 - C_6 -Alkyl und C_1 - C_6 -Alkoxy, darstellt;

R_2 einen Rest, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus

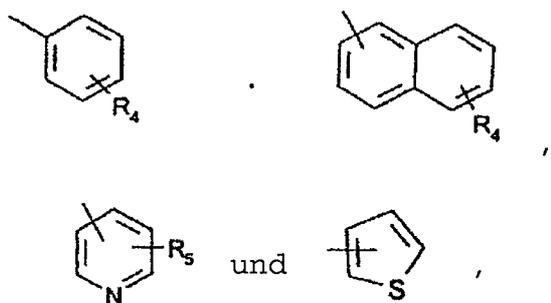


darstellt,

worin

R_3 aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl und $-CF_3$, ausgewählt ist;

Ar_1 einen Rest, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus



darstellt,

worin

R_4 1 bis 3 Substituenten, jeweils unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, $-CF_3$, C_1 - C_6 -Alkyl und C_1 - C_6 -Alkoxy, darstellt;

R_5 1 bis 2 Substituenten, jeweils unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Halogen, C_1 - C_6 -Alkyl und C_1 - C_6 -Alkoxy, darstellt;

Ar_2 einen Rest, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus



darstellt,

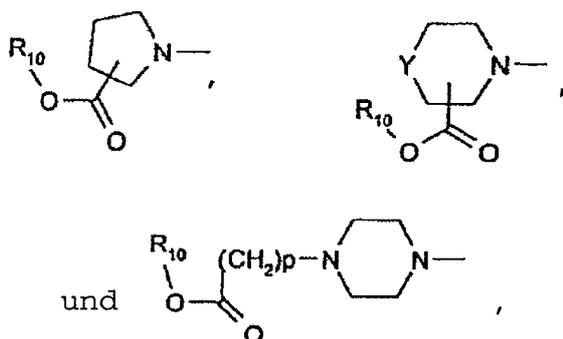
worin

R_6 1 bis 3 Substituenten, jeweils unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Halo-

gen, $-\text{CF}_3$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl und $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkoxy, darstellt;

R_7 1 bis 2 Substituenten, jeweils unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Halogen, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl und $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkoxy, darstellt;

X einen Rest, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus



darstellt,

worin

Y -O- oder $-\text{CH}_2-$ darstellt;

p eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist;

R_{10} aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff und $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl, ausgewählt ist;

und Stereoisomere und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

[0004] Der Durchschnittsfachmann wird erkennen, dass die Verbindungen der Formel (1) als Stereoisomeren vorliegen können. Ein Hinweis in dieser Anmeldung auf eine der Verbindungen der Formel (1) ist so zu verstehen, dass sie entweder spezielle Stereoisomere oder ein Stereoisomerengemisch umfasst. Soweit angegeben, folgen die Verbindungen entweder der (\pm) - und $(-)$ -Bezeichnung für optische Drehung oder der Cahn-Ingold-Prelog-Bezeichnung von (R)- und (S)- für die Stereochemie der durch Formel (1) wiedergegebenen Verbindungen und Zwischenprodukte. Insbesondere wird erkannt, dass die neuen Carboxy-substituierten acyclischen Carboxamidderivate der vorliegenden Erfindung an der 2-Position des Butyls asymmetrisch sind; das heißt, an dem Bindungspunkt des Substituenten Ar_1 und in der (R)- oder (S)-Konfiguration vorliegen können oder ein Gemisch davon sein können. Insbesondere wird auch erkannt, dass die neuen substituierten acyclischen Carboxamidderivate der vorliegenden Erfindung am Bindungspunkt des Carboxysubstituenten an dem heterocyclischen Carboxamid asymmetrisch sein können, und dass, wenn an dem Bindungspunkt Asymmetrie vorliegt, sie in entweder der (R)- oder (S)-Konfiguration vorliegen können oder ein Gemisch davon sein können.

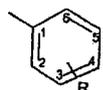
[0005] Die speziellen Stereoisomere können unter Verwendung von enantiomer reinen oder enantiomer angereicherten, durch stereospezifische Synthese erhaltenen Ausgangsmaterialien hergestellt werden. Die speziellen Stereoisomere von entweder Ausgangsmaterialien oder Produkten können durch auf dem Fachgebiet bekannte Techniken, wie Chromatographie an chiralen stationären Phasen, enzymatische Auftrennung oder fraktionierte Umkristallisation von durch Reagenzien unter Verwendung für den Zweck gebildeten Additionssalzen aufgetrennt und gewonnen werden. Verwendbare Verfahren zum Auftrennen und Gewinnen von speziellen Stereoisomeren sind auf dem Fachgebiet bekannt und werden in Stereochemistry of Organic Compounds, E.L. Eliel und S.H. Wilen, Wiley (1994) und Enantiomers, Racemates, and Resolutions, J. Jacques, A. Collet, und S.H. Wilen, Wiley (1981), beschrieben.

[0006] Wenn in dieser Anmeldung verwendet:

- bezieht sich der Begriff „Halogen“ auf ein Fluoratom, Chloratom, Bromatom oder Jodatome;
- bezieht sich der Begriff „ $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl“ auf einen verzweigten oder geradkettigen Alkylrest, der 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, t-Butyl, Pentyl, Hexyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, usw.;
- bezieht sich der Begriff „ $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkoxy“ auf eine gerade oder verzweigte Alkoxygruppe, die 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, wie Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, t-Butoxy, Pentoxy, Hexoxy, Cyclopentoxy, Cyclohexoxy, usw.;
- wenn in den Beispielen und Herstellungen verwendet, haben die nachstehenden Begriffe die ausgewiesenen Bedeutungen: „kg“ bezieht sich auf Kilogramm, „g“ bezieht sich auf Gramm, „mg“ bezieht sich auf Milligramm, „ μg “ bezieht sich auf Mikrogramm, „Mol“ bezieht sich auf Mol, „mMol“ bezieht sich auf Millimol, „nMol“ bezieht sich auf Nanomol, „l“ bezieht sich auf Liter, „mL“ oder „ml“ bezieht sich auf Milliliter, „ μl “ bezieht sich auf Mikroliter, „ $^{\circ}\text{C}$ “ bezieht sich auf Grad Celsius, „ R_f “ bezieht sich auf Retentionsfaktor, „Fp.“ be-

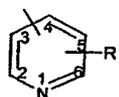
zieht sich auf Schmelzpunkt, „Zers.“ bezieht sich auf Zersetzung, „Sdp.“ bezieht sich auf Siedepunkt, „mmHg“ bezieht sich auf Druck in Millimeter Quecksilber, „cm“ bezieht sich auf Zentimeter, „nm“ bezieht sich auf Nanometer, „ $[\alpha]_D^{20}$ “ bezieht sich auf spezifische Drehung der D-Linie von Natrium bei 20°C, erhalten in einer 1-Dezimeter-Zelle, „c“ bezieht sich auf Konzentration in g/ml, „THF“ bezieht sich auf Tetrahydrofuran, „DMF“ bezieht sich auf Dimethylformamid, „Salzlösung“ bezieht sich auf eine gesättigte wässrige Natriumchloridlösung, „M“ bezieht sich auf molar, „mM“ bezieht sich auf Millimolar, „ μ M“ bezieht sich auf Mikromolar, „nM“ bezieht sich auf Nanomolar, „psi“ bezieht auf pounds per square inch, „DC“ bezieht sich auf Dünnschicht-Chromatographie, „HPLC“ bezieht sich auf Hochleistungs-Flüssig-Chromatographie, „HRMS“ bezieht sich auf hochauflösendes Massenspektrum, „ μ Ci“ bezieht sich auf Mikrocuries, „i.p.“ bezieht sich auf intraperitoneal, „i.v.“ bezieht sich auf intravenös, und „DPM“ bezieht sich auf Disintegrationen pro Minute;

e) die Bezeichnung



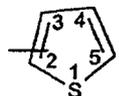
bezieht sich auf ein Phenyl oder ein substituiertes Phenyl, und es ist selbstverständlich, dass der Rest an der 1-Position gebunden ist und der/die durch R wiedergegebene/n Substituent oder Substituenten in jeder der 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-Positionen gebunden sein kann;

f) die Bezeichnung



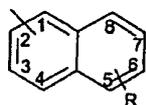
bezieht sich auf Pyridin, substituiertes Pyridin, Pyridyl oder substituiertes Pyridyl, und es ist selbstverständlich, dass der Rest an entweder der 2-Position, der 3-Position oder der 4-Position gebunden sein kann; es ist weiterhin selbstverständlich, dass, wenn der Rest an der 2-Position gebunden ist, der durch R wiedergegebene Substituent oder Substituenten an jeder der 3-, 4-, 5- oder 6-Positionen gebunden sein kann/können, dass, wenn der Rest an der 3-Position gebunden ist, der durch R wiedergegebene Substituent oder Substituenten an jeder der 2-, 4-, 5- oder 6-Positionen gebunden sein kann/können, und dass, wenn der Rest an der 4-Position gebunden ist, der durch R wiedergegebene Substituent oder Substituenten an jeder der 2-, 3-, 5- oder 6-Positionen gebunden sein kann/können;

g) die Bezeichnung



sich auf ein Thiophen oder Thienyl bezieht, und es ist selbstverständlich, dass der Rest an den 2- oder 3-Positionen gebunden ist;

h) die Bezeichnung



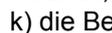
sich auf ein Naphthalin, substituiertes Naphthalin, Naphthyl oder substituiertes Naphthyl bezieht, und es ist selbstverständlich, dass der Rest an entweder der 1-Position oder der 2-Position gebunden sein kann; es ist weiterhin selbstverständlich, dass, wenn der Rest an der 1-Position gebunden ist, der/die durch R wiedergegebenen Substituent oder Substituenten an beliebigen der 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Positionen gebunden sein kann/können, und dass, wenn der Rest an der 2-Position gebunden ist, der durch R wiedergegebene Substituent oder Substituenten an jeder der 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Positionen gebunden sein kann/können;

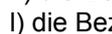
i) der Begriff „enantiomerer Überschuss“ oder „ee“ sich auf die Prozent bezieht, durch die ein Enantiomer, E1, in einem Gemisch von zwei Enantiomeren im Überschuss vorliegt, E1 plus E2, sodass

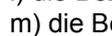
$$\{(E1 - E2) - (E1 + E2)\} \times 100\% = ee;$$

j) der Begriff "C₁-C₄-Alkyl" sich auf eine gesättigte gerade oder verzweigt-kettige Alkylgruppe, die 1-4 Kohlenstoffatome enthält, bezieht und Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, s-Butyl, Isobutyl und t-Butyl ein-

schließt;

k) die Bezeichnung "  " sich auf eine Bindung bezieht, für die die Stereochemie nicht bezeichnet ist;

l) die Bezeichnung "  " sich auf eine Bindung bezieht, die nach vorn aus der Seitenebene hervorragt;

m) die Bezeichnung "  " sich auf eine Bindung bezieht, die nach hinten aus der Seitenebene hinabragt;

n) der Begriff „pharmazeutisch verträgliche Salze davon“ sich auf entweder ein Säureadditionssalz oder ein Basenadditionssalz bezieht.

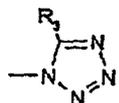
[0007] Der Begriff „pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze“ soll für jedes nicht-toxische organische oder anorganische Säureadditionssalz der durch die Formel (1) wiedergegebenen Basenverbindungen oder jedes von ihren Zwischenprodukten gelten. Erläuternde anorganische Säuren, die geeignete Salze bilden, schließen Salz-, Bromwasserstoff-, Schwefel- und Phosphorsäure und saure Metallsalze, wie Natriummonohydrogenorthosphat und Kaliumhydrogensulfat, ein. Erläuternde organische Säuren, die geeignete Salze bilden, schließen die Mono-, Di- und Tricarbonsäuren ein.

[0008] Erläuternd für solche Säuren sind beispielsweise Essig-, Glycol-, Milch-, Brenztrauben-, Malon-, Bernstein-, Glutar-, Fumar-, Äpfel-, Wein-, Zitronen-, Ascorbin-, Malein-, Hydroxymalein-, Benzoe-, Hydroxybenzoe-, Phenylessig-, Zimt-, Salicyl-, 2-Phenoxybenzoe-, p-Toluolsulfonsäure, und Sulfonsäuren, wie Methansulfonsäure und 2-Hydroxyethansulfonsäure. Solche Salze können in entweder einer hydratisierten oder im Wesentlichen wasserfreien Form vorliegen. Im Allgemeinen sind die Säureadditionssalze von diesen Verbindungen in Wasser und verschiedenen hydrophilen organischen Lösungsmitteln löslich, und haben im Vergleich zu ihren freie-Base-Formen im Allgemeinen höhere Schmelzpunkte.

[0009] Der Begriff „pharmazeutisch verträgliche Basenadditionssalze“ gilt hierin für beliebige nicht-toxische organische oder anorganische Basenadditionssalze der durch Formel (1) wiedergegebenen Verbindungen oder beliebige von ihren Zwischenprodukten. Veranschaulichende Basen, die geeignete Salze bilden, schließen Alkalimetall- oder Erdalkalimetallhydroxide, wie Natrium-, Kalium-, Calcium-, Magnesium- oder Bariumhydroxide; Ammoniak und aliphatische, alicyclische oder aromatische organische Amine, wie Methylamin, Dimethylamin, Trimethylamin, und Picolin, ein.

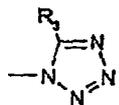
[0010] Wie bei jeder Gruppe von strukturell verwandten Verbindungen, die eine besondere Verwendbarkeit besitzen, sind für die Verbindungen der Formel (1) bestimmte Gruppen und Konfigurationen von Substituenten bevorzugt. Bevorzugte Ausführungsformen werden nachstehend angegeben:

1) Verbindungen, worin R_2 den Rest



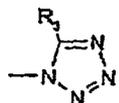
darstellt, sind bevorzugt;

2) Verbindungen, worin R_2 den Rest



darstellt, worin R_3 Wasserstoff darstellt, sind bevorzugt;

3) Verbindungen, worin R_1 2-Methoxy darstellt und R_2 in der 5-Position vorliegt und den Rest



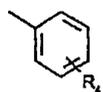
darstellt, worin R_3 Wasserstoff darstellt, sind besonders bevorzugt;

4) Verbindungen, worin Ar_1 einen Rest, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus



darstellt, worin R_4 und R_5 wie vorstehend definiert sind, sind bevorzugt;

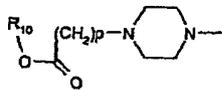
5) Verbindungen, worin Ar_1 den Rest



darstellt, worin R₄ wie vorstehend definiert ist, sind bevorzugter;

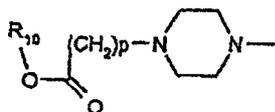
6) Verbindungen, worin Ar₁ Phenyl, 3,4-Dichlorphenyl oder 4-Fluorphenyl darstellt, sind besonders bevorzugt;

7) Verbindungen, worin X den Rest



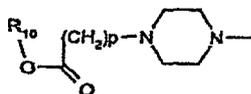
darstellt, worin R₁₀ und p wie vorstehend definiert sind, sind bevorzugt;

8) Verbindungen, worin X den Rest



darstellt, worin p 1 oder 2 ist, sind bevorzugter;

9) Verbindungen, worin X den Rest



darstellt, worin R₁₀ Wasserstoff oder Ethyl darstellt, sind bevorzugter.

[0011] Es ist selbstverständlich, dass weitere bevorzugte Ausführungsformen der Formel (1) ausgewählt werden können durch Beanspruchungen von einer oder mehreren der bevorzugten Ausführungsformen 1 bis 10 oder durch Bezug auf hierin angegebene Beispiele.

[0012] Beispiele der durch die vorliegende Erfindung umfassten Verbindungen schließen die nachstehenden ein. Es ist selbstverständlich, dass die Beispiele sowohl die einzelnen Isomeren der Verbindungen als auch Gemische davon umfassen.

N-Methyl-N-(4-(4-phenyl-4-((4-carboethoxymethylpiperazin-1-yl)carboxamido)piperidin-1-yl)-2-phenylbutyl)-2-methoxy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzamid;

N-Methyl-N-(4-(4-phenyl-4-((4-carboethoxymethylpiperazin-1-yl)carboxamido)piperidin-1-yl)-2-(3,4-dichlorphenyl)butyl)-2-methoxy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzamid;

N-Methyl-N-(4-(4-phenyl-4-((4-carboethoxymethylpiperazin-1-yl)carboxamido)piperidin-1-yl)-2-(4-fluorphenyl)butyl)-2-methoxy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzamid;

N-Methyl-N-(4-(4-phenyl-4-((4-carboethoxyethylpiperazin-1-yl)carboxamido)piperidin-1-yl)-2-phenylbutyl)-2-methoxy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzamid;

N-Methyl-N-(4-(4-phenyl-4-((4-carboethoxyethylpiperazin-1-yl)carboxamido)piperidin-1-yl)-2-(3,4-dichlorphenyl)butyl)-2-methoxy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzamid;

N-Methyl-N-(4-(4-phenyl-4-((4-carboethoxyethylpiperazin-1-yl)carboxamido)piperidin-1-yl)-2-(4-fluorphenyl)butyl)-2-methoxy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzamid;

N-Methyl-N-(4-(4-phenyl-4-((4-carboxymethylpiperazin-1-yl)carboxamido)piperidin-1-yl)-2-phenylbutyl)-2-methoxy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzamid;

N-Methyl-N-(4-(4-phenyl-4-((4-carboxymethylpiperazin-1-yl)carboxamido)piperidin-1-yl)-2-(3,4-dichlorphenyl)butyl)-2-methoxy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzamid;

N-Methyl-N-(4-(4-phenyl-4-((4-carboxymethylpiperazin-1-yl)carboxamido)piperidin-1-yl)-2-(4-fluorphenyl)butyl)-2-methoxy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzamid;

N-Methyl-N-(4-(4-phenyl-4-((4-carboxyethylpiperazin-1-yl)carboxamido)piperidin-1-yl)-2-phenylbutyl)-2-methoxy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzamid;

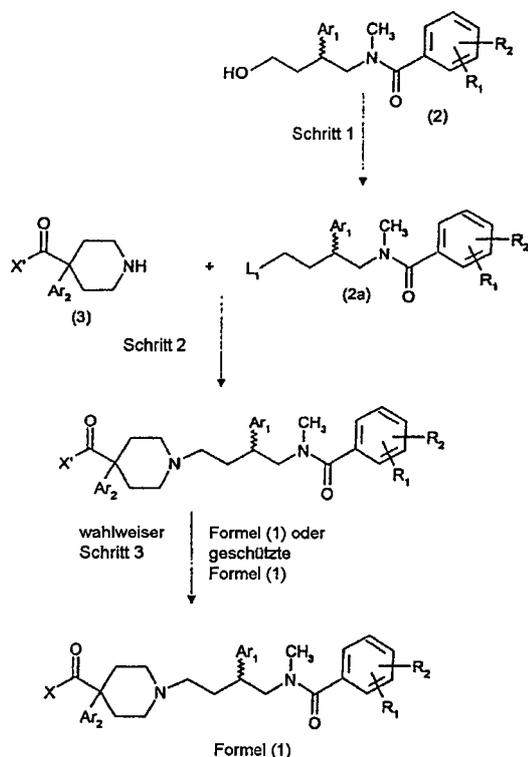
N-Methyl-N-(4-(4-phenyl-4-((4-carboxyethylpiperazin-1-yl)carboxamido)piperidin-1-yl)-2-(3,4-dichlorphenyl)butyl)-2-methoxy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzamid;

N-Methyl-N-(4-(4-phenyl-4-((4-carboxyethylpiperazin-1-yl)carboxamido)piperidin-1-yl)-2-(4-fluorphenyl)butyl)-2-methoxy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzamid.

[0013] Allgemeine Syntheseverfahren zum Herstellen der Verbindungen der Formel (1) werden in Reaktions-

schemata A.1 und A.2 angeführt. Die Reagenzien und Ausgangsmaterialien in Reaktionsschemata A.1 und A.2 sind für den Durchschnittsfachmann leicht verfügbar. In Reaktionsschemata A.1 und A.2 sind, sofern nicht anders ausgewiesen, alle wie vorstehend definierte Substituenten.

Reaktionsschema A.1



[0014] In Reaktionsschema A.1, Schritt 1, wird die Hydroxygruppe von einem geeigneten Alkohol der Struktur 2 zu einer geeigneten Abgangsgruppe umgewandelt, unter Gewinnung einer Verbindung der Struktur 2a. Ein geeigneter Alkohol von Struktur 2 ist jener, worin die in dem Endprodukt der Formel (1) erwünschte Stereochemie ist und R_1 , R_2 und Ar_1 wie in dem Endprodukt der Formel (1) erwünscht sind. Andererseits kann ein geeigneter Alkohol der Struktur 2 jener sein, worin die Stereochemie nach Auftrennung zur in dem Endprodukt, wie der Formel (1), erwünschten Stereochemie führt und R_1 , R_2 und Ar_1 in dem Endprodukt der Formel (1) wie erwünscht vorliegen. Ein geeigneter Alkohol von Struktur 2 kann auch jener sein, worin die Stereochemie und R_1 und R_2 in dem Endprodukt der Formel (1) wie erwünscht sind und Ar_1 nach Schutzgruppenentfernung von Ar_1 in dem Endprodukt der Formel (1) wie erwünscht vorliegt. Alternativ kann ein geeigneter Alkohol von Struktur 2 auch jener sein, worin die Stereochemie nach Auftrennung die in dem Endprodukt der Formel (1) erwünschte Stereochemie ergibt und R_1 und R_2 in dem Endprodukt der Formel (1) wie erwünscht vorliegen und Ar_1 , falls erwünscht, nach Entfernung von Schutzgruppen an Ar_1 zum Endprodukt der Formel (1) führt.

[0015] Ein geeigneter Alkohol von Struktur 2 kann durch hierin beschriebene Verfahren und durch Verfahren, die gut bekannt und auf dem Fachgebiet geläufig sind, hergestellt werden, wie US-Patenten 5 317 020 und 5 236 921; Europäische Patentanmeldung 0 428 434, veröffentlicht am 22. Mai 1991, 0 630 887, veröffentlicht am 28. Dezember 1994, und 0 559 538, veröffentlicht am 8. September 1993; PCT-Anmeldung WO 94/17045, veröffentlicht am 4. August 1994, WO 95/415961, veröffentlicht am 15. Juni 1995, und WO 97/30991, veröffentlicht am 28. August 1997.

[0016] Eine geeignete Abgangsgruppe, L_1 , ist jene, die durch ein Piperidin der Struktur 3 ersetzt werden kann, um eine Verbindung der Formel (1) zu ergeben. Geeignete Abgangsgruppen, L_1 , schließen ein, sind jedoch nicht darauf begrenzt, Chlor, Brom, Jod, Mesylat, Tosylat, Benzolsulfonat und dergleichen. Die Umwandlung von Hydroxygruppen zu Abgangsgruppen, wie Chlor, Brom, Jod, Mesylat, Tosylat und Benzolsulfonat, ist gut bekannt und ist auf dem Fachgebiet geläufig.

[0017] Beispielsweise werden Verbindungen, worin L_1 Brom darstellt, durch In-Kontakt-Bringen eines geeigneten Alkohols von Struktur 2 mit 1,0 bis 1,5 Moläquivalenten von Tetrabromkohlenstoff und 1,0 bis 1,75 Moläquivalenten Triphenylphosphin gebildet. (P.J. Kocienski et al. J. Org. Chem., 42, 353-355 (1977)). Die Reaktion wird durch Vereinigen des Alkohols von Struktur 2 mit Tetrabromkohlenstoff in einem geeigneten Lösungs-

mittel, wie Dichlormethan oder Chloroform, und dann Zugabe einer Lösung von Triphenylphosphin in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Dichlormethan oder Chloroform, ausgeführt. Im Allgemeinen wird die Reaktion bei Temperaturen von -10°C bis Umgebungstemperatur ausgeführt. Im Allgemeinen erfordern die Reaktionen 5 Minuten bis 24 Stunden. Das Produkt kann durch auf dem Fachgebiet gut bekannte Techniken, wie Extraktion, Verdampfung, Verreibung, Chromatographie und Umkristallisation, isoliert und gereinigt werden.

[0018] Verbindungen, worin L_1 Brom darstellt, werden auch durch In-Kontakt-Bringen eines geeigneten Alkohols der Struktur 2 mit einem leichten molaren Überschuss an Triphenylphosphindibromid gebildet. (R.F. Borch et al. J. Am. Chem. Soc., 99, 1612-1619 (1977)). Die Reaktion kann durch In-Kontakt-Bringen eines geeigneten Alkohols der Struktur 2 mit vorgebildetem Triphenylphosphindibromid ausgeführt werden. Die Reaktion wird in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran oder Diethylether, ausgeführt. Die Reaktion wird in Gegenwart einer geeigneten Base, wie Pyridin, ausgeführt. Im Allgemeinen wird die Reaktion bei Temperaturen von 0°C bis 50°C ausgeführt. Im Allgemeinen erfordern die Reaktionen 5 Minuten bis 24 Stunden. Das Produkt kann durch auf dem Fachgebiet gut bekannte Techniken, wie Extraktion, Verdampfung, Verreibung, Chromatographie und Umkristallisation, isoliert und gereinigt werden.

[0019] Alternativ werden beispielsweise Verbindungen, worin L_1 Mesylat darstellt, durch In-Kontakt-Bringen eines geeigneten Alkohols der Struktur 2 mit einem molaren Überschuss an Methansulfonylchlorid gebildet. Die Reaktion wird in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Dichlormethan, Chloroform, Toluol, Benzol oder Pyridin, ausgeführt. Die Reaktion wird in Gegenwart einer geeigneten Base, wie Triethylamin, N,N-Diisopropylethylamin oder Pyridin, ausgeführt. Im Allgemeinen wird die Reaktion bei Temperaturen von -20°C bis 50°C ausgeführt. Im Allgemeinen erfordern die Reaktionen 1 Stunde bis 24 Stunden. Das Produkt kann durch auf dem Fachgebiet gut bekannte Techniken, wie Extraktion, Verdampfung, Verreibung, Chromatographie und Umkristallisation, isoliert und gereinigt werden.

[0020] Verbindungen von Struktur 2a, worin L_1 Jod darstellt, können aus Verbindungen der Struktur 2a, worin L_1 Mesylat, Chlor oder Brom darstellt, durch eine Austauschreaktion wie die Finkelstein-Reaktion hergestellt werden.

[0021] Beispielsweise wird eine Verbindung von Struktur 2a mit etwa 1,0 bis 10,0 Moläquivalenten eines Jodidsalzes, wie Natriumjodid, in Kontakt gebracht oder auch Kaliumjodid kann zugesetzt werden. Die Reaktion wird in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Aceton, Butanon, Tetrahydrofuran, Tetrahydrofuran/Wasser-Gemischen, Toluol und Acetonitril ausgeführt. Im Allgemeinen wird die Reaktion bei Temperaturen von Umgebungstemperatur bis zu der Rückflusstemperatur des Lösungsmittels ausgeführt. Im Allgemeinen erfordern die Reaktionen 1 Stunde bis 24 Stunden. Das Produkt kann durch auf dem Fachgebiet gut bekannte Techniken, wie Extraktion, Verdampfung, Verreibung, Chromatographie und Umkristallisation, isoliert und gereinigt werden.

[0022] In Reaktionsschema A.1, Schritt 2, reagiert die Verbindung von Struktur 2a mit einem geeigneten Piperidin von Struktur 3 oder einem Salz davon, unter Gewinnung einer geschützten Verbindung der Formel (1) oder einer Verbindung der Formel (1). Ein geeignetes Piperidin der Formel 3 ist jenes, worin Ar_2 in dem Endprodukt der Formel (1) wie erwünscht ist und X' entweder X darstellt, wie erwünscht in dem Endprodukt der Formel (1), was nach Schutzgruppenentfernung von X das Endprodukt der Formel (1) wie erwünscht ergibt, oder sich nach Schutzgruppenentfernung und Funktionalisierung an X in dem Endprodukt der Formel (1) wie erwünscht ergibt. Zusätzlich kann X' die Stereochemie aufweisen, die für X in dem Endprodukt der Formel (1) erwünscht ist.

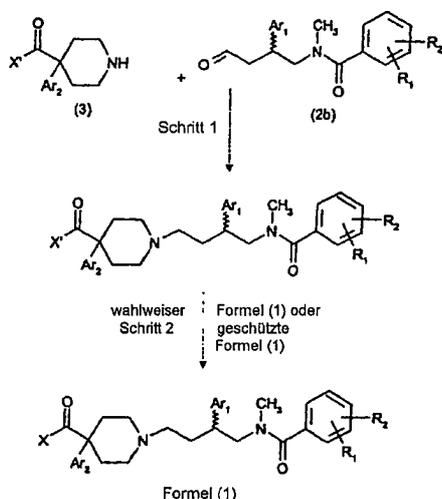
[0023] Beispielsweise wird eine geeignete Verbindung von Struktur 2a mit einem geeigneten Piperidin der Formel 3 oder einem Salz davon in Kontakt gebracht, unter Gewinnung einer Verbindung der Formel (1) oder einer geschützten Verbindung der Formel (1). Die Reaktion wird in einem geeigneten, im Wesentlichen wasserfreien Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, Pyridin, Acetonitril, Toluol oder Dimethylformamid, unter Verwendung von 1,0 bis 6,0 Moläquivalenten einer geeigneten Base, wie Triethylamin, Pyridin oder N,N-Diisopropylethylamin, ausgeführt. Wenn ein Salz eines geeigneten Piperidins der Formel 3 verwendet wird, wird ein zusätzlicher molares Überschuss einer geeigneten Base verwendet. Die Reaktion kann durch die Zugabe einer katalytischen Menge, etwa 0,1 bis 0,5 Moläquivalenten, eines Jodidsalzes, wie Natriumjodid oder Kaliumjodid, erleichtert werden. Die Reaktion wird im Allgemeinen bei Temperaturen von Umgebungstemperatur bis zu der Rückflusstemperatur des Lösungsmittels ausgeführt. Im Allgemeinen erfordern die Reaktionen 1 bis 72 Stunden. Das Produkt kann durch auf dem Fachgebiet gut bekannte Techniken, wie Extraktion, Verdampfung, Verreibung, Chromatographie und Umkristallisation, isoliert und gereinigt werden.

[0024] Alternativ wird die Reaktion in einem geeigneten gemischten Lösungsmittel, wie Toluol/Wasser-Gemischen, Essigsäureethylester/Wasser-Gemischen oder Tetrahydrofuran/Wasser-Gemischen, unter Verwendung von 1,0 bis 6,0 Moläquivalenten einer geeigneten Base, wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumcarbonat, Natriumbicarbonat, Kaliumcarbonat oder Kaliumbicarbonat, ausgeführt. Wie vorstehend, wenn ein Salz eines geeigneten Piperidins der Formel 3 verwendet wird, wird ein zusätzlicher molarer Überschuss einer geeigneten Base verwendet. Die Reaktion kann durch die Zugabe einer katalytischen Menge, etwa 0,1 bis 0,5 Moläquivalente, eines Jodidsalzes, wie Natriumjodid oder Kaliumjodid, erleichtert werden. Die Reaktion wird im Allgemeinen bei Temperaturen von Umgebungstemperatur bis zu der Rückflusstemperatur des gemischten Lösungsmittels ausgeführt. Im Allgemeinen erfordern die Reaktionen 1 bis 150 Stunden. Das Produkt kann durch auf dem Fachgebiet gut bekannte Techniken, wie Extraktion, Verdampfung, Verreibung, Chromatographie und Umkristallisation, isoliert und gereinigt werden.

[0025] In Reaktionsschema A wird wahlweiser Schritt 3, eine geschützte Verbindung der Formel (1), von den Schutzgruppen befreit oder von den Schutzgruppen befreit und funktionalisiert, unter Gewinnung einer Verbindung der Formel (1). Eine Schutzgruppenentfernungsreaktion, wie eine Schutzgruppenentfernung einer Carboxy- oder Hydroxyschutzgruppe, unter Anwenden geeigneter Schutzgruppen, wie jene, beschrieben in Protecting Groups in Organic Synthesis von T. Greene, ist gut bekannt und auf dem Fachgebiet geläufig. Schutzgruppenentfernung und Funktionalisierung schließen Hydrolyse von Estern, Esterbildung, Umesterung, Bildung von aktivierten Zwischenprodukten und die Bildung von Amidinen, unter Verwendung von geeigneten Carboxy-substituierten cyclischen Aminen, wie in Reaktionsschema C, Schritt 3, beschrieben, ein. Wie auf dem Fachgebiet geläufig, können solche Verbindungen der Formel (1), die durch Funktionalisierung nach Schutzgruppenentfernung von X' hergestellt werden, weitere Schutzgruppenentfernung erfordern, unter Gewinnung des Endprodukts der Formel (1).

[0026] Außerdem werden pharmazeutisch verträgliche Salze einer Verbindung der Formel (1) leicht aus Verbindungen der Formel (1) durch auf dem Fachgebiet gut bekannte und geläufige Verfahren und Techniken hergestellt.

Reaktionsschema A.2



[0027] In Reaktionsschema A.2, Schritt 1, reagiert ein geeigneter Aldehyd von Struktur 2b in einer reduktiven Aminierung mit einem geeigneten Piperidin von Struktur 3 oder einem Salz davon, unter Gewinnung einer geschützten Verbindung der Formel (1) oder einer Verbindung der Formel (1). Solche reduktiven Aminierungsreaktionen sind auf dem Fachgebiet gut bekannt, siehe Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 3, 319-322 (1993) und J. Am. Chem. Soc., 93, 2897-2904 (1971).

[0028] Ein geeigneter Aldehyd von Struktur 2b ist jener, worin die Stereochemie in dem Endprodukt der Formel (1) wie erwünscht ist und R_1 , R_2 und Ar_1 sind wie in dem Endprodukt der Formel (1) erwünscht. Alternativ kann ein geeigneter Aldehyd von Struktur 2b jener sein, worin die Stereochemie sich nach Auftrennung der Stereochemie in dem Endprodukt der Formel (1) wie erwünscht ergibt und R_1 , R_2 und Ar_1 in dem Endprodukt der Formel (1) wie erwünscht sind. Ein geeigneter Aldehyd von Struktur 2b kann ebenfalls jener sein, worin die Stereochemie und R_1 und R_2 wie in dem Endprodukt der Formel (1) erwünscht sind und Ar_1 nach Schutzgruppenentfernung von Ar_1 das Endprodukt der Formel (1) wie erwünscht ergibt. Alternativ kann ein geeigneter Aldehyd von Struktur 2b auch jener sein, worin die Stereochemie nach Auftrennung die in dem Endprodukt der

Formel (1) erwünschte Stereochemie ergibt, R_1 und R_2 in dem Endprodukt der Formel (1) wie erwünscht vorliegen und Ar_1 nach Schutzgruppenentfernung von Art das Endprodukt der Formel (1) wie erwünscht ergibt.

[0029] Ein geeigneter Aldehyd von Struktur 2b kann aus einem homologen Alken durch Bildung eines cis-Diols, gefolgt von oxidativer Spaltung, wie in *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 3, 319-322 (1993) beschrieben, oder durch dazu analoge Verfahren, wie in *J. Am. Chem. Soc.*, 104, 1737 (1982) und *Tet.*, 44, 5525 (1988) beschrieben, oder durch die Wirkung von Ozon auf ein homologes Alken durch auf dem Fachgebiet gut bekannte Verfahren hergestellt werden. Ein geeigneter Aldehyd von Struktur 2b kann durch Oxidation eines Alkohols von Struktur 2, wie durch das Verfahren von Swern, das auf dem Fachgebiet gut bekannt und geläufig ist, hergestellt werden. Ein geeignetes Piperidin von Struktur 3 oder ein Salz davon ist jenes, wie in Reaktionsschema A.1, Schritt 2, beschrieben.

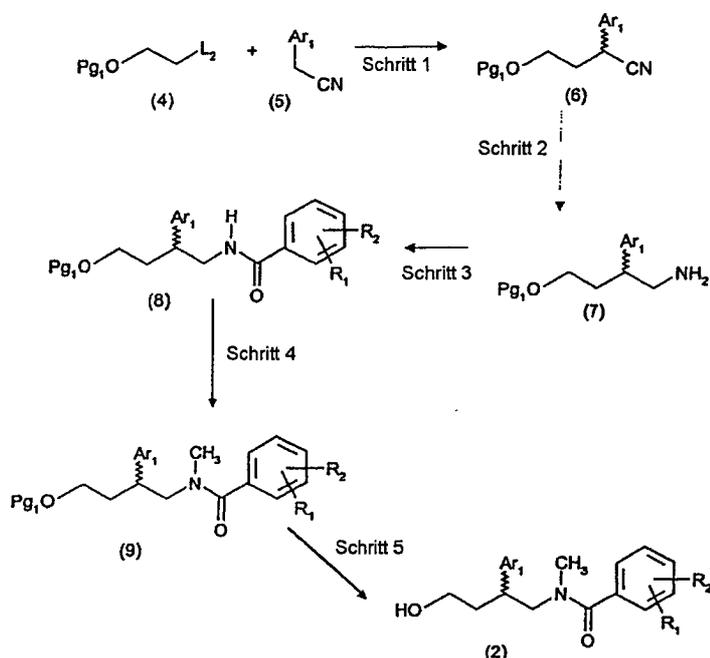
[0030] Beispielsweise wird ein geeigneter Aldehyd von Struktur 2b mit einer geeigneten Piperidinverbindung der Struktur 3 oder einem Salz davon in Kontakt gebracht, unter Gewinnung einer geschützten Verbindung der Formel (1) oder einer Verbindung der Formel (1). Die Reaktion wird in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Methanol, Ethanol, Tetrahydrofuran, oder Gemischen von Methanol oder Ethanol und Tetrahydrofuran, ausgeführt. Die Reaktion kann in Gegenwart eines Trockenmittels, wie Natriumsulfat oder Molekularsieben, ausgeführt werden. Die Reaktion wird in Gegenwart von 1,0 bis 6,0 Moläquivalenten eines geeigneten Reduktionsmittels, wie Natriumborhydrid oder Natriumcyanoborhydrid, ausgeführt, wobei Natriumcyanoborhydrid bevorzugt ist. Es kann vorteilhaft sein, vor der Zugabe eines geeigneten Reduktionsmittels Schiff'sche Basenbildung ablaufen zu lassen. Die Reaktion wird im Allgemeinen bei Temperaturen von 0°C bis zu der Rückflusstemperatur des Lösungsmittels ausgeführt. Im Allgemeinen erfordern die Reaktionen 1 bis 72 Stunden. Das Produkt kann durch auf dem Fachgebiet gut bekannte Techniken, wie Filtration, Extraktion, Verdampfung, Verreibung, Chromatographie und Umkristallisation, isoliert und gereinigt werden.

[0031] In Reaktionsschema A.2, wahlweiser Schritt 2, wird eine geschützte Verbindung der Formel (1) von den Schutzgruppen befreit oder von den Schutzgruppen befreit und funktionalisiert, unter Gewinnung einer Verbindung der Formel (1), wie in Reaktionsschema A.1, wahlweiser Schritt 3, beschrieben.

[0032] Zusätzlich werden pharmazeutisch verträgliche Salze einer Verbindung der Formel (1) leicht aus Verbindungen der Formel (1) durch auf dem Fachgebiet gut bekannte und geläufige Verfahren und Techniken hergestellt.

[0033] Ein allgemeines Syntheseverfahren zum Herstellen der Alkohole von Struktur 2 wird in Reaktionsschema B angeführt. Die Reagenzien und Ausgangsmaterialien in Reaktionsschema B sind für den Durchschnittsfachmann leicht verfügbar. In Schema B sind alle Substituenten, sofern nicht anders ausgewiesen, wie vorstehend definiert.

Reaktionsschema B



[0034] In Reaktionsschema B, Schritt 1, wird ein geeignetes Nitril von Struktur 5 mit einem geeignet geschützten Alkohol von Struktur 4 alkyliert, unter Gewinnung eines 4-(geschützten-Hydroxy)butyronitrils von Struktur 6.

[0035] Ein geeignetes Nitril von Struktur 5 ist jenes, worin Ar_1 wie in dem Endprodukt der Formel (1) erwünscht ist oder Ar_1 sich nach Schutzgruppenentfernung von Ar_1 in dem Endprodukt der Formel (1) wie erwünscht ergibt. Ein geeignet geschützter Alkohol der Struktur 4 ist jener, worin die Abgangsgruppe, L_2 , durch ein von einem geeigneten Nitril von Struktur 5 abgeleiteten Anion ersetzt sein kann. Geeignete Abgangsgruppen schließen ein, sind jedoch nicht darauf begrenzt, Chlor, Brom, Jod und Mesylat, wobei Brom und Jod bevorzugt sind. Die Auswahl und Verwendung einer geeigneten Hydroxyschutzgruppe, Pg_1 , wie jene, beschrieben in Protecting Groups in Organic Synthesis von T. Greene, sind alle gut bekannt und auf dem Fachgebiet geläufig. Die Anwendung von Tetrahydropyran-2-yl- und t-Butyldimethylsilylhydroxyschutzgruppen ist im Allgemeinen bevorzugt.

[0036] Beispielsweise wird ein geeignetes Nitril von Struktur 5 mit 0,8 bis 1,2 Moläquivalenten des geeignet geschützten Alkohols von Struktur 4, unter Phasentransferkatalysebedingungen, geschützt. Die Reaktion wird in Gegenwart eines 2- bis 10-fachen molaren Überschusses einer geeigneten Base, wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, ausgeführt. Die Reaktion wird in einem Lösungsmittel, wie Wasser, Essigsäureethylester/Wasser-Gemischen, Dichlormethan/Wasser-Gemischen oder Tetrahydrofuran/Wasser-Gemischen, ausgeführt. Die Reaktion wird in Gegenwart eines geeigneten Phasentransferkatalysators, wie Benzyltriethylammoniumchlorid, Benzyltriethylammoniumbromid, Benzyltriethylammoniumjodid, Benzyltrimethylammoniumchlorid, Benzyltributylammoniumchlorid, Tetrabutylammoniumchlorid, Tetrabutylammoniumbromid, Tetrabutylammoniumjodid, Tetrabutylammoniumhydrogensulfat und dergleichen, ausgeführt. Die Reaktion wird im Allgemeinen bei Temperaturen von -20°C bis 60°C ausgeführt. Im Allgemeinen erfordern die Reaktionen 1 bis 72 Stunden. Das Produkt kann durch auf dem Fachgebiet gut bekannte Techniken, wie Extraktion, Verdampfung, Verreibung, Chromatographie und Umkristallisation, isoliert und gereinigt werden.

[0037] Alternativ wird beispielsweise das geeignete Nitril von Struktur 5 mit 1,0 bis 1,2 Moläquivalenten des geeignet geschützten Alkohols von Struktur 4 in Kontakt gebracht. Die Reaktion wird in Gegenwart einer äquimolaren Menge einer geeigneten Base, wie Natriumhydrid, Natriumbis(trimethylsilyl)amid, Kaliumbis(trimethylsilyl)amid, Kalium-t-butoxid, s-Butyllithium und Lithiumdiisopropylamid, in Kontakt gebracht. Die Reaktion wird in einem Lösungsmittel, wie Dimethylformamid oder Tetrahydrofuran, ausgeführt. Die Reaktion wird im Allgemeinen bei Temperaturen von -78°C bis 0°C ausgeführt. Im Allgemeinen erfordern die Reaktionen 1 bis 72 Stunden. Das Produkt kann durch auf dem Fachgebiet gut bekannte Techniken, wie Extraktion, Verdampfung, Destillation, Verreibung, Chromatographie und Umkristallisation, isoliert und gereinigt werden.

[0038] In Reaktionsschema B, Schritt 2, wird das 4-(geschützte-Hydroxy)butyronitril von Struktur 6 reduziert, unter Gewinnung einer Aminoverbindung von Struktur 7.

[0039] Beispielsweise wird das 4-(geschützte-Hydroxy)butyronitril der Struktur 6 mit einem Überschuss eines geeigneten Reduktionsmittels, wie Natriumborhydrid, in Gegenwart von Cobalt(II)chloridhexahydrat oder Wasserstoff, in Gegenwart eines geeigneten Katalysators, wie Raney-Nickel oder Platinoxid, in Kontakt gebracht. Für Verbindungen der Struktur 6, worin Ar_1 Thienyl und Pyridyl darstellt, ist Natriumborhydrid in Gegenwart von Cobalt(II)chloridhexahydrat bevorzugt.

[0040] Wenn Natriumborhydrid in Gegenwart von Cobaltchlorid verwendet wird, wird die Reaktion in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Methanol oder Ethanol, ausgeführt. Die Reaktion wird im Allgemeinen bei Temperaturen von 0°C bis 50°C ausgeführt. Im Allgemeinen erfordern die Reaktionen 1 bis 72 Stunden. Das Produkt kann durch auf dem Fachgebiet gut bekannte Techniken, wie Extraktion mit wässriger Säure, Verdampfung, Verreibung, Destillation, Chromatographie und Umkristallisation, isoliert und gereinigt werden.

[0041] Wenn Raney-Nickel angewendet wird, wird die Reaktion in einem geeigneten Lösungsmittel, das Ammoniak enthält, wie Ethanol/wässriges Ammoniumhydroxid oder Methanol/wässriges Ammoniumhydroxid, ausgeführt. Die Reaktion wird im Allgemeinen bei Temperaturen von Umgebungstemperatur bis 70°C ausgeführt. Die Reaktion wird mit Wasserstoff bei Drücken von 15 psi bis 120 psi in einer zum Ausführen von Reaktionen unter Druck aufgebauten Apparatur, wie einer Parr-Hydrierungsapparatur, ausgeführt. Das Produkt kann durch vorsichtiges Entfernen des Katalysators durch Filtration und Eindampfung isoliert werden. Das Produkt kann durch Extraktion, Verdampfung, Verreibung, Chromatographie und Umkristallisation gereinigt werden.

[0042] Wenn Platinoxid angewendet wird, wird die Reaktion in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Ethanol, Methanol, Chloroform, Ethanol/Chloroform-Gemischen oder Methanol/Chloroform-Gemischen, ausgeführt. Die Reaktion wird im Allgemeinen bei Temperaturen von Umgebungstemperatur bis 50°C ausgeführt. Die Reaktion wird mit Wasserstoff bei Drücken von 15 psi bis 120 psi in einer zum Ausführen von Reaktionen unter Druck aufgebauten Apparatur, wie einer Parr-Hydrierungsapparatur, ausgeführt. Im Allgemeinen wird unter diesen Bedingungen ein Aminzwischenprodukt erhalten und wird durch vorsichtiges Entfernen des Katalysators durch Filtration und Verdampfung isoliert. Im Allgemeinen erfordert die Reaktion 8 bis 48 Stunden. Das Produkt kann durch Extraktion, Verdampfung, Verreibung, Chromatographie und Umkristallisation gereinigt werden.

[0043] In Reaktionsschema B, Schritt 3, wird die Aminoverbindung von Struktur 7 mit einem geeigneten Benzoylierungsmittel zur Gewinnung eines Benzamids von Struktur 8 benzoyliert. Ein geeignetes Benzoylierungsmittel ist ein Mittel, das zum Übertragen einer Benzoylgruppe oder substituierten Benzoylgruppe, wie einem Benzoylhalogenid, substituiertem Benzoylhalogenid, Benzoylanhydrid, substituiertem Benzoylanhydrid, Benzoyl-gemischtem Anhydrid oder substituiertem Benzoyl-gemischtem Anhydrid, in der Lage ist, zur Gewinnung eines Benzamids der Struktur B. Ein geeignetes Benzoylierungsmittel ergibt ein Benzamid von Struktur 8, worin R_1 und R_2 wie in dem Endprodukt von Formel (1) erwünscht sind.

[0044] Beispielsweise wird eine Aminoverbindung von Struktur 7 mit 1 bis 1,5 Moläquivalenten eines geeigneten Benzoylierungsmittels in Kontakt gebracht. Die Reaktion wird in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Acetonitril, Dimethylformamid oder Pyridin, ausgeführt. Die Reaktion wird in Gegenwart einer Base, wie Natriumcarbonat, Natriumbicarbonat, Triethylamin, N-Methylmorpholin, N,N-Diisopropylethylamin oder Pyridin, ausgeführt. Die Reaktion wird im Allgemeinen bei Temperaturen von -20°C bis 50°C ausgeführt. Im Allgemeinen erfordern die Reaktionen 1 bis 6 Stunden. Das Produkt kann durch auf dem Fachgebiet gut bekannte Techniken, wie Extraktion, Verdampfung, Verreibung, Chromatographie und Umkristallisation, isoliert und gereinigt werden.

[0045] Alternativ wird beispielsweise die Aminoverbindung von Struktur 7 mit 1 bis 1,5 Moläquivalenten eines geeigneten Benzoylierungsmittels, unter Schotten-Baumann-Bedingungen, in Kontakt gebracht. Die Reaktion wird in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Essigsäureethylester/Wasser-Gemischen, Aceton/Wasser-Gemischen, Tetrahydrofuran/Wasser-Gemischen oder Dichlormethan/Wasser-Gemischen, ausgeführt. Die Reaktion wird in Gegenwart einer Base, wie Natriumcarbonat, Natriumbicarbonat, Kaliumcarbonat, Kaliumbicarbonat, oder Natriumhydroxid ausgeführt. Die Reaktion wird im Allgemeinen bei Temperaturen von 0°C bis zu der Rückflusstemperatur des Lösungsmittels ausgeführt. Im Allgemeinen erfordern die Reaktionen 1 bis 6 Stunden. Das Produkt kann durch auf dem Fachgebiet gut bekannte Techniken, wie Extraktion, Verdampfung, Verreibung, Chromatographie und Umkristallisation, isoliert und gereinigt werden.

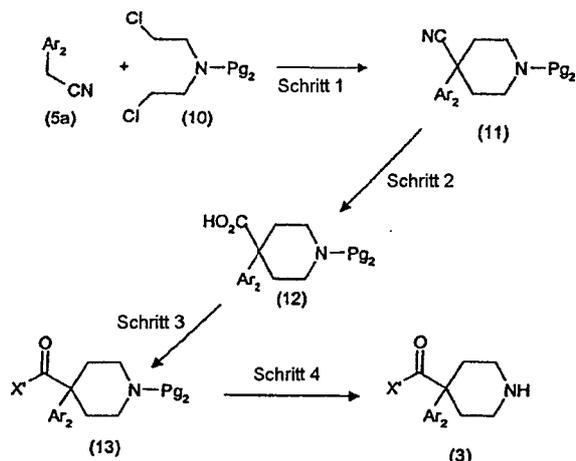
[0046] In Reaktionsschema B, Schritt 4, wird ein Benzamid von Struktur 8 mit einem geeigneten Methylierungsmittel methyliert, unter Gewinnung eines N-Methylbenzamids von Struktur 9. Ein geeignetes Methylierungsmittel ist jenes, das ein Methyl zu einem Benzamid von Struktur 8, einschließlich Jodmethan, Brommethan, Dimethylsulfat, Trimethyloxoniumtetrafluorborat und dergleichen, überträgt.

[0047] Beispielsweise wird ein Benzamid von Struktur 8 mit 1 bis 4 Moläquivalenten des geeigneten Methylierungsmittels in Kontakt gebracht. Die Reaktion wird in Gegenwart von 1 bis 4 Moläquivalenten einer geeigneten Base, wie Natriumhydrid, Natriumbis(trimethylsilyl)amid, Kalium-t-butoxid, n-Butyllithium, sec-Butyllithium und Lithiumdiisopropylamid, ausgeführt, wobei Natriumhydrid und Natriumbis(trimethylsilyl)amid bevorzugt sind. Die Reaktion wird in einem Lösungsmittel, wie Dimethylformamid oder Tetrahydrofuran, ausgeführt. Die Reaktion wird im Allgemeinen bei Temperaturen von -20°C bis 60°C ausgeführt. Im Allgemeinen erfordern die Reaktionen 1 bis 72 Stunden. Das Produkt kann durch auf dem Fachgebiet gut bekannte Techniken, wie Extraktion, Verdampfung, Verreibung, Chromatographie und Umkristallisation, isoliert und gereinigt werden.

[0048] In Reaktionsschema B, Schritt 5, wird das N-Methylbenzamid von Struktur 9 von den Schutzgruppen befreit, unter Gewinnung eines Alkohols von Struktur 2. Eine Schutzgruppenentfernungsreaktion, wie die Entfernung von Hydroxyschutzgruppen, unter Anwendung geeigneter Schutzgruppen, wie jenen, beschrieben in Protecting Groups in Organic Synthesis von T. Greene, ist auf dem Fachgebiet gut bekannt und geläufig.

[0049] Reaktionsschema C führt ein allgemeines Syntheseverfahren zum Herstellen von Piperidinverbindungen von Struktur 3, verwendet als Ausgangsmaterialien in Reaktionsschemata A.1 und A.2, an. Die Reagenzien und Ausgangsmaterialien in Reaktionsschema C sind für den Durchschnittsfachmann leicht verfügbar. In Schema C sind alle Substituenten, sofern nicht anders ausgewiesen, wie vorstehend definiert.

Reaktionsschema C



[0050] In Reaktionsschema C, Schritt 1, wird ein geeignet geschütztes Bis-(2-chlorethyl)-amin von Formel 10 mit einem geeigneten Aryl-Acetonitril von Formel 5a alkyliert, unter Gewinnung eines geschützten 4-Aryl-4-cyanopiperidins von Formel 11. Ein geeignet geschütztes Bis-(2-chlorethyl)-amin von Formel 10 ist jenes, worin die Schutzgruppe Pg_2 C_1 - C_4 -Alkyl, Benzyl, substituiertes Benzyl, p-Toluolsulfonyl, Benzolsulfonyl, oder ein Carbamat, wie t-Butoxycarbonyl oder Ethoxycarbonyl, sein kann. Ein geeignetes Aryl-Acetonitril von Formel 5a ist jenes, worin Ar_2 in dem Endprodukt von Formel (1) wie erwünscht ist. Alkylierung dieses Typs ist gut bekannt und auf dem Fachgebiet geläufig; siehe T. Cammack und P.C. Reeves, J. Heterocyclic Chem. 12, 73-75 (1986) und C.V. Bercz und R.D. Ice, J. Pharmaceutical Sci., 10, 1316-1317 (1972).

[0051] Beispielsweise wird ein geeignet geschütztes Bis-(2-chlorethyl)-amin von Formel 10 mit einem geeigneten Aryl-Acetonitril von Formel 5a in Kontakt gebracht. Die Reaktion wird in Gegenwart einer Base, wie Natriumamid, Natriumhydrid, Natriumbis(trimethylsilyl)amid, Kalium-t-butoxid und Lithiumdiisopropylamid, ausgeführt. Die Reaktion wird in einem Lösungsmittel, wie Dimethylsulfoxid oder Tetrahydrofuran, ausgeführt. Die Reaktion kann in Gegenwart von 0,01 bis 0,5 Moläquivalenten eines geeigneten Katalysators, wie Natriumjodid oder Kaliumjodid, ausgeführt werden. Die Reaktion wird im Allgemeinen bei Temperaturen von 0°C bis 80°C ausgeführt. Im Allgemeinen erfordern die Reaktionen 1 bis 72 Stunden. Das Produkt kann durch auf dem Fachgebiet gut bekannte Techniken, wie Extraktion, Verdampfung, Verreibung, Chromatographie und Umkristallisation, isoliert und gereinigt werden.

[0052] Alternativ wird beispielsweise ein geeignet geschütztes Bis-(2-chlorethyl)-amin der Formel 10 mit einem geeigneten Aryl-Acetonitril von Formel 5a unter Phasentransferbedingungen in Kontakt gebracht. Die Reaktion kann in Wasser oder in einem Lösungsmittelsystem, bestehend aus einer organischen Phase und einer wässrigen Phase, ausgeführt werden. Die Reaktion wird in Gegenwart einer Hydroxidbase, wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, ausgeführt. Die Reaktion wird in Gegenwart eines geeigneten Katalysators, einschließlich quaternären Ammonium- und Phosphoniumsalzen, wie Tetrabutylammoniumbromid, Tetrabutylammoniumhydrogensulfat, Hexadecyltributylphosphoniumbromid, Benzyltrimethylammoniumchlorid und dergleichen, ausgeführt. Die Reaktion wird heftig gerührt und wird im Allgemeinen bei Temperaturen zwischen 0°C und 100°C ausgeführt. Im Allgemeinen erfordern die Reaktionen 1 bis 24 Stunden. Das Produkt kann durch auf dem Fachgebiet gut bekannte Techniken, wie Extraktion, Verdampfung, Verreibung, Chromatographie und Umkristallisation, isoliert und gereinigt werden.

[0053] In Reaktionsschema C, Schritt 2, wird ein 4-Aryl-4-cyanopiperidin der Formel 11 hydrolysiert, unter Gewinnung einer 4-Aryl-piperidin-4-carbonsäure der Formel 12. Die Hydrolyse von Nitrilen zu Säuren kann unter sauren oder basischen Bedingungen, wie auf dem Fachgebiet gut bekannt und geläufig, ausgeführt werden. Die Auswahl und Anwendung der Hydrolysebedingungen, die mit der Schutzgruppe, Pg_2 , verträglich sind, ist auf dem Fachgebiet gut bekannt und geläufig. Wie dem Fachmann bekannt, kann die Entfernung der Aminschutzgruppe Pg_2 entweder vor oder nach Schritt 2, erforderlich sein.

[0054] Wenn beispielsweise Pg_2 Benzyl darstellt, kann die Schutzgruppe entfernt werden, um die Hydrolyse des Nitrils zu erleichtern und dann nach Hydrolyse wiedereingeführt werden. Falls entfernt, ergibt die Wiedereinführung der Schutzgruppe Pg_2 , entweder als Benzyl oder weitere Schutzgruppe, nach Hydrolyse eine 4-Aryl-piperidin-4-carbonsäure der Formel 12.

[0055] Alternativ kann die in Reaktionsschema C, Schritte 1 und 2, angewendete Schutzgruppe durch eine weitere Schutzgruppe entfernt und ersetzt werden, um die Schutzgruppenentfernung von Verbindung 13 in Reaktionsschema C, Schritt 4, zu erleichtern. Die Einführung von Aminschutzgruppen ist auf dem Fachgebiet gut bekannt und geläufig und wird in *Protecting Groups in Organic Synthesis* von T. Greene, Wiley-Interscience (1981) gelehrt.

[0056] Außerdem kann, wie für den Fachmann leicht verständlich, die 4-Aryl-piperidin-4-carbonsäure der Formel 12 aus 4-Aryl-4-cyanopiperidin der Formel 11 durch weitere Hydrolyse eines durch teilweise Hydrolyse eines 4-Aryl-cyanopiperidins der Formel 11 hergestellten 4-Aryl-piperidin-4-carbonsäureamids hergestellt werden, unter Gewinnung solcher primärer Amide.

[0057] Beispielsweise wird ein geeignetes 4-Aryl-4-cyanopiperidin der Formel 11 mit basischem Wasserstoffperoxid in Kontakt gebracht, unter Gewinnung eines 4-Aryl-4-carbonsäureamid-piperidins oder 4-Aryl-4-carbonsäureamid-piperidin-N-Oxids. Die Anwendung von basischem Wasserstoffperoxid zur Hydrolyse von Nitrilen zu Carboxamiden ist auf dem Fachgebiet gut bekannt und geläufig. *Reagents for Organic Synthesis*, Fieser und Fieser, John Wiley and Sons, Inc. (1967). Alkalimetallhydroxide, wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, sind geeignete Basen für diese Reaktion. Die Reaktion wird in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Wasser, Ethanol, Methanol, Wasser/Ethanol-Gemischen oder Wasser/Methanol-Gemischen, ausgeführt. Die Reaktion wird bei Temperaturen von 0°C bis zu der Rückflusstemperatur des geeigneten Lösungsmittels ausgeführt. Im Allgemeinen erfordert die Reaktion etwa 4 Stunden bis 4 Tage. Das Produkt kann durch auf dem Fachgebiet gut bekannte Techniken, wie Extraktion, Verdampfung, Verreibung, Chromatographie und Umkristallisation, isoliert und gereinigt werden.

[0058] Wenn ein solches Amid erhalten wird, kann es von den Schutzgruppen befreit werden, unter Gewinnung eines 4-Aryl-piperidin-4-carbonsäureamids. Wenn ein 4-Aryl-4-carbonsäureamid-piperidin-N-oxid erhalten wird, wird es reduziert und kann von den Schutzgruppen befreit werden, unter Gewinnung eines 4-Aryl-piperidin-4-carbonsäureamids. Wie auf dem Fachgebiet geläufig, kann ein 4-Aryl-piperidin-4-carbonsäureamid unter sauren oder basischen Bedingungen unter Gewinnung einer 4-Aryl-piperidin-4-carbonsäure weiter hydrolysiert werden. Wie vorstehend beschrieben, falls entfernt, ergibt die Wiedereinführung der Schutzgruppe Pg₂ entweder als Benzyl oder andere Schutzgruppe nach Hydrolyse eine 4-Aryl-piperidin-4-carbonsäure der Formel 12.

[0059] In Reaktionsschema C, Schritt 3, unterliegt die 4-Aryl-piperidin-4-carbonsäure der Formel 12 einer Amidierungsreaktion mit einem geeigneten Carboxy-substituierten cyclischen Amin, unter Gewinnung eines geschützten 4-Aryl-4-carboxamido-piperidins der Formel 13. Ein geeignetes Carboxy-substituiertes cyclisches Amin ist jenes, das die Gruppe X' ergibt, welche das X darstellt, wie in dem Endprodukt von Formel (1) erwünscht, oder nach Entfernung der Schutzgruppen oder Entfernung der Schutzgruppen und Funktionalisierung zu einer Gruppe X, wie in dem Endprodukt der Formel (1) erwünscht, führt. Erläuternde Beispiele für solche geeigneten Carboxy-substituierten cyclischen Amine schließen 4-Carboethoxypiperidin, 3-Carboethoxypiperidin, 2-Carboethoxypiperidin, 4-Carbomethoxypiperidin, 3-Carbomethoxypiperidin, 2-Carbomethoxypiperidin, 4-Carbo-n-propyloxypiperidin, 4-Carbo-t-butyloxypiperidin, 3-Carboethoxypyrrolidin, 2-Carboethoxypyrrolidin, 3-Carbomethoxypyrrolidin, 2-Carbomethoxypyrrolidin, 2-Carboethoxymorpholin, 3-Carboethoxymorpholin, 4-Carboethoxymethylpiperazin, 4-Carboethoxymethylpiperazin, 4-Carboethoxyethylpiperazin, 4-Carboethoxypropylpiperazin, 4-Carboethoxybutylpiperazin, 4-Carbo-n-propyloxymethylpiperazin, 4-Carboisopropylloxymethylpiperazin, 4-Carbo-n-butyloxymethylpiperazin, 4-Carbo-t-butyloxymethylpiperazin und dergleichen ein. Wie dem Fachmann geläufig, kann die Carboxyfunktion eines geeigneten Carboxy-substituierten cyclischenamins weiter nach Schutzgruppenentfernung, wie erwünscht, von den Schutzgruppen befreit oder funktionalisiert werden, unter Gewinnung von X, wie erwünscht, in dem Endprodukt der Formel (1). Solche Schutzgruppenentfernung oder Funktionalisierung schließt Hydrolyse der Ester, Esterbildung und Umesterung ein.

[0060] Beispielsweise kann eine Amidierungsreaktion zu der Säure der Formel 12 verlaufen oder die Säurefunktion einer Verbindung der Formel 12 kann zuerst zu einem aktivierten Zwischenprodukt, wie einem Anhydrid; einem gemischten Anhydrid von substituierter Phosphorsäure, wie Dialkylphosphorsäure, Diphenylphosphorsäure, Halogenphosphorsäure; von aliphatischer Carbonsäure, wie Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Isobuttersäure, Pivalinsäure, 2-Ethylbuttersäure, Trichloressigsäure, Trifluoressigsäure und dergleichen; einem aktivierten Ester, wie Phenolester, p-Nitrophenolester, 2,4-Dinitrophenolester, Pentafluorphenolester, N-Hydroxysuccinimidester, N-Hydroxyphthalimidester, 1-Hydroxybenzotriazolester und dergleichen; aktiviertem Amid, wie Imidazol, Dimethylpyrazol, -triazol oder -tetrazol; oder dem in Gegenwart von Kupplungsmitteln gebildeten Zwischenprodukt, wie Dicyclohexylcarbodiimid oder 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid, verlaufen. Aktivierte Zwischenprodukte können hergestellt und direkt verwendet wer-

den, oder werden vor der Zugabe eines geeigneten Carboxy-substituierten cyclischen Amins hergestellt und isoliert. Alternativ können aktivierte Zwischenprodukte vor der Zugabe von einem geeigneten Carboxy-substituierten cyclischen Amin isoliert und gereinigt werden. Die Anwendung und Bildung von aktivierten Zwischenprodukten ist auf dem Fachgebiet gut bekannt und geläufig.

[0061] Beispielsweise wird eine saure Verbindung der Formel 12 mit einem leichten molaren Überschuss eines geeigneten Carboxy-substituierten cyclischen Amins oder eines Salzes eines geeigneten Carboxy-substituierten cyclischen Amins und 1-Hydroxybenzotriazolhydrats in Gegenwart eines leichten molaren Überschusses eines Kupplungsmittels, wie Dicyclohexylcarbodiimid oder 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid, in Kontakt gebracht. Die Reaktion wird in Gegenwart einer geeigneten Base, wie N,N-Diisopropylethylamin, N-Methylmorpholin oder Triethylamin, ausgeführt, und, wenn das Salz von einem geeigneten Carboxy-substituierten cyclischen Amin verwendet wird, wird eine etwa zusätzliche molare Menge einer geeigneten Base zugesetzt. Die Reaktion wird in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Dichlormethan, Chloroform oder Dimethylformamid, ausgeführt. Das Produkt kann durch auf dem Fachgebiet gut bekannte Techniken, wie Extraktion, Verdampfung, Chromatographie und Umkristallisation, isoliert und gereinigt werden.

[0062] Alternativ wird beispielsweise eine Säure der Formel 12 mit 1,2 bis 1,7 Äquivalenten einer geeigneten Base, wie N-Methylmorpholin, in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, in Kontakt gebracht. Wie vorstehend, wird, wenn das Salz eines geeigneten Carboxy-substituierten cyclischen Amins verwendet wird, eine etwa zusätzliche molare Menge einer geeigneten Base zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird vor der Zugabe von 1,2 bis 1,7 Äquivalenten Chlorameisensäureisobutylester auf eine Temperatur zwischen -50°C und 0°C gekühlt, wobei -25°C bis -20°C bevorzugt sind. Die Reaktion wird für 30 Minuten bis 3 Stunden rühren lassen, um die Bildung des gemischten Anhydrids eines aktivierten Zwischenprodukts zu erlauben. Unter Halten der Temperatur bei zwischen -50°C und 0°C wird ein geeignetes Carboxy-substituiertes cyclisches Amin zugesetzt. Die Reaktion kann, nachdem die Zugabe von Amin vollständig ist, auf Raumtemperatur erwärmt werden. Im Allgemeinen erfordert die Reaktion 2 bis 48 Stunden. Das Produkt kann durch auf dem Fachgebiet gut bekannte Techniken, wie Extraktion, Verdampfung, Chromatographie und Umkristallisation, isoliert und gereinigt werden.

[0063] In Reaktionsschema C, Schritt 4, wird ein geschütztes 4-Aryl-4-carboxamido-piperidin von Formel 13 von den Schutzgruppen befreit, unter Gewinnung eines Piperidins der Formel 3. Die Entfernung von Aminschutzgruppen ist auf dem Fachgebiet gut bekannt und geläufig und wird in Protecting Groups in Organic Synthesis von T. Greene, Wiley-Interscience (1981) beschrieben.

[0064] Die nachstehenden Beispiele und Herstellungen geben typische Synthesen für die Verbindungen der Formel (1) wieder.

HERSTELLUNG 1

2-Methoxy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoylchlorid

[0065] Man vereinigt 2-Hydroxy-5-nitrobenzoesäure (21,5 g, 117 mMol), Kaliumcarbonat (162,3 g, 1,174 Mol) und Methyljodid (136,8 g, 96,4 mMol) in Aceton (500 ml). Man erhitzt unter Rückfluss. Nach 18 Stunden kühlt man das Reaktionsgemisch auf Umgebungstemperatur und gibt Methyljodid (136,8 g, 96,4 mMol) hinzu. Wiederum erhitzt man unter Rückfluss. Nach 56 Stunden kühlt man das Reaktionsgemisch auf Umgebungstemperatur und filtriert, spült mit Aceton und dampft das Filtrat im Vakuum ein, unter Gewinnung eines Rückstands. Man kristallisiert den Rückstand aus Ethanol um, unter Gewinnung eines zweiten Rückstands. Man vereinigt den zweiten Rückstand und Chloroform (etwa 100 ml), filtriert und dampft das Filtrat im Vakuum ein, unter Gewinnung von 2-Methoxy-5-nitrobenzoesäuremethylester. $R_f = 0,38$ (Kieselgel, Essigsäureethylester/Hexan 1:1).

[0066] Man vereinigt 2-Methoxy-5-nitrobenzoesäuremethylester (13,3 g, 63 mMol) und Methanol. Man gibt 5% Palladium-auf-Kohlenstoff (0,66 g) hinzu. Man hydriert an einer Druckapparatur bei 50 psi. Nach 17 Stunden filtriert man durch Celite, um den Katalysator zu entfernen und dampft das Filtrat im Vakuum ein, um einen Rückstand zu ergeben. Man vereinigt den Rückstand und Dichlormethan und extrahiert mit Wasser. Man trocknet die organische Schicht über Na_2SO_4 , filtriert und dampft im Vakuum ein, unter Gewinnung von 2-Methoxy-5-aminobenzoessäuremethylester. $R_f = 0,18$ (Kieselgel, Essigsäureethylester/Methanol 1:1). Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_3$: C 59,66; H 6,12; N 7,73. Gefunden: C 59,44; H 6,04; N 7,62.

[0067] Man vereinigt 2-Methoxy-5-aminobenzoessäuremethylester (3,94 g, 21,7 mMol) und Orthoameisen-

säuretriethylester (12,8 g, 86,7 mMol) in Eisessig (20 ml). Nach 20 Stunden konzentriert man das Reaktionsgemisch im Vakuum, um Ethanol zu entfernen. Man gibt Eisessig (20 ml) und Natriumazid (5,64 g, 86,7 mMol) hinzu. Man erhitzt auf 70°C. Nach 1 Stunde gibt man Eisessig (10 ml) hinzu und setzt das Erhitzen auf 70°C fort. Nach einer weiteren Stunde kühlt man das Reaktionsgemisch auf Umgebungstemperatur, verdünnt mit Wasser (500 ml). Man sammelt den Feststoff durch Filtration, spült mit Wasser und trocknet, unter Gewinnung von 2-Methoxy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoesäuremethylester.

[0068] Man vereinigt 2-Methoxy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoesäuremethylester (2,86 g, 12,2 mMol) und eine 1M wässrige Lösung von Natriumhydroxid (13,43 ml, 13,43 mMol) in Methanol/Wasser (100 ml, 5:1 Volumen/Volumen). Man erhitzt unter Rückfluss. Nach 4 Stunden konzentriert man im Vakuum auf, um das meiste Methanol zu entfernen, gibt Wasser (50 ml) hinzu und stellt den pH-Wert auf etwa 4 ein, unter Anwendung von 1M wässriger Salzsäurelösung. Man dampft im Vakuum ein, unter Gewinnung eines Feststoffs, man schlämmt den Feststoff mit Wasser auf, filtriert und trocknet, unter Gewinnung von 2-Methoxy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoesäure.

[0069] Alternativ vereinigt man 2-Methoxy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoesäuremethylester (13,3 g, 56,8 mMol) und Methanol (150 ml). Man gibt 1M wässrige Natriumhydroxidlösung (62,5 ml, 62,5 mMol) hinzu. Man erhitzt unter Rückfluss. Nach 30 Minuten gibt man Methanol (50 ml) und Wasser (50 ml) hinzu und setzt das Erhitzen unter Rückfluss fort. Nach 1 Stunde konzentriert man im Vakuum auf, um das meiste Lösungsmittel zu entfernen. Man stellt den pH-Wert auf etwa 1 bis 2 ein, unter Verwendung einer 1M wässrigen Salzsäurelösung, unter Gewinnung eines Feststoffs. Man sammelt den Feststoff durch Filtration, spült mit Wasser und trocknet, unter Gewinnung von 2-Methoxy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoesäure.

[0070] Man vereinigt 2-Methoxy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoesäure (1,2 g, 5,5 mMol) und Dichlormethan (40 ml). Man gibt tropfenweise Oxalylchlorid (0,72 ml, 8,25 mMol) hinzu, gefolgt von Dimethylformamid (3 Tropfen). Nach 4 Stunden dampft man im Vakuum ein und trocknet, unter Gewinnung der Titelverbindung.

HERSTELLUNG 2

3,4-Dichlorphenylacetylchlorid

[0071] Man vereinigt 3,4-Dichlorphenylessigsäure (9 g, 44 mMol) und Dichlormethan (100 ml). Man gibt tropfenweise eine Lösung von Oxalylchlorid (30 ml, 2M, 60 mMol) in Dichlormethan hinzu. Man gibt Dimethylformamid (6 Tropfen) hinzu. Nach 2,5 Stunden dampft man im Vakuum ein, unter Gewinnung eines Rückstands; man hatte zweimal Dichlormethan und Eindampfen im Vakuum, unter Gewinnung der Titelverbindung, die ohne weitere Reinigung verwendet wird.

HERSTELLUNG 3

3,4-Dichlorphenylessigsäuretrimethylacetyler

[0072] Man vereinigt 3,4-Dichlorphenylessigsäure (31,5 g, 154 mMol) und Triethylamin (25,7 ml, 184 mMol) und Tetrahydrofuran (300 ml). Man kühlt in einem Trockeneis/Acetonbad. Man gibt Trimethylacetylchlorid (18,5 g, 154 mMol) und Tetrahydrofuran (200 ml) hinzu. Man erwärmt auf Umgebungstemperatur, unter Gewinnung der Titelverbindung in Lösung.

HERSTELLUNG 4

(S)-N-Methyl-N-(2-(3,4-dichlorphenyl)-4-oxobutyl)-2-methoxy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzamid

[0073] Man vereinigt (S)-4-Benzyl-2-oxazolidinon (2,6 g, 34 mMol) und Tetrahydrofuran (80 ml). Man kühlt in einem Trockeneis/Acetonbad. Man gibt tropfenweise eine Lösung von n-Butyllithium (13,5 ml, 2,5 M, 27 mMol) hinzu. Nach 15 Minuten gibt man langsam eine Lösung von 3,4-Dichlorphenylacetylchlorid (9,4 g, 44 mMol) in Tetrahydrofuran (20 ml) hinzu. Nach 20 Minuten erwärmt man auf Umgebungstemperatur. Nach 2 Stunden verdünnt man das Reaktionsgemisch mit Diethylether und gibt eine gesättigte wässrige Natriumbicarbonatlösung hinzu. Man trennt die Schichten und extrahiert die organische Schicht mit einer gesättigten Ammoniumchloridlösung und dann Wasser. Man trocknet über MgSO₄, filtriert und dampft im Vakuum ein, unter Gewinnung eines Rückstands. Man chromatographiert den Rückstand an Kieselgel durch Elution nacheinander mit 5%igem Essigsäureethylester/Hexan, 10%igem Essigsäureethylester/Hexan und 15%igem Essigsäureethylester/Hexan. Man vereinigt die das Produkt enthaltenden Fraktionen, unter Gewinnung eines Rückstands. Man chromato-

graphiert erneut den Rückstand an Kieselgel durch nacheinander Elution mit 5%igem Essigsäureethylester/Hexan, 10%igem Essigsäureethylester/Hexan, 15%igem Essigsäureethylester/Hexan und 20%igem Essigsäureethylester/Hexan, unter Gewinnung eines Rückstands. Man kristallisiert aus Diethylether/Hexan um, unter Gewinnung von (S)-4-Benzyl-3-(3,4-dichlorphenyl)acetyl-2-oxazolidinon: Fp. 70,5-71,5°C. $R_f = 0,75$ (Kieselgel, 50%iger Essigsäureethylester/Hexan).

[0074] Alternativ vereinigt man (S)-Benzyl-2-oxazolidinon (25 g, 140 mMol) und Tetrahydrofuran (250 ml). Man gibt Triphenylmethan (30 mg) als einen Indikator hinzu. Man kühlt auf etwa -40°C . Man gibt n-Butyllithium (etwa 56 ml, 1M in Hexan, 140 mMol) hinzu, bis eine orange Farbe verbleibt. Nach 30 Minuten kühlt man in einem Trockeneis/Acetonbad eine Lösung von 3,4-Dichlorphenylethylacetylester, wie in Herstellung 3 erhalten, und gibt über eine Kanüle die vorstehend erhaltene Lösung von Lithio-(S)-benzyl-2-oxazolidinon hinzu. Wenn die Zugabe vollständig ist, erwärmt man auf Umgebungstemperatur. Nach 18 Stunden verteilt man das Reaktionsgemisch zwischen Diethylether und einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung. Man trennt die Schichten und trocknet die organische Schicht über MgSO_4 , filtriert und dampft im Vakuum ein, unter Gewinnung eines Rückstands. Man chromatographiert den Rückstand an Kieselgel durch nacheinander Elution mit 5%igem Essigsäureethylester/Hexan und 10%igem Essigsäureethylester/Hexan, unter Gewinnung von (S)-4-Benzyl-3-(3,4-dichlorphenyl)acetyl-2-oxazolidinon.

[0075] Man vereinigt (S)-4-Benzyl-3-(3,4-dichlorphenyl)acetyl-2-oxazolidinon (13,9 g, 38,2 mMol) und Tetrahydrofuran (140 ml). Man kühlt in einem Trockeneis/Acetonbad. Man gibt tropfenweise eine Lösung von Natriumbis(trimethylsilyl)amid (42 ml, 1,0 M in Tetrahydrofuran, 42 mMol) hinzu. Nach 30 Minuten gibt man Allyljodid (19 g, 114,5 mMol) hinzu und ersetzt dann das Bad gegen ein Trockeneis/Tetrachlorkohlenstoffbad. Nach 1 Stunde Reaktion verteilt man das Reaktionsgemisch zwischen einer gesättigten wässrigen Ammoniumchloridlösung und Diethylether. Man trennt die Schicht, trocknet die organische Schicht über MgSO_4 , filtriert und dampft im Vakuum ein, unter Gewinnung eines Rückstands. Man chromatographiert den Rückstand an Kieselgel durch Elution mit 5%igem Essigsäureethylester/Hexan, unter Gewinnung von (S)-4-Benzyl-3-(2-(3,4-dichlorphenyl)pent-4-enoyl)-2-oxazolidinon: $R_f = 0,50$ (Kieselgel, 20%iger Essigsäureethylester/Hexan).

[0076] Man vereinigt (S)-4-Benzyl-3-(2-(3,4-dichlorphenyl)pent-4-enoyl)-2-oxazolidinon (13,7 g, 34,0 Mol), Tetrahydrofuran (300 ml) und Wasser (60 ml). Man kühlt in einem Eisbad. Man gibt Lithiumhydroxidhydrat (1,7 g, 71,0 mMol) und eine wässrige Lösung von Wasserstoffperoxid (12 ml, 30%, 140 mMol) hinzu. Nach 2 Stunden stoppt man durch die Zugabe einer wässrigen 10%igen Natriumthiosulfatlösung (100 ml). Man gibt eine wässrige 1M Natriumhydroxidlösung hinzu und extrahiert zweimal mit Diethylether. Man kühlt die wässrige Schicht in einem Eisbad, säuert mit einer wässrigen konzentrierten Salzsäurelösung (etwa 20 ml) an und extrahiert zweimal mit Dichlormethan. Man vereinigt die organischen Schichten, trocknet über MgSO_4 , filtriert und dampft im Vakuum ein, unter Gewinnung von (S)-2-(3,4-Dichlorphenyl)pent-4-ensäure.

[0077] Man vereinigt (S)-2-(3,4-Dichlorphenyl)pent-4-ensäure (6,55 g, 26,7 mMol), Dichlormethan (10 ml) und Dimethylformamid (2 Tropfen). Man gibt eine Lösung von Oxalylchlorid (16 ml, 2M, 32 mMol) in Dichlormethan hinzu. Nach 2 Stunden dampft man im Vakuum ein, unter Gewinnung von (S)-2-(3,4-Dichlorphenyl)pent-4-enoylchlorid. Man vereinigt mit Toluol (20 ml) und gibt langsam, unter heftigem Rühren, zu einer gekühlten wässrigen Lösung (Eisbad) von Methylamin (4 ml, 40%), unter Halten der Temperatur des Reaktionsgemisches bei weniger als 10°C . Wenn die Zugabe vollständig ist, gibt man Toluol (40 ml) hinzu. Nach 1 Stunde verteilt man das Reaktionsgemisch zwischen Wasser und Dichlormethan. Man trennt die Schichten, extrahiert die organische Schicht mit einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung, trocknet über MgSO_4 , filtriert und dampft im Vakuum ein, unter Gewinnung eines Rückstands. Man chromatographiert den Rückstand an Kieselgel durch nacheinander Elution mit 10%igem Essigsäureethylester/Hexan, 20%igem Essigsäureethylester/Hexan und 30%igem Essigsäureethylester/Hexan, unter Gewinnung von (S)-2-(3,4-Dichlorphenyl)pent-4-ensäure-N-methylamid: $R_f = 0,50$ (Kieselgel, 50%iger Essigsäureethylester/Hexan).

[0078] Man kühlt eine Lösung von Lithiumaluminiumhydrid (42,6 ml, 1,0 M in Tetrahydrofuran, 42,6 mMol) auf etwa -10°C . Man gibt tropfenweise eine Lösung von Schwefelsäure (2,1 g) in Tetrahydrofuran (5 ml), unter Halten der Temperatur des Reaktionsgemisches bei weniger als 0°C , hinzu. Nach 20 Minuten erwärmt man auf Umgebungstemperatur. Man gibt eine Lösung von (S)-2-(3,4-Dichlorphenyl)pent-4-ensäure-N-methylamid (4,8 g, 18,8 mMol) und Tetrahydrofuran (25 ml) hinzu. Nachdem die Zugabe vollständig ist, erhitzt man das Reaktionsgemisch auf etwa 35°C . Nach 15 Stunden kühlt man in einem Eisbad, stoppt vorsichtig durch die Zugabe von Wasser (5 ml) und Tetrahydrofuran (5 ml). Man gibt Tetrahydrofuran (60 ml) hinzu und filtriert und dampft das Filtrat im Vakuum ein, unter Gewinnung eines Rückstands. Man vereinigt den Rückstand und Dichlormethan, extrahiert mit Wasser, trocknet über MgSO_4 , filtriert und dampft im Vakuum ein, unter Gewinnung von eines Rückstands. Man chromatographiert den Rückstand an Kieselgel durch nacheinander Eluieren mit

1% Methanol/Dichlormethan, 2% Methanol/Dichlormethan, 3% Methanol/Dichlormethan und 4% Methanol/Dichlormethan, unter Gewinnung von (S)-N-Methyl-(2-(3,4-dichlorphenyl)pent-4-enyl)amin: $R_f = 0,54$ (Kieselgel, 9:1:0,1 Dichlormethan/Methanol/konzentriertes wässriges Ammoniak).

[0079] Man vereinigt 2-Methoxy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoylchlorid (3,97 g, 16,5 mMol) und Natriumbicarbonat (5,33 g, 63,5 mMol) in Aceton (100 ml). Man gibt eine Lösung von (S)-N-Methyl-(2-(3,4-dichlorphenyl)pent-4-enyl)amin (3,1 g, 12,7 mMol) in Aceton (40 ml)/Wasser (40 ml) hinzu. Man kühlt in einem Eisbad unter heftigem Rühren. Nach 18 Stunden filtriert man, spült mit Essigsäureethylester (250 ml). Man trennt das Filtrat in Schichten und extrahiert die organische Schicht mit einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung. Man trocknet die organische Schicht über $MgSO_4$, filtriert und dampft im Vakuum ein, unter Gewinnung eines Rückstands. Man chromatographiert den Rückstand an Kieselgel durch Elution mit Essigsäureethylester, unter Gewinnung von (S)-N-Methyl-N-(2-(3,4-dichlorphenyl)pent-4-enyl)-2-methoxy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzamid: $R_f = 0,43$ (Kieselgel, 6% Methanol/Dichlormethan).

[0080] Man vereinigt (S)-N-Methyl-N-(2-(3,4-dichlorphenyl)-pent-4-enyl)-2-methoxy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzamid (5,12 g, 11,5 mMol), Aceton/t-Butanol/Wasser (2:1:1, 120 ml) und eine Lösung von N-Methylmorpholin-N-oxid (3,3 g, 50% in Wasser). Man gibt eine Lösung von Osmiumtetroxid (4,4 g, 4% in Wasser, 13,8 mMol) hinzu. Nach 2 Stunden dampft man im Vakuum ein, um das meiste Aceton zu entfernen und verteilt das verdampfte Reaktionsgemisch zwischen Dichlormethan und einer wässrigen 10%igen Natriumthiosulfatlösung. Man trennt die Schichten, extrahiert die organische Schicht mit Salzlösung, trocknet über $MgSO_4$, filtriert und dampft im Vakuum ein, unter Gewinnung eines Rückstands. Man vereinigt den Rückstand und Tetrahydrofuran/Wasser (4:1, 150 ml). Man gibt Natriummetaperjodat (2,95 g, 13,8 mMol) hinzu. Nach 1,5 Stunden filtriert man das Reaktionsgemisch, spült die Feststoffe mit Tetrahydrofuran und dampft das Filtrat ein, um das meiste Tetrahydrofuran zu entfernen. Man verdünnt das eingedampfte Reaktionsgemisch mit Dichlormethan. Man extrahiert mit Wasser, trocknet über $MgSO_4$, filtriert und dampft im Vakuum ein, unter Gewinnung eines Rückstands. Man chromatographiert den Rückstand an Kieselgel durch nacheinander Elution mit 1%igem Methanol/Dichlormethan, 2%igem Methanol/Dichlormethan und 3%igem Methanol/Dichlormethan, unter Gewinnung der Titelverbindung: $R_f = 0,20$ (Kieselgel, 6%iges Methanol/Dichlormethan).

HERSTELLUNG 5

4-Phenyl-4-((4-carboethoxymethylpiperazin-1-yl)carboxamido)-piperidinhydrojodidsalz

[0081] Man vereinigt 4-Phenylpiperidin-4-carbonsäure-p-toluolsulfonsäure (97,5 g, 0,258 Mol), N,N-Diisopropylethylamin (55 ml, 0,316 Mol) und Dimethylformamid (900 ml). Man gibt tropfenweise eine Lösung von Di-t-butylidicarbonat (65,0 g, 0,30 Mol) in Dimethylformamid (300 ml) hinzu. Nach 20 Stunden verdünnt man das Reaktionsgemisch mit Diethylether und extrahiert dreimal mit Wasser und dann mit Salzlösung. Man trocknet die organische Schicht über $MgSO_4$, filtriert, spült das $MgSO_4$ mit Dichlormethan. Eindampfen im Vakuum ergibt 1-t-Butoxycarbonyl-4-phenyl-piperidin-4-carbonsäure.

[0082] Man vereinigt 1-t-Butoxycarbonyl-4-phenyl-piperidin-4-carbonsäure (27,0 g, 88,5 mMol), N,N-Diisopropylethylamin (34 ml, 0,195 Mol), 4-Carboethoxymethylpiperazin (5,6 g) und 1-Hydroxybenzotriazolhydrat (13,2 g, 98 mMol) in Dichlormethan (400 ml). Man gibt 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (18,7 g, 87,5 mMol) hinzu. Nach 20 Stunden verdünnt man das Reaktionsgemisch mit Dichlormethan und extrahiert zweimal mit Wasser. Man trocknet die organische Schicht über $MgSO_4$, filtriert und dampft im Vakuum ein, unter Gewinnung eines Rückstands. Man chromatographiert den Rückstand an Kieselgel, durch nacheinander Elution mit 20%igem Essigsäureethylester/Hexan, Essigsäureethylester, 94:6 Dichlormethan/Methanol und dann 90:10 Dichlormethan/Methanol, unter Gewinnung von 1-t-Butoxycarbonyl-4-phenyl-4-((4-carboethoxymethylpiperazin-1-yl))carboxamido)-piperidin.

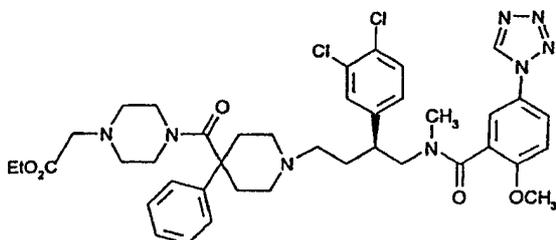
[0083] Man vereinigt 1-t-Butoxycarbonyl-4-phenyl-4-((4-carboethoxymethylpiperazin-1-yl))carboxamido)-piperidin (26,0 g, 56,7 mMol) und Dichlormethan (40 ml). Man gibt Jodwasserstoffsäure (Gas, 2,8 g) hinzu. Nach 3 Stunden verdampft man im Vakuum, unter Gewinnung nach Trocknen der Titelverbindung.

[0084] Alternativ vereinigt man 1-t-Butoxycarbonyl-4-phenyl-4-((4-carboethoxymethylpiperazin-1-yl))carboxamido)-piperidin (10,0 g, 21,8 mMol) und Ethanol (700 ml). Man gibt eine wässrige Lösung von Jodwasserstoffsäure (57%, 6,1 ml, 45,75 mMol) hinzu. Nach 2 Stunden erhitzt man unter Rückfluss. Nach 19 Stunden kühlt man auf Umgebungstemperatur und verdünnt das Reaktionsgemisch mit Diethylether (300 ml), um einen Feststoff zu erhalten. Man kühlt in einem Eisbad. Nach 1 Stunde sammelt man den Feststoff durch Filtration, spült mit Diethylether und trocknet, unter Gewinnung der Titelverbindung. Elementaranalyse berechnet für

$C_{20}H_{29}N_3O_3 \cdot 2 HI$: C 39,04; H 5,08; N 6,83. Gefunden: C 39,14; H 5,38; N 6,88.

BEISPIEL 1

(S)-N-Methyl-N-(4-(4-phenyl-4-((4-carboethoxymethylpiperazin-1-yl)carboxamido)piperidin-1-yl)-2-(3,4-dichlorphenyl)butyl)-2-methoxy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzamid



1.1 Synthese von

(S)-N-Methyl-N-(4-(4-phenyl-4-((4-carboethoxymethylpiperazin-1-yl)carboxamido)piperidin-1-yl)-2-(3,4-dichlorphenyl)butyl)-2-methoxy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzamid

[0085] Man vereinigt (S)-N-Methyl-N-(2-(3,4-dichlorphenyl)-4-oxobutyl)-2-methoxy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzamid (0,40 g, 0,89 mMol) und 4-Phenyl-4-((4-carboethoxymethylpiperazin-1-yl)carboxamido)piperidinhydrojodidsalz (0,60 g, 0,98 mMol) und 3Å. Molekularsiebe (etwa 5 g) in Methanol (30 ml). Nach 25 Stunden gibt man eine Lösung von Natriumcyanoborhydrid (0,90 ml, 1M in Tetrahydrofuran, 0,9 mMol) hinzu. Nach 18 Stunden filtriert man das Reaktionsgemisch und dampft das Filtrat im Vakuum ein, unter Gewinnung eines Rückstands. Man chromatographiert den Rückstand an Kieselgel durch nacheinander Elution mit 1,0%igem Methanol/Dichlormethan, 2%igem Methanol/Dichlormethan und 3%igem Methanol/Dichlormethan, unter Gewinnung der Titelverbindung: $R_f = 0,30$ (Kieselgel, 6%iges Methanol/Dichlormethan).

1.2 Synthese von

(S)-N-Methyl-N-(4-(4-phenyl-4-((4-carboethoxymethylpiperazin-1-yl)carboxamido)piperidin-1-yl)-2-(3,4-dichlorphenyl)butyl)-2-methoxy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzamidhydrochloridsalz

[0086] Man vereinigt (S)-N-Methyl-N-(4-(4-phenyl-4-((4-carboethoxymethylpiperazin-1-yl)carboxamido)piperidin-1-yl)-2-(3,4-dichlorphenyl)butyl)-2-methoxy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzamid (0,33 g, 0,42 mMol) in Dichlormethan (10 ml). Man spült mit Chlorwasserstoffsäure (Gas). Nach 5 Minuten dampft man das Reaktionsgemisch im Vakuum ein, unter Gewinnung eines Rückstands. Man verreibt den Rückstand mit Diethylether, unter Gewinnung nach Rühren eines Feststoffs. Man sammelt den Feststoff durch Filtration, unter Gewinnung nach Trocknen der Titelverbindung.

HERSTELLUNG 6

Synthese von (S)-N-Methyl-N-(2-(4-fluorphenyl)-4-oxobutyl)-2-methoxy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzamid

[0087] Man vereinigt (S)-4-Benzyl-2-oxazolidinon (22,9 g, 129 mMol) und Tetrahydrofuran (120 ml). Man kühlt in einem Trockeneis/Acetonbad. Man gibt tropfenweise eine Lösung von n-Butyllithium (52 ml, 2,5M, 130 mMol) hinzu. Nach 15 Minuten gibt man langsam eine Lösung von 4-Fluorphenylacetylchlorid (22,3 g, 129 mMol) in Tetrahydrofuran (50 ml) hinzu. Man erwärmt auf Umgebungstemperatur. Nach 2 Stunden stoppt man das Reaktionsgemisch durch die Zugabe einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung. Man trennt die Schichten und extrahiert die wässrige Schicht mit Diethylether. Man vereinigt die organischen Schichten, trocknet über Na_2SO_4 , filtriert und dampft im Vakuum ein, unter Gewinnung eines Rückstands. Man chromatographiert den Rückstand an Kieselgel durch Elution mit 15%igem Essigsäureethylester/Hexan. Man vereinigt die das Produkt enthaltenden Fraktionen, dampft ein und kristallisiert aus Diethylether/Hexan um, unter Gewinnung von (S)-4-Benzyl-3-(4-fluorphenyl)acetyl-2-oxazolidinon.

[0088] Alternativ vereinigt man (S)-Benzyl-2-oxazolidinon (55,4 g, 313 mMol) und Tetrahydrofuran (550 ml). Man kühlt in einem Trockeneis/Acetonbad. Man gibt n-Butyllithium (125 ml, 1M in Hexan, 312 mMol) hinzu. Nach 30 Minuten gibt man tropfenweise 4-Fluorphenylacetylchlorid (56,7 g, 328 mMol) hinzu. Nach 30 Minuten erwärmt man auf Umgebungstemperatur, man gibt eine gesättigte wässrige Natriumbicarbonatlösung hinzu und rührt. Nach 45 Minuten trennt man die Schichten und extrahiert die wässrige Schicht dreimal mit Essig-

säureethylester, man vereinigt die organischen Schichten, extrahiert mit Salzlösung, trocknet über MgSO_4 , filtriert und dampft im Vakuum ein, unter Gewinnung eines viskosen Öls. Man rührt das viskose Öl unter Vakuum, um das restliche Lösungsmittel zu entfernen und verreibt mit Isopropanol, unter Gewinnung eines Feststoffs. Man sammelt den Feststoff durch Filtration und spült mit Isopropanol, unter Gewinnung nach Trocknen von (S)-4-Benzyl-3-(4-fluorphenyl)acetyl-2-oxazolidinon.

[0089] Man vereinigt (S)-4-Benzyl-3-(4-fluorphenyl)acetyl-2-oxazolidinon (14,28 g, 45,6 mMol) und Tetrahydrofuran (150 ml). Man kühlt in einem Trockeneis/Acetonbad. Man gibt tropfenweise eine Lösung von Natriumbis(trimethylsilyl)amid (50 ml, 1,0M in Tetrahydrofuran, 50 mMol) hinzu. Nach 25 Minuten gibt man Allyljodid (13 ml, 142,2 mMol) hinzu und ersetzt dann das Bad mit einem Trockeneis/Tetrachlorkohlenstoffbad. Nach 1 Stunde stoppt man die Reaktion durch die Zugabe einer gesättigten wässrigen Ammoniumchloridlösung, extrahiert mit Diethylether und trennt die Schichten. Man trocknet die organische Schicht über Na_2SO_4 , filtriert und dampft im Vakuum ein, unter Gewinnung eines Rückstands. Man chromatographiert den Rückstand an Kieselgel durch Elution mit 1/6 Essigsäureethylester/Hexan. Man vereinigt die das Produkt enthaltenden Fraktionen, dampft ein und kristallisiert aus Chloroform/Hexan um, unter Gewinnung von (S)-4-Benzyl-3-(2-(4-fluorphenyl)pent-4-enyl)-2-oxazolidinon: Fp. 103-104°C. $R_f = 0,57$ (Kieselgel, 20% Essigsäureethylester/Hexan).

[0090] Alternativ vereinigt man (S)-4-Benzyl-3-(4-fluorphenyl)acetyl-2-oxazolidinon (43,08 g, 426 mMol) und Tetrahydrofuran (450 ml). Man kühlt in einem Trockeneis/Acetonbad. Man gibt tropfenweise eine Lösung von Natriumbis(trimethylsilyl)amid (153,0 ml, 1M in Tetrahydrofuran, 137,5 mMol) hinzu. Nach 40 Minuten gibt man eine Lösung von Allyljodid (39,0 ml, 426 mMol) hinzu und ersetzt das Bad mit einem Trockeneis/Tetrachlorkohlenstoffbad. Nach 1,5 Stunden stoppt man die Reaktion durch die Zugabe einer gesättigten wässrigen Lösung von Ammoniumchlorid, man gibt Diethylether (200 ml) hinzu und rührt. Nach etwa 30 Minuten trennt man die Schichten und extrahiert die wässrige Schicht zweimal mit Diethylether. Man trocknet die vereinigten organischen Schichten über MgSO_4 , filtriert und dampft im Vakuum ein, unter Gewinnung eines Rückstands. Man trocknet den Rückstand in einem Vakuum, man löst in Essigsäureethylester (etwa 400 ml) und extrahiert mit einer gesättigten wässrigen Natriumthiosulfatlösung. Man trocknet die organische Schicht über MgSO_4 , filtriert und dampft im Vakuum ein, unter Gewinnung eines Rückstands. Man chromatographiert den Rückstand an Kieselgel durch Elution mit 13%igem Essigsäureethylester/Hexan, unter Gewinnung von (S)-4-Benzyl-3-(2-(4-fluorphenyl)pent-4-enyl)-2-oxazolidinon.

[0091] Man vereinigt (S)-4-Benzyl-3-(2-(4-fluorphenyl)pent-4-enyl)-2-oxazolidinon (9,66 g, 27,34 Mol), Tetrahydrofuran (160 ml) und Wasser (40 ml). Man kühlt in einem Eisbad. Man gibt Lithiumhydroxidhydrat (2,52 g, 60 mMol) und eine wässrige Lösung von Wasserstoffperoxid (10 ml, 30%, 116 mMol) hinzu. Nach 3 Stunden verdünnt man das Reaktionsgemisch mit einer wässrigen 1M Natriumhydroxidlösung und extrahiert zweimal mit Diethylether. Man kühlt die wässrige Schicht in einem Eisbad, säuert mit einer wässrigen konzentrierten Salzsäurelösung (etwa 15 ml) an und extrahiert zweimal mit Dichlormethan. Man extrahiert die vereinigten organischen Schichten mit einer gesättigten wässrigen Natriumthiosulfatlösung, man trocknet über MgSO_4 , filtriert und dampft im Vakuum ein, unter Gewinnung von (S)-2-(4-Fluorphenyl)pent-4-ensäure.

[0092] Man vereinigt (S)-2-(4-Fluorphenyl)pent-4-ensäure (3,61 g, 18,6 mMol), Dichlormethan (20 ml) und Dimethylformamid (2 Tropfen). Man gibt Oxalylchlorid (1,94 ml, 22,3 mMol) hinzu. Nach 2 Stunden dampft man im Vakuum ein, unter Gewinnung von (S)-2-(4-Fluorphenyl)pent-4-enylchlorid. Man vereinigt mit Toluol (10 ml) und gibt langsam, unter heftigem Rühren, zu einer gekühlten wässrigen Lösung (Eisbad) von Methylamin (4 ml, 40%). Nach 1 Stunde verteilt man das Reaktionsgemisch zwischen Wasser und Dichlormethan. Man trennt die Schichten, extrahiert die organische Schicht mit einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung. Man trocknet die organische Schicht über MgSO_4 , filtriert und dampft im Vakuum ein, unter Gewinnung eines Rückstands. Man verreibt den Rückstand mit Hexan, unter Gewinnung eines Feststoffs. Man sammelt den Feststoff durch Filtration und trocknet, unter Gewinnung von (S)-2-(4-Fluorphenyl)pent-4-ensäure-N-methylamid: Fp. 104-105°C. $R_f = 0,42$ (Kieselgel, 50% Essigsäureethylester/Hexan).

[0093] Man vereinigt (S)-2-(4-Fluorphenyl)pent-4-ensäure-N-methylamid (3,1 g, 14,96 mMol) und Tetrahydrofuran (35 ml). Man kühlt in einem Eisbad, gibt eine Lösung von Lithiumaluminiumhydrid (35 ml, 1, 0M in Tetrahydrofuran, 35 mMol) hinzu. Nachdem die Zugabe vollständig ist, wird das Reaktionsgemisch unter Rückfluss erhitzt. Nach 2,5 Stunden kühlt man in einem Eisbad und stoppt vorsichtig mit Wasser (1,3 ml), einer wässrigen 15%igen Natriumhydroxidlösung (1,3 ml) und dann Wasser (4 ml). Man verdünnt das gestoppte Reaktionsgemisch mit Diethylether (75 ml), gibt MgSO_4 hinzu und rührt. Nach 1 Stunde filtriert man durch Celite und spült die Feststoffe mit Dichlormethan. Man dampft das Filtrat im Vakuum ein, unter Gewinnung von (S)-N-Methyl-(2-(4-fluorphenyl)pent-4-enyl)amin: $R_f = 0,47$ (Kieselgel, 18,5:1,5:0,2 Dichlormethan/Methanol/konzent-

riertes wässriges Ammoniak).

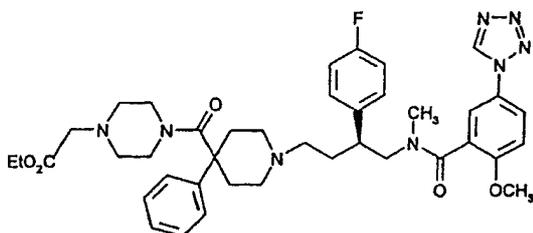
[0094] Man vereinigt (S)-N-Methyl-(2-(4-fluorphenyl)pent-4-enyl)amin (2,13 g, 11,0 mMol), Aceton (100 ml), Wasser (25 ml) und Natriumbicarbonat (2,98 g, 35,5 mMol). Man kühlt in einem Eisbad unter heftigem Rühren. Man gibt portionsweise 2-Methoxy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoylchlorid (2,82 g, 11,7 mMol) hinzu. Nachdem die Zugabe vollständig ist, erwärmt man auf Umgebungstemperatur. Nach 1,5 Stunden dampft man im Vakuum ein, um das meiste Aceton zu entfernen. Man extrahiert das eingedampfte Reaktionsgemisch mit Essigsäureethylester. Man extrahiert die organische Schicht mit einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung und dann Salzlösung. Man trocknet die organische Schicht über $MgSO_4$, filtriert und dampft im Vakuum ein, unter Gewinnung eines Rückstands. Man chromatographiert den Rückstand an Kieselgel durch Elution mit Essigsäureethylester, unter Gewinnung von (S)-N-Methyl-N-(2-(4-fluorphenyl)pent-4-enyl)-2-methoxy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzamid: $R_f = 0,50$ (Kieselgel, Essigsäureethylester).

[0095] Alternativ vereinigt man (S)-N-Methyl-2-(4-fluorphenyl)pent-4-enyl)amin (2,25 g, 11 mMol), Tetrahydrofuran (20 ml), Wasser (5 ml) und Natriumbicarbonat (1,23 g, 11,6 mMol). Man gibt portionsweise 2-Methoxy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoylchlorid (2,78 g, 11,6 mMol) hinzu. Nach 4 Stunden dampft man im Vakuum ein, unter Entfernung des meisten Tetrahydrofurans. Man trennt die Schichten, extrahiert die wässrige Schicht viermal mit Dichlormethan. Man vereinigt die organischen Schichten und extrahiert mit einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung. Man trocknet die organische Schicht über Na_2SO_4 , filtriert und dampft im Vakuum ein, unter Gewinnung eines Rückstands. Man chromatographiert den Rückstand an Kieselgel durch Elution mit Essigsäureethylester, unter Gewinnung von (S)-N-Methyl-N-(2-(4-fluorphenyl)pent-4-enyl)-2-methoxy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzamid.

[0096] Man vereinigt (S)-N-Methyl-N-(2-(4-fluorphenyl)pent-4-enyl)-2-methoxy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzamid (4,46 g, 11,3 mMol), Aceton/t-Butanol/Wasser (2:1:1, 64 ml) und eine Lösung von N-Methylmorpholin-N-oxid (3,0 ml, 50% in Wasser, 14,5 mMol). Man gibt eine Lösung von Osmiumtetroxid (3,0 ml, 4% in Wasser, 14,5 mMol) hinzu. Nach 3 Stunden dampft man im Vakuum ein, um das meiste Aceton zu entfernen und verteilt das eingedampfte Reaktionsgemisch zwischen Dichlormethan und einer wässrigen 10%igen Natriumthiosulfatlösung. Man trennt die Schicht, trocknet die organische Schicht über $MgSO_4$, filtriert und dampft im Vakuum ein, unter Gewinnung eines Rückstands. Man vereinigt den Rückstand, Tetrahydrofuran (80 ml) und Wasser (20 ml). Man gibt Natriummetaperjodat (3,63 g) hinzu. Nach 1,5 Stunden filtriert man das Reaktionsgemisch, spült die Feststoffe mit Dichlormethan und dampft das Filtrat ein, unter Gewinnung eines Rückstands. Man chromatographiert den Rückstand an Kieselgel durch Elution mit Essigsäureethylester, unter Gewinnung der Titelverbindung: $R_f = 0,22$ (Kieselgel, Essigsäureethylester).

BEISPIEL 2

(S)-N-Methyl-N-(4-(4-phenyl-4-((4-carboethoxymethyl)piperazin-1-yl)carboxamido)piperidin-1-yl)-2-(4-fluorphenyl)butyl)-2-methoxy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzamid



2.1 Synthese von

(S)-N-Methyl-N-(4-(4-phenyl-4-((4-carboethoxymethyl)piperazin-1-yl)carboxamido)piperidin-1-yl)-2-(4-fluorphenyl)butyl)-2-methoxy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzamid

[0097] Man arbeitet nach dem Verfahren von Beispiel 1.1, unter Verwendung von (S)-N-Methyl-N-(2-(3,4-dichlorphenyl)-4-oxobutyl)-2-methoxy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzamid und 4-Phenyl-4-((4-carboethoxymethyl)piperazin-1-yl)carboxamido)piperidinhydrojodidsalz, unter Gewinnung der Titelverbindung.

Synthese von (S)-N-Methyl-N-(2-phenyl-4-oxobutyl)-2-methoxy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzamid

[0098] Man vereinigt (S)-4-Benzyl-2-oxazolidinon (22,9 g, 129 mMol) und Tetrahydrofuran (120 ml). Man kühlt in einem Trockeneis/Acetonbad. Man gibt tropfenweise eine Lösung von n-Butyllithium (52 ml, 2,5M, 130 mMol) hinzu. Nach 15 Minuten gibt man langsam eine Lösung von Phenylacetylchlorid (20 g, 129,4 mMol) in Tetrahydrofuran (50 ml) hinzu. Nach 20 Minuten erwärmt man auf Umgebungstemperatur. Nach 2 Stunden stoppt man das Reaktionsgemisch durch die Zugabe einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung. Man trennt die Schichten und extrahiert die wässrige Schicht mit Diethylether. Man vereinigt die organischen Schichten, trocknet über Na_2SO_4 , filtriert und dampft im Vakuum ein, unter Gewinnung eines Rückstands. Man chromatographiert den Rückstand an Kieselgel durch Elution mit 15%igem Essigsäureethylester/Hexan. Man vereinigt die das Produkt enthaltenden Fraktionen, dampft ein und kristallisiert aus Diethylether/Hexan um, unter Gewinnung von (S)-4-Benzyl-3-phenylacetyl-2-oxazolidinon.

[0099] Man vereinigt (S)-4-Benzyl-3-phenylacetyl-2-oxazolidinon (14,13 g, 47,9 mMol) und Tetrahydrofuran (150 ml). Man kühlt in einem Trockeneis/Acetonbad. Man gibt tropfenweise eine Lösung von Natriumbis(trimethylsilyl)amid (52,6 ml, 1,0 M in Tetrahydrofuran, 52,6 mMol) hinzu. Nach 25 Minuten gibt man Allyljodid (13,12 ml, 143,5 mMol) hinzu und ersetzt dann das Bad mit einem Trockeneis/Tetrachlorkohlenstoffbad. Nach 1 Stunde stoppt man die Reaktion durch die Zugabe einer gesättigten wässrigen Ammoniumchloridlösung, extrahiert mit Diethylether und trennt die Schichten. Man trocknet die organische Schicht über Na_2SO_4 , filtriert und dampft im Vakuum ein, unter Gewinnung eines Rückstands. Man chromatographiert den Rückstand an Kieselgel durch Elution mit 15% Essigsäureethylester/Hexan. Man vereinigt die das Produkt enthaltenden Fraktionen, dampft ein und kristallisiert aus Chloroform/Hexan um, unter Gewinnung von (S)-4-Benzyl-3-(2-phenylpent-4-enoyl)-2-oxazolidinon: $R_f = 0,40$ (Kieselgel, 15% Essigsäureethylester/Hexan).

[0100] Alternativ vereinigt man (S)-4-Benzyl-3-phenylacetyl-2-oxazolidinon (8,0 g, 27 mMol) und Tetrahydrofuran (50 ml). Man kühlt in einem Trockeneis/Acetonbad. Man gibt tropfenweise eine Lösung von Natriumbis(trimethylsilyl)amid (30 ml, 1,0 M in Tetrahydrofuran, 30 mMol) hinzu. Nach 30 Minuten gibt man Allyljodid (9,1 g, 54 mMol) hinzu und ersetzt dann das Bad mit einem Trockeneis/Tetrachlorkohlenstoffbad. Nach 1,5 Stunden stoppt man die Reaktion durch die Zugabe einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung, extrahiert mit Diethylether und trennt die Schichten. Man extrahiert die wässrige Schicht dreimal mit Diethylether. Man vereinigt die organischen Schichten, extrahiert mit einer wässrigen 1M Salzgäurelösung, einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung, trocknet die organische Schicht über Na_2SO_4 , filtriert und dampft im Vakuum ein, unter Gewinnung eines Rückstands. Man löst in Essigsäureethylester, extrahiert mit einer gesättigten wässrigen Natriumthiosulfatlösung, trocknet über Na_2SO_4 , filtriert und dampft im Vakuum ein, unter Gewinnung eines Rückstands. Man chromatographiert den Rückstand an Kieselgel durch Elution mit 10%igem Essigsäureethylester/Hexan. Man vereinigt die das Produkt enthaltenden Fraktionen, dampft ein und kristallisiert aus Chloroform/Hexan um, unter Gewinnung von (S)-4-Benzyl-3-(2-phenylpent-4-enoyl)-2-oxazolidinon.

[0101] Man vereinigt (S)-4-Benzyl-3-(2-phenylpent-4-enoyl)-2-oxazolidinon (3,35 g, 10 Mol), Tetrahydrofuran (80 ml) und Wasser (20 ml). Man kühlt in einem Eisbad. Man gibt Lithiumhydroxidhydrat (0,84 g, 20 mMol) und eine wässrige Lösung von Wasserstoffperoxid (4 ml, 30%, 46,4 mMol) hinzu. Nach 3 Stunden konzentriert man das Reaktionsgemisch auf etwa ein halbes Volumen, verdünnt das aufkonzentrierte Reaktionsgemisch mit einer wässrigen 1M Natriumhydroxidlösung und extrahiert zweimal mit Diethylether. Man kühlt die wässrige Schicht in einem Eisbad, säuert mit einer wässrigen 3M Salzsäurelösung an und extrahiert zweimal mit Dichlormethan. Man extrahiert die vereinigten organischen Schichten mit einer gesättigten wässrigen Natriumthiosulfatlösung, trocknet über MgSO_4 , filtriert und dampft im Vakuum ein, unter Gewinnung von (S)-2-Phenylpent-4-ensäure: $R_f = 0,48$ (Kieselgel, 5% Methanol/Dichlormethan).

[0102] Man vereinigt (S)-2-Phenylpent-4-ensäure (1,53 g, 8,7 mMol), Dichlormethan (10 ml) und Dimethylformamid (1 Tropfen). Man gibt Oxalylchlorid (1 ml, 11,46 mMol) hinzu. Nach 2 Stunden dampft man im Vakuum ein, unter Gewinnung von (S)-2-Phenylpent-4-enoylchlorid. Man vereinigt mit Toluol (10 ml) und versetzt, unter heftigem Rühren, mit einer gekühlten wässrigen Lösung (Eisbad) von Methylamin- (2 ml, 40%). Nach 1 Stunde wird das Reaktionsgemisch zwischen Wasser und Dichlormethan verteilt. Man trennt die Schichten, trocknet die organische über MgSO_4 , filtriert und dampft im Vakuum ein, unter Gewinnung eines Rückstands. Man verreibt den Rückstand mit Hexan, unter Gewinnung eines Feststoffs. Man sammelt den Feststoff durch Filtration und trocknet, unter Gewinnung von (S)-2-Phenylpent-4-ensäure-N-methylamid: Fp. 97-99°C. $R_f = 0,53$ (Kieselgel, 50% Essigsäureethylester/Hexan).

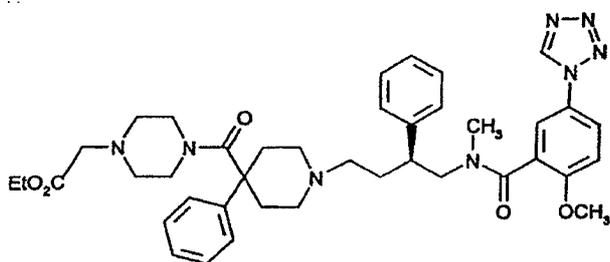
[0103] Man vereinigt (S)-2-Phenylpent-4-ensäure-N-methylamid (1,35 g, 7,13 mMol) und Tetrahydrofuran (20 ml). Man kühlt in einem Eisbad, gibt eine Lösung von Lithiumaluminiumhydrid (17 ml, 1,0M in Tetrahydrofuran, 17 mMol) hinzu. Nachdem die Zugabe vollständig ist, wird das Reaktionsgemisch unter Rückfluss erhitzt. Nach 24 Stunden kühlt man in einem Eisbad und stoppt vorsichtig mit Wasser (0,6 ml), einer wässrigen 15%igen Natriumhydroxidlösung (0,6 ml) und dann Wasser (2 ml). Man verdünnt das gestoppte Reaktionsgemisch mit Diethylether (50 ml), gibt MgSO_4 hinzu und rührt. Nach 2 Stunden filtriert man durch Celite und spült die Feststoffe mit Dichlormethan. Man trocknet das Filtrat mit MgSO_4 , dampft im Vakuum ein, unter Gewinnung von (S)-N-Methyl-(2-phenylpent-4-enyl)amin: $R_f = 0,51$ (Kieselgel, 18:2:0,2 Dichlormethan/Methanol/konzentriertes wässriges Ammoniak).

[0104] Man vereinigt (S)-N-Methyl-(2-phenylpent-4-enyl)amin (1,93 g, 11,0 mMol), Aceton/Wasser (4:1, 125 ml) und Natriumbicarbonat (3,0 g, 35,5 mMol). Man kühlt in einem Eisbad unter heftigem Rühren. Man gibt portionsweise 2-Methoxy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoylchlorid (2,86 g, 11,8 mMol) hinzu. Nachdem die Zugabe vollständig ist, erwärmt man auf Umgebungstemperatur. Nach 1,5 Stunden dampft man im Vakuum ein, um das meiste Aceton zu entfernen. Man extrahiert das eingedampfte Reaktionsgemisch mit Essigsäureethylester. Man extrahiert die organische Schicht mit einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung und dann Salzlösung. Man trocknet die organische Schicht über MgSO_4 , filtriert und dampft im Vakuum ein, unter Gewinnung eines Rückstands. Man chromatographiert den Rückstand an Kieselgel durch Elution mit Essigsäureethylester, unter Gewinnung von (S)-N-Methyl-N-(2-phenylpent-4-enyl)-2-methoxy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzamid: $R_f = 0,35$ (Kieselgel, Essigsäureethylester).

[0105] Man vereinigt (S)-N-Methyl-N-(2-phenylpent-4-enyl)-2-methoxy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzamid (3,13 g, 8,3 mMol), Aceton/t-Butanol/Wasser (2:1:1, 90 ml) und eine Lösung von N-Methylmorpholin-N-oxid (2,06 ml, 50% in Wasser, 9,95 mMol). Man gibt eine Lösung von Osmiumtetroxid (2,56 ml, 4% in Wasser, 0,5 mMol) hinzu. Nach 18 Stunden dampft man im Vakuum ein, um das meiste Aceton zu entfernen und extrahiert das eingedampfte Reaktionsgemisch mit Dichlormethan. Man extrahiert die organische Schicht mit einer wässrigen 10%igen Lösung von Natriumthiosulfat. Man trocknet die organische Schicht über MgSO_4 , filtriert und dampft im Vakuum ein, unter Gewinnung eines Rückstands: $R_f = 0,22$ (Kieselgel, 7% Methanol/Dichlormethan/0,1% konzentriertes wässriges Ammoniumhydroxid). Man vereinigt den Rückstand (3,6 g, 8,3 mMol) und Tetrahydrofuran/Wasser (90 ml, 4:1). Man gibt Natriummetaperjodat (2,13 g, 9,95 mMol) hinzu. Nach 1 Stunde filtriert man das Reaktionsgemisch, spült die Feststoffe mit Tetrahydrofuran und dampft das Filtrat ein, unter Gewinnung eines Rückstands. Man verdünnt den Rückstand mit Essigsäureethylester (150 ml), extrahiert mit Salzlösung, trocknet über MgSO_4 , filtriert und dampft im Vakuum ein, unter Gewinnung eines Rückstands. Man chromatographiert den Rückstand an Kieselgel durch Elution mit 5%igem Methanol/Dichlormethan/0,1%igem konzentriertem Ammoniumhydroxid, unter Gewinnung der Titelverbindung: $R_f = 0,33$ (Kieselgel, 7% Methanol/Dichlormethan/0,1% konzentriertes Ammoniumhydroxid). $[\alpha]_D^{20} = -13,7^\circ$ ($c = 0,59$, Chloroform).

BEISPIEL 3

(S)-N-Methyl-N-(4-(4-phenyl-4-((4-carboethoxymethylpiperazin-1-yl)carboxamido)piperidin-1-yl)-2-phenylbutyl)-2-methoxy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzamid



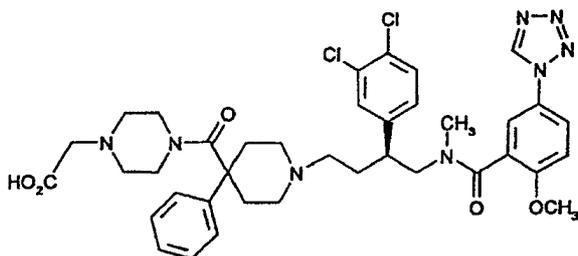
3.1 Synthese von

(S)-N-Methyl-N-(4-(4-phenyl-4-((4-carboethoxymethylpiperazin-1-yl)carboxamido)piperidin-1-yl)-2-phenylbutyl)-2-methoxy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzamid

[0106] Man arbeitet nach dem Verfahren von Beispiel 1.1, unter Verwendung von (S)-N-Methyl-N-(2-phenyl-4-oxobutyl)-2-methoxy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzamid und 4-Phenyl-4-((4-carboethoxymethylpiperazin-1-yl)carboxamido)piperidinhydrojodidsalz, unter Gewinnung der Titelverbindung.

BEISPIEL 4

(S)-N-Methyl-N-(4-(4-phenyl-4-((4-carboxymethylpiperazin-1-yl)carboxamido)piperidin-1-yl)-2-(3,4-dichlorphenyl)butyl)-2-methoxy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzamidhydrochloridsalz



4.1 Synthese von

(S)-N-Methyl-N-(4-(4-phenyl-4-((4-carboxymethylpiperazin-1-yl)carboxamido)piperidin-1-yl)-2-(3,4-dichlorphenyl)butyl)-2-methoxy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzamidhydrochloridsalz

[0107] Man vereinigt (S)-N-Methyl-N-(4-(4-phenyl-4-((4-carboethoxymethylpiperazin-1-yl)carboxamido)piperidin-1-yl)-2-(3,4-dichlorphenyl)butyl)-2-methoxy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzamid (0,29 g, 0,34 mMol) und Lithiumhydroxid (50 mg, 2,1 mMol) in Tetrahydrofuran/Wasser (10 ml/10 ml). Nach 2 Stunden dampft man im Vakuum ein, um das meiste Tetrahydrofuran zu entfernen. Man stellt den pH-Wert unter Verwendung einer 1M wässrigen Salzsäurelösung auf 6 ein. Man dampft das wässrige Reaktionsgemisch im Vakuum ein, unter Gewinnung eines Rückstands. Man vereinigt den Rückstand und Ethanol und dampft erneut im Vakuum ein, unter Gewinnung eines Rückstands, man versetzt mit einer kleinen Menge Wasser, rührt und dekantiert, unter Gewinnung eines Rückstands. Man vereinigt den Rückstand und eine 1M Salzsäurelösung und dampft im Vakuum ein und gibt dann Ethanol hinzu und dampft im Vakuum ein, unter Gewinnung nach Trocknen der Titelverbindung.

HERSTELLUNG 8

4-Phenyl-4-((4-carboethoxypiperidin-1-yl)carboxamido)piperidinhydrochloridsalz

[0108] Man vereinigt 4-Phenylpiperidin-4-carbonsäure-p-toluolsulfonsäure (97,5 g, 0,258 Mol), N,N-Diisopropylethylamin (55 ml, 0,316 Mol) und Dimethylformamid (900 ml). Man gibt tropfenweise eine Lösung von Di-t-butylidicarbonat (65,0 g, 0,30 Mol) in Dimethylformamid (300 ml) hinzu. Nach 20 Stunden verdünnt man das Reaktionsgemisch mit Diethylether und extrahiert dreimal mit Wasser und dann mit Salzlösung. Man trocknet die organische Schicht über MgSO₄, filtriert, spült das MgSO₄ mit Dichlormethan. Man dampft im Vakuum ein, unter Gewinnung von 1-t-Butoxycarbonyl-4-phenyl-piperidin-4-carbonsäure.

[0109] Man vereinigt 1-t-Butoxycarbonyl-4-phenyl-piperidin-4-carbonsäure (18,7 g, 97,5 mMol), N,N-Diisopropylethylamin (34,0 ml, 0,195 Mol) in Dichlormethan (400 ml). Man gibt 1-Hydroxybenzotriazolhydrat (13,2 g, 97,7 mMol) und Ethylisonipecotat-(4-carboethoxypiperidin) (14,0 g, 88,8 mMol) hinzu. Man gibt 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimidhydrochlorid hinzu. Nach 18 Stunden verdünnt man das Reaktionsgemisch mit Dichlormethan und extrahiert zweimal mit Wasser. Man trocknet die organische Schicht über MgSO₄, filtriert und dampft im Vakuum ein, unter Gewinnung von 1-t-Butoxycarbonyl-4-phenyl-4-((4-carboethoxymethylpiperidin-1-yl)carboxamido)-piperidin.

[0110] Man vereinigt 1-t-Butoxycarbonyl-4-phenyl-4-((4-carboethoxypiperidin-1-yl)carboxamido)-piperidin (25,0 g, 56,6 mMol) und Dichlormethan (200 ml). Man gibt eine Lösung von Chlorwasserstoffsäure in Dioxan (50 ml, 4M, 200 mMol) hinzu. Nach 3 Stunden gibt man Diethylether (400 ml) hinzu und filtriert, unter Gewinnung nach Trocknen der Titelverbindung.

[0111] Ebenfalls durch das Verfahren von Herstellung 8 werden hergestellt:

- 4-Phenyl-4-((3-carboethoxypiperidin-1-yl)carboxamido)piperidinhydrochloridsalz, unter Verwendung von Ethylnipecotat-(3-carboethoxypiperidin);
- 4-Phenyl-4-((2-carboethoxypiperidin-1-yl)carboxamido)piperidinhydrochloridsalz, unter Verwendung von Ethylpipercolinat-(2-carboethoxypiperidin);
- 4-Phenyl-4-((2-carbomethoxypiperidin-1-yl)carboxamido)piperidinhydrochloridsalz, unter Verwendung von DL-Prolinmethylesterhydrochlorid-(2-carbomethoxypyrrolidinhydrochlorid);

d) 4-Phenyl-4-((2-carboethoxymorpholin-4-yl)carboxamido)piperidinhydrochloridsalz, unter Verwendung von 2-Carboethoxymorpholin.

HERSTELLUNG 9

Synthese von 1-(t-Butyldimethylsilyloxy)-2-bromethan

[0112] Man vereinigt Imidazol (59,9 g, 880 mMol), t-Butyldimethylsilylchlorid (60,3 g, 400 mMol) und Dimethylformamid (300 ml). Man kühlt auf 0°C in einem Salz-Eis-Bad. Man gibt tropfenweise 2-Bromethanol (50,0 g, 400 mMol) in einer derartigen Geschwindigkeit hinzu, dass die Temperatur des Reaktionsgemisches nicht über 0°C steigt. Nach 2 Stunden erwärmt man auf Umgebungstemperatur. Nach 18 Stunden extrahiert man das Reaktionsgemisch dreimal mit Hexan. Man vereinigt die Hexanschichten und extrahiert dreimal mit einer gesättigten wässrigen Ammoniumchloridlösung, dreimal mit einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung und dann Salzlösung. Man trocknet die organische Schicht über Na₂SO₄, filtriert und dampft im Vakuum ein, unter Gewinnung der Titelverbindung.

HERSTELLUNG 10

Synthese von 1-(t-Butyldimethylsilyloxy)-2-jodethan

[0113] Man arbeitet nach dem Verfahren von Herstellung 9, unter Verwendung von 2-Jodethanol, unter Gewinnung der Titelverbindung.

HERSTELLUNG 11

Synthese von 1-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-2-bromethan

[0114] Man vereinigt 2-Bromethanol (14,2 ml, 200 mMol) und Dihydropyran (18,25 ml, 200 mMol) in Dichlormethan (20 ml). Man gibt Pyridinium-p-toluolsulfonsäure (5 g, 20 mMol) hinzu. Nach 2,5 Stunden verdünnt man das Reaktionsgemisch mit Diethylether und extrahiert mit Wasser, 1:1 Wasser/Salzlösung, Wasser und dann Salzlösung. Man trocknet die organische Schicht über MgSO₄, filtriert und dampft im Vakuum ein, unter Gewinnung eines Rückstands. Man destilliert den Rückstand, unter Gewinnung der Titelverbindung; Sdp. 80-90°C bei 15-20 mmHg.

HERSTELLUNG 12

Synthese von N-Methyl-N-(2-(3,4-dichlorphenyl)-4-hydroxybutyl)benzamid

12.1 Synthese von 2-(3,4-Dichlorphenyl)-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)butyronitril

[0115] Man vereinigt Natriumhydrid (1,2 g, 50 mMol) und Tetrahydrofuran (20 ml). Man gibt tropfenweise eine Lösung von 3,4-Dichlorphenylacetonitril (8,9 g, 47,8 mMol) in Tetrahydrofuran (50 ml) bei etwa 0°C hinzu. Wenn die Zugabe vollständig ist, lässt man auf Umgebungstemperatur erwärmen und rührt. Nach 2,5 Stunden kühlt man auf 0°C und gibt 1-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-2-bromethan (10,0 g, 47,9 mMol) hinzu. Man erwärmt auf Umgebungstemperatur. Nach 16 Stunden gießt man das Reaktionsgemisch in gesättigtes Ammoniumchlorid und extrahiert mit Diethylether. Man trennt die organische Schicht und extrahiert mit Wasser und Salzlösung. Man trocknet die organische Schicht über MgSO₄, filtriert und konzentriert im Vakuum auf, unter Gewinnung eines Rückstands. Man chromatographiert den Rückstand an Kieselgel durch nacheinander Elution mit 5%igem Essigsäureethylester/Hexan, 10%igem Essigsäureethylester/Hexan und 20%igem Essigsäureethylester in Hexan, unter Gewinnung der Titelverbindung.

12.2 Synthese von 2-(3,4-Dichlorphenyl)-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)butylamin

[0116] Man vereinigt 2-(3,4-Dichlorphenyl)-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)butyronitril (7 g) und Ethanol (20 ml) in einer Parr-Flasche. Man gibt Raney-Nickel (1 g) zu dem Reaktionsgemisch. Man gibt eine Lösung von konzentriertem Ammoniumhydroxid (3,5 ml) hinzu. Man hydriert auf einem Parr-Schüttler bei 50 psi. Nach 24 Stunden filtriert man durch eine Lage Celite und spült die Feststoffe mit Ethanol. Man konzentriert das Filtrat im Vakuum auf, unter Gewinnung eines Rückstands. Man chromatographiert den Rückstand im Vakuum an Kieselgel durch nacheinander Elution mit 50%igem Essigsäureethylester/Hexan und 10%igem Methanol/Dichlormethan, unter Gewinnung der Titelverbindung.

12.3 Synthese von N-(2-(3,4-Dichlorphenyl)-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)butyl)benzamid

[0117] Man vereinigt 2-(3,4-Dichlorphenyl)-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)butylamin (3,05 g, 9,6 mMol) und N-Methylmorpholin (2,2 ml, 20 mMol) in wasserfreiem Dichlormethan (25 ml). Man kühlt das Reaktionsgemisch auf 0°C mit einem Salz-Eis-Bad. Langsam gibt man Benzoylchlorid (1,2 ml, 10,3 mMol) hinzu. Nach 1 Stunde extrahiert man das Reaktionsgemisch mit einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung und dann Wasser. Man trocknet die organische Schicht über MgSO₄, filtriert und konzentriert im Vakuum auf, unter Gewinnung eines Rückstands. Man chromatographiert den Rückstand an Kieselgel durch nacheinander Elution mit 35%igem Essigsäureethylester/Hexan und dann mit 50%igem Essigsäureethylester/Hexan, unter Gewinnung der Titelverbindung.

12.4 Synthese von N-Methyl-N-(2-(3,4-dichlorphenyl)-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)butyl)benzamid

[0118] Man vereinigt N-(2-(3,4-Dichlorphenyl)-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)butyl)benzamid (3,84 g) und Tetrahydrofuran (20 ml). Man gibt Natriumhydrid (0,28 g, 11,5 mMol) hinzu und rührt, bis die Gasentwicklung aufhört. Man gibt Jodmethan (1,5 ml, 24,1 mMol) hinzu. Nach 6 Stunden verdünnt man das Reaktionsgemisch mit Diethylether und extrahiert mit einer gesättigten Ammoniumchloridlösung. Man trennt die organische Schicht und extrahiert mit Natriumbisulfidlösung, Wasser und Salzlösung. Man trocknet die organische Schicht über MgSO₄, filtriert und konzentriert im Vakuum auf, unter Gewinnung der Titelverbindung.

12.5 Synthese von N-Methyl-N-(2-(3,4-dichlorphenyl)-4-hydroxybutyl)benzamid

[0119] Man vereinigt N-Methyl-N-(2-(3,4-dichlorphenyl)-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)butyl)benzamid (3,7 g) und Methanol (30 ml). Man gibt p-Toluolsulfonsäurehydrat (0,73 g) hinzu und rührt. Nach 18 Stunden konzentriert man im Vakuum auf, unter Gewinnung eines Rückstands. Man vereinigt den Rückstand und Dichlormethan und extrahiert mit einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung und dann Wasser. Man trocknet die organische Schicht über MgSO₄, filtriert und konzentriert im Vakuum auf, unter Gewinnung eines Rückstands. Man chromatographiert den Rückstand an Kieselgel durch nacheinander Elution mit 50%igem Essigsäureethylester/Hexan und dann Essigsäureethylester, unter Gewinnung der Titelverbindung.

12.6 Synthese von N-Methyl-N-(2-(3,4-dichlorphenyl)-4-methansulfonylbutyl)benzamid

[0120] Man vereinigt N-Methyl-N-(2-(3,4-dichlorphenyl)-4-hydroxybutyl)benzamid (0,5 g), N,N-Diisopropylethylamin (0,3 ml, 1,7 mMol) und wasserfreies Dichlormethan (8 ml). Man kühlt das Reaktionsgemisch auf 0°C mit einem Eisbad. Langsam gibt man Methansulfonylchlorid (0,13 ml, 1,7 mMol) hinzu. Man erwärmt auf Umgebungstemperatur. Nach 18 Stunden stoppt man die Reaktion durch die Zugabe von Eis. Man trennt die organische Schicht und extrahiert 3-mal mit 1M Salzsäurelösung und 2-mal mit einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung. Man trocknet die organische Schicht über Na₂SO₄, filtriert und konzentriert im Vakuum auf, unter Gewinnung der Titelverbindung.

HERSTELLUNG 13

(S)-N-Methyl-N-(2-(3,4-dichlorphenyl)-4-oxobutyl)-3,4,5-trimethoxybenzamid

[0121] Man vereinigt (S)-N-Methyl-2-(3,4-dichlorphenyl)pent-4-enylamin (0,83 g, 3,4 mMol) und Natriumbicarbonat (1,4 g, 16,9 mMol) in Aceton (15 ml)/Wasser (15 ml). Man kühlt in einem Eisbad. Man gibt eine Lösung von 3,4,5-Trimethoxybenzylchlorid (1,09 g, 4,72 mMol) in Tetrahydrofuran (5 ml) hinzu. Nach 18 Stunden filtriert man, spült mit Essigsäureethylester (250 ml). Man trennt das Filtrat in Schichten und extrahiert die organische Schicht mit einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung. Man trocknet die organische Schicht über MgSO₄, filtriert und dampft im Vakuum ein, unter Gewinnung eines Rückstands. Man chromatographiert den Rückstand an Kieselgel durch nacheinander Elution mit 10%igem Essigsäureethylester/Hexan, 20%igem Essigsäureethylester/Hexan, 30%igem Essigsäureethylester/Hexan, 40%igem Essigsäureethylester/Hexan und 50%igem Essigsäureethylester/Hexan, unter Gewinnung von (S)-N-Methyl-N-(2-(3,4-dichlorphenyl)pent-4-enyl)-3,4,5-trimethoxybenzamid: R_f = 0,22 (Kieselgel, 50% Essigsäureethylester/Hexan).

[0122] Man vereinigt (S)-N-Methyl-N-(2-(3,4-dichlorphenyl)pent-4-enyl)-3,4,5-trimethoxybenzamid (1,39 g, 3,17 mMol), Aceton/t-Butanol/Wasser (2:1:1, 32 ml) und eine Lösung von N-Methylmorpholin-N-oxid (0,89 g, 50% in Wasser, 1,2). Man gibt eine Lösung von Osmiumtetroxid (1,2 g, 4% in Wasser, 0,06 mMol) hinzu. Nach 2 Stunden dampft man im Vakuum ein, um das meiste Aceton zu entfernen und teilt das eingedampfte Reaktionsgemisch zwischen Dichlormethan und einer wässrigen 10%igen Natriumthiosulfatlösung. Man trennt die

Schichten, extrahiert die organische Schicht mit Salzlösung, trocknet über MgSO_4 , filtriert und dampft im Vakuum ein, unter Gewinnung eines Rückstands: $R_f = 0,26$ (Kieselgel, 6% Methanol/Dichlormethan). Man vereinigt den Rückstand und Tetrahydrofuran/Wasser (4:1, 40 ml). Man gibt Natriummetaperjodat (0,81 g, 3,8 mMol) hinzu. Nach 1,5 Stunden filtriert man das Reaktionsgemisch, spült die Feststoffe mit Tetrahydrofuran und dampft das Filtrat ein, um das meiste Tetrahydrofuran zu entfernen. Man verdünnt das eingedampfte Reaktionsgemisch mit Dichlormethan. Man extrahiert mit Wasser, trocknet über MgSO_4 , filtriert und dampft im Vakuum ein, unter Gewinnung eines Rückstands. Man chromatographiert den Rückstand an Kieselgel durch Elution mit 1%igem Methanol/Dichlormethan, unter Gewinnung der Titelverbindung.

HERSTELLUNG 14

4-Phenyl-4-((4-carboethoxymethylpiperazin-1-yl)carboxamido)piperidinhydrochloridsalz

[0123] Man vereinigt 1-t-Butoxycarbonyl-4-phenyl-4-((4-carboethoxymethylpiperazin-1-yl)carboxamido)piperidin (37,5 g, 78 mMol) und Dichlormethan (300 ml). Man gibt eine Lösung von Chlorwasserstoffsäure in Dioxan (70 ml, 4M, 280 mMol) hinzu. Nach 5 Stunden gibt man Diethylether hinzu und setzt das Rühren fort, unter Gewinnung eines Feststoffs. Man sammelt den Feststoff, spült mit Diethylether und trocknet, unter Gewinnung der Titelverbindung.

HERSTELLUNG 15

Synthese von 2-Methoxy-5-(4H-triazol-4-yl)benzoylchlorid

[0124] Gemäß dem Verfahren von J. Chem. Soc. (C), 1664 (1967), vereinigt man 2-Methoxy-5-aminobenzoessäuremethylester (2,0 g, 11 mMol), N,N-Dimethylformamidazin (1,56 g, 11 mMol), p-Toluolsulfonsäure (190 mg) in Toluol (25 ml). Man stattet das Reaktionsgefäß mit einem Gaseinlass aus, sodass der Kopfraum des Gefäßes mit Argon bedeckt ist und wäscht das Effluationsmittel durch verdünnte wässrige Salzsäurelösung. Man erhitzt unter Rückfluss. Nach 20 Stunden konzentriert man das Reaktionsgemisch im Vakuum auf, unter Gewinnung eines Rückstands. Man teilt den Rückstand zwischen Dichlormethan und einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung. Man extrahiert die wässrige Schicht zweimal mit Dichlormethan. Man vereinigt die organischen Schichten, trocknet über MgSO_4 , filtriert und dampft im Vakuum ein, unter Gewinnung eines Rückstands. Man chromatographiert den Rückstand an Kieselgel durch nacheinander Elution mit 70%igem Essigsäureethylester/Dichlormethan und dann 5%igem Methanol/Dichlormethan, unter Gewinnung eines Rückstands. Man kristallisiert den Rückstand aus Essigsäureethylester/Hexan, unter Gewinnung von 2-Methoxy-5-(4H-triazol-4-yl)benzoessäuremethylester: Fp. 191-195,5°C, um. Alternativ vereinigt man gemäß dem Verfahren von J. Med. Chem., 21, 1100 (1978) 2-Methoxy-5-aminobenzoessäuremethylester (1,8 g, 10 mMol), Di-formylhydrazin (0,97 g, 11 mMol) und Phosphorpentoxid (1,84 g, 13 mMol). Man erhitzt auf 160°C. Nach 1,5 Stunden kühlt man das Reaktionsgemisch und gibt eine gesättigte wässrige Lösung von Natriumbicarbonat hinzu. Man extrahiert dreimal mit Dichlormethan. Man trocknet die vereinigten organischen Schichten über MgSO_4 , filtriert und dampft im Vakuum ein, unter Gewinnung eines Rückstands. Man chromatographiert den Rückstand an Kieselgel durch nacheinander Elution mit 40%igem Essigsäureethylester/Dichlormethan und dann 5%igem Methanol/Dichlormethan, unter Gewinnung von 2-Methoxy-5-(4H-triazol-4-yl)benzoessäuremethylester: Fp. 179-182°C.

[0125] Man vereinigt 2-Methoxy-5-(4H-triazol-4-yl)benzoessäuremethylester (56 mMol) und Methanol (200 ml) und Wasser (50 ml). Man gibt 1M wässrige Natriumhydroxidlösung (62,5 ml, 62,5 mMol) hinzu. Man erhitzt unter Rückfluss. Nach 8 Stunden konzentriert man im Vakuum auf, um das meiste des Lösungsmittels zu entfernen. Man stellt den pH-Wert auf etwa 1 bis 2, unter Verwendung einer 1M wässrigen Salzsäurelösung, ein, extrahiert mit Dichlormethan. Man trocknet die organische Schicht über MgSO_4 , filtriert und dampft im Vakuum ein, unter Gewinnung von 2-Methoxy-5-(4H-triazol-4-yl)benzoessäure.

[0126] Man vereinigt 2-Methoxy-5-(4H-triazol-4-yl)benzoessäure (5 mMol) und Dichlormethan (40 ml). Man gibt tropfenweise Oxalylchlorid (0,72 ml, 8,25 mMol) hinzu, gefolgt von Dimethylformamid (3 Tropfen). Nach 4 Stunden dampft man im Vakuum ein und trocknet, unter Gewinnung der Titelverbindung.

HERSTELLUNG 16

Synthese von (S)-N-Methyl-N-(2-phenyl-4-oxobutyl)-2-methoxy-5-(4H-triazol-4-yl)benzamid

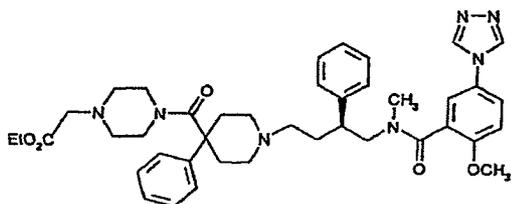
[0127] Man vereinigt N-Methyl-(2-phenylpent-4-enyl)amin (1,00 g, 5,7 mMol), Aceton (50 ml), Wasser (20 ml)

und Natriumbicarbonat (0,3 g, 2,85 mMol). Man gibt portionsweise eine Lösung von 2-Methoxy-5-(4H-triazol-4-yl)benzoylchlorid (1,4 g, 6,3 mMol) in Aceton (50 ml) hinzu. Nach 10 Stunden verdünnt man das Reaktionsgemisch mit einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung und dampft im Vakuum ein, um das meiste Aceton zu entfernen. Man extrahiert fünfmal mit Dichlormethan. Man trocknet die vereinigten organischen Schichten über Na_2SO_4 , filtriert und dampft im Vakuum ein, unter Gewinnung eines Rückstands. Man chromatographiert den Rückstand an Kieselgel durch Elution mit 5%igem Methanol/Dichlormethan, unter Gewinnung von (S)-N-Methyl-N-(2-phenylpent-4-enyl)-2-methoxy-5-(4H-triazol-4-yl)benzamid: $R_f = 0,25$ (Kieselgel, 5% Methanol/Dichlormethan).

[0128] Man vereinigt (S)-N-Methyl-N-(2-phenylpent-4-enyl)-2-methoxy-5-(4H-triazol-4-yl)benzamid (1,03 g, 2,74 mMol), Aceton (15 ml), t-Butanol (7,5 ml), Wasser (7,5 ml) und eine Lösung von N-Methylmorpholin-N-oxid (0,74 ml, 50% in Wasser, 3,56 mMol). Man gibt eine Lösung von Osmiumtetroxid (1,0 ml, 4% in Wasser) hinzu. Nach 36 Stunden dampft man im Vakuum ein, um das meiste Aceton zu entfernen und extrahiert das eingedampfte Reaktionsgemisch mit Dichlormethan. Man extrahiert die organische Schicht mit einer wässrigen 10%igen Natriumthiosulfatlösung. Man extrahiert die wässrige Schicht fünfmal mit Dichlormethan. Man trocknet die vereinigten organischen Schichten über Na_2SO_4 , filtriert und dampft im Vakuum ein, unter Gewinnung eines Rückstands. Man vereinigt den Rückstand und Tetrahydrofuran/Wasser (20 ml, 4:1). Man gibt Natriummetaperjodat (0,7 g, 3,29 mMol) hinzu. Nach 25 Minuten filtriert man das Reaktionsgemisch, spült die Feststoffe mit Tetrahydrofuran und dampft das Filtrat ein, unter Gewinnung eines Rückstands. Man verdünnt den Rückstand mit Dichlormethan (100 ml), extrahiert mit Wasser, trocknet über MgSO_4 , filtriert und dampft im Vakuum ein, unter Gewinnung eines Rückstands. Man chromatographiert den Rückstand an Kieselgel durch Elution mit 10%igem Methanol/Dichlormethan, unter Gewinnung der Titelverbindung.

BEISPIEL 5

(S)-N-Methyl-N-(4-(4-phenyl-4-((4-carboethoxymethylpiperazin-1-yl)carboxamido)piperidin-1-yl)-2-phenylbutyl)-2-methoxy-5-(4H-triazol-4-yl)benzamid



5.1 Synthese von

(S)-N-Methyl-N-(4-(4-phenyl-4-((4-carboethoxymethylpiperazin-1-yl)carboxamido)piperidin-1-yl)-2-phenylbutyl)-2-methoxy-5-(4H-triazol-4-yl)benzamid

[0129] Man arbeitet nach dem Verfahren von Beispiel 1.1, unter Verwendung von (S)-N-Methyl-N-(2-phenyl-4-oxobutyl)-2-methoxy-5-(4H-triazol-4-yl)benzamid und 4-Phenyl-4-((4-carboethoxymethylpiperazin-1-yl)carboxamido)piperidinhydrojodidsalz, unter Gewinnung der Titelverbindung.

HERSTELLUNG 17

4-Phenyl-4-((4-carboethoxyethylpiperazin-1-yl)carboxamido)piperidinhydrojodidsalz

[0130] Man vereinigt 1-Piperazincarbonsäure-t-butylester (10,47 g, 56,2 mMol), Acrylsäureethylester (8 ml) in Ethanol (30 ml). Man erhitzt unter Rückfluss. Nach 5,5 Stunden kühlt man das Reaktionsgemisch und dampft im Vakuum ein, unter Gewinnung eines Rückstands. Man vereinigt den Rückstand und Diethylether (200 ml) und extrahiert mit einer 1M wässrigen Salzsäurelösung. Man stellt den pH-Wert der wässrigen Schicht auf basisch ein, unter Verwendung von Natriumbicarbonat und extrahiert dann mit Essigsäureethylester. Man trocknet die organische Schicht über MgSO_4 , filtriert und dampft im Vakuum ein, unter Gewinnung von 4-Carboethoxyethyl-1-piperazincarbonsäure-t-butylester.

[0131] Man vereinigt 4-Carboethoxyethyl-1-piperazincarbonsäure-t-butylester (14,3 g, 50 mMol) und Dichlormethan (250 ml). Man rührt, kühlt auf etwa 0°C und spült mit Chlorwasserstoffsäuregas. Nach 4 Stunden konzentriert man das Reaktionsgemisch im Vakuum auf, gibt zweimal Diethylether (200 ml) hinzu und dampft im Vakuum ein, unter Gewinnung eines Feststoffs. Man verreibt den Feststoff mit Diethylether und sammelt durch Filtration, unter Gewinnung von 4-Carboethoxyethyl-1-piperazinhydrochloridsalz.

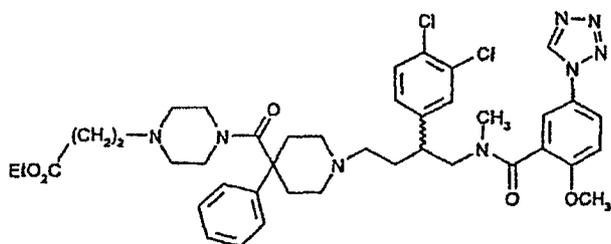
[0132] Man vereinigt 4-Carboethoxyethyl-1-piperazinhydrochloridsalz (6,8 g, 26,2 mMol), 1-t-Butoxycarbonyl-4-phenylpiperidin-4-carbonsäure (8,0 g, 26,2 mMol), N,N-Diisopropylethylamin (14 ml) und 1-Hydroxybenzotriazolhydrat (3,9 g) in Dichlormethan (250 ml). Man gibt 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (5,53 g) hinzu. Nach 17 Stunden verdünnt man das Reaktionsgemisch mit Dichlormethan (300 ml) und extrahiert mit einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung, Wasser und dann einer 1M wässrigen Salzsäurelösung. Man trocknet die organische Schicht über $MgSO_4$, filtriert und dampft im Vakuum ein, unter Gewinnung eines Rückstands. Man chromatographiert den Rückstand an Kieselgel durch nacheinander Elution mit Hexan, 20%igem Essigsäureethylester/Hexan, 30%igem Essigsäureethylester/Hexan, 50%igem Essigsäureethylester/Hexan, 60%igem Essigsäureethylester/Hexan, 50%igem Essigsäureethylester/Hexan, enthaltend 2,0 ml Triethylamin, und dann Essigsäureethylester, unter Gewinnung von 1-t-Butoxycarbonyl-4-phenyl-4-((4-carboethoxyethylpiperazin-1-yl))carboxamido)-piperidin.

[0133] Man vereinigt 1-t-Butoxycarbonyl-4-phenyl-4-((4-carboethoxyethylpiperazin-1-yl))carboxamido)piperidin (7,3 g, 15,3 mMol) und Dichlormethan (250 ml). Man rührt, kühlt auf etwa $0^\circ C$ und spült mit Chlorwasserstoffsäuregas. Nach 2 Stunden erwärmt man auf Umgebungstemperatur und spült erneut mit Chlorwasserstoffsäuregas. Nach 3 Stunden konzentriert man das Reaktionsgemisch im Vakuum auf, gibt dreimal Diethylether (50 ml) hinzu und dampft im Vakuum ein, unter Gewinnung eines Feststoffs. Man vereinigt den Feststoff, Dichlormethan (100 ml) und eine wässrige Natriumbicarbonatlösung. Man trennt die Schichten, sättigt die wässrige Schicht mit Natriumchlorid und extrahiert zweimal mit Dichlormethan. Man vereinigt die organischen Schichten, trocknet über $MgSO_4$, filtriert und dampft im Vakuum ein, unter Gewinnung von 4-Phenyl-4-((4-carboethoxyethylpiperazin-1-yl))carboxamido)-piperidin.

[0134] Man vereinigt 4-Phenyl-4-((4-carboethoxyethylpiperazin-1-yl))carboxamido)-piperidin (6,0 g) und Ethanol (60 ml). Man gibt eine wässrige Jodwasserstoffsäurelösung (7,9 g, 57%) hinzu. Nach 30 Minuten gibt man Diethylether (200 ml) hinzu, unter Gewinnung eines Feststoffs. Man filtriert, spült den Feststoff mit Diethylether und trocknet, unter Gewinnung der Titelverbindung.

BEISPIEL 6

N-Methyl-N-(4-(4-phenyl-4-((4-phenyl-4-carboethoxyethylpiperazin-1-yl))carboxamido)piperidin-1-yl)-2-(3,4-dichlorphenyl)butyl)-2-methoxy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzamid



6.1 Synthese von N-(2-(3,4-Dichlorphenyl)-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)butyl)-2-methoxy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzamid

[0135] Man arbeitet nach dem Verfahren von Herstellung 12.3, unter Verwendung von 2-(3,4-Dichlorphenyl)-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)butylamin und 2-Methoxy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoylchlorid, unter Gewinnung der Titelverbindung.

6.2 Synthese von N-Methyl-N-(2-(3,4-dichlorphenyl)-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)butyl)-2-methoxy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzamid

[0136] Man arbeitet nach dem Verfahren von Herstellung 12.4, unter Verwendung von N-(2-(3,4-Dichlorphenyl)-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)butyl)-2-methoxy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzamid, unter Gewinnung der Titelverbindung.

6.3 Synthese von N-Methyl-N-(2-(3,4-dichlorphenyl)-4-hydroxybutyl)-2-methoxy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzamid

[0137] Man arbeitet nach dem Verfahren von Herstellung 12.5, unter Verwendung von N-Methyl-N-(2-(3,4-dichlorphenyl)-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)butyl)-2-methoxy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzamid, unter Gewinnung der Titelverbindung.

6.4 Synthese von N-Methyl-N-(2-(3,4-dichlorphenyl)-4-methansulfonylbutyl)-2-methoxy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzamid

[0138] Man arbeitet nach dem Verfahren von Herstellung 12.6, unter Verwendung von N-Methyl-N-(2-(3,4-dichlorphenyl)-4-hydroxybutyl)-2-methoxy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzamid, unter Gewinnung der Titelverbindung.

6.5 Synthese von

N-Methyl-N-(4-(4-phenyl-4-carboethoxyethylpiperazin-1-yl)carboxamido)piperidin-1-yl)-2-(3,4-dichlorphenyl)butyl)-2-methoxy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzamid

[0139] Man vereinigt N-Methyl-N-(2-(3,4-dichlorphenyl)-4-methansulfonylbutyl)-2-methoxy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzamid (1,8 g, 6,6 mMol), 4-Phenyl-4-carboethoxyethylpiperazin-1-yl)carboxamido)piperidinjodwasserstoffsäure (4,0 g, 6,36 mMol) und Triethylamin (2,7 ml) in Acetonitril (40 ml). Man erhitzt unter Rückfluss. Nach 12 Stunden kühlt man das Reaktionsgemisch, konzentriert im Vakuum auf und verdünnt das eingedampfte Reaktionsgemisch mit Dichlormethan (200 ml). Man extrahiert mit gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat und dann Wasser. Man trocknet die organische Schicht über $MgSO_4$, filtriert und dampft im Vakuum ein, unter Gewinnung der Titelverbindung.

HERSTELLUNG 18

4-(Pyrid-3-yl)-4-((4-carboethoxymethylpiperazin-1-yl)carboxamido)piperidin

[0140] Man vereinigt N-Benzyl-N-bis-(2-chlorethyl)aminhydrochlorid (72,0 g, 269 mMol) und Pyrid-3-ylacetonitril (31,8 g, 269 mMol) und Hexadecyltributylphosphoniumbromid (6 g) in einer wässrigen Natriumhydroxidlösung (50 Gewichtsprozent, 400 ml). Man erhitzt auf einem Dampfbad und rührt heftig. Nach 1,5 Stunden kühlt man das Reaktionsgemisch auf Umgebungstemperatur. Man extrahiert das Reaktionsgemisch dreimal mit Dichlormethan. Man vereinigt die organischen Schichten und extrahiert zweimal mit einer wässrigen 10%igen Salzsäurelösung. Man vereinigt die wässrigen Schichten und macht mit einer wässrigen Natriumhydroxidlösung (50 Gewichtsprozent) basisch. Man extrahiert die basisch gemachte wässrige Schicht dreimal mit Diethylether. Man trocknet die vereinigten Etherschichten über $MgSO_4$ und filtriert, unter Gewinnung eines Filtrats. Man spült das Filtrat mit Chlorwasserstoff (Gas), unter Gewinnung eines Feststoffs. Man sammelt den Feststoff durch Filtration und trocknet im Vakuum bei 65°C, unter Gewinnung von 1-Benzyl-4-(pyrid-3-yl)-4-cyanopiperidinhydrochloridsalz.

[0141] Man vereinigt 1-Benzyl-4-(pyrid-3-yl)-4-cyanopiperidinhydrochloridsalz (10,0 g, 28 mMol), Natriumhydroxid (7,6 g, 190 mMol) und Wasser (2 ml) in Ethylenglycol (120 ml). Man erhitzt unter Rückfluss. Nach 15 Stunden dampft man im Vakuum ein, unter Gewinnung eines Rückstands.

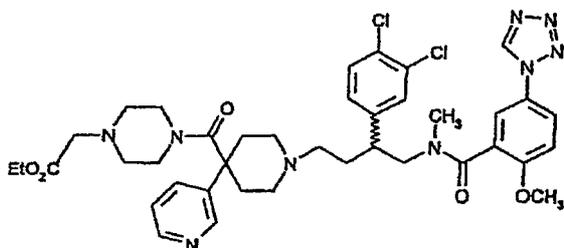
[0142] Man vereinigt den Rückstand mit Methanol (20 ml) und Ethanol (20 ml) und rührt, unter Gewinnung eines Feststoffs. Man filtriert, um den Feststoff zu entfernen. Man gibt Ethanol (50 ml) zu dem Filtrat und rührt für 1 Stunde, unter Gewinnung eines zweiten Feststoffs. Man entfernt den zweiten Feststoff durch Filtration und säuert das Filtrat mit einer wässrigen 12M Salzsäurelösung an. Man dampft das angesäuerte Filtrat im Vakuum ein, unter Gewinnung eines Rückstands. Man vereinigt den Rückstand und Dichlormethan. Man extrahiert mit Wasser. Man stellt den pH-Wert der wässrigen Lösung unter Anwendung von Natriumbicarbonat auf 7 ein. Man verdampft die wässrige Schicht im Vakuum, unter Gewinnung eines Rückstands, man vereinigt den Rückstand und Ethanol und dampft erneut im Vakuum ein, unter Gewinnung eines Rückstands. Man vereinigt den Rückstand mit Methanol und erhitzt auf etwa 50°C, unter Gewinnung einer Aufschlammung. Man filtriert die Aufschlammung, gibt Aceton (30 ml) zu dem Filtrat, unter Gewinnung eines Feststoffs. Man sammelt den Feststoff durch Filtration, spült mit Aceton und trocknet, unter Gewinnung von 1-Benzyl-4-(pyrid-3-yl)-piperidin-4-carbonsäure. Man vereinigt 1-Benzyl-4-(pyrid-3-yl)-piperidin-4-carbonsäure (5,1 g), 4-Carboethoxymethylpiperazin (5,8 g), 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (5,0 g) und 1-Hydroxybenzotriazolhydrat (3,6 g) in Dimethylformamid (130 ml). Nach 60 Stunden verdünnt man das Reaktionsgemisch mit Essigsäureethylester (1 Liter). Man extrahiert das verdünnte Reaktionsgemisch mit einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung. Man trocknet die organische Schicht über $MgSO_4$, filtriert und dampft im Vakuum ein, unter Gewinnung eines Rückstands. Man verreibt den Rückstand mit Diethylether, filtriert und trocknet, unter Gewinnung von 1-Benzyl-4-(pyrid-3-yl)-4-((4-carboethoxymethylpiperazin-1-yl)carboxamido)piperidin. $R_f = 0,52$ (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konzentriertes wässriges Ammoniak, 90:10:1).

[0143] Man vereinigt 1-Benzyl-4-(pyrid-3-yl)-4-((4-carboethoxymethylpiperazin-1-yl)carboxamido)piperidin (1,9 g) und Ethanol (200 ml). Man gibt 5%iges Palladium-auf-Kohlenstoff (1,2 g) hinzu. Man hydriert an einer

Druckapparat bei 65 psi. Nach 17 Stunden filtriert man durch Celite, um den Katalysator zu entfernen und dampft das Filtrat im Vakuum ein, unter Gewinnung eines Rückstands. Man chromatographiert den Rückstand an Kieselgel durch nacheinander Elution mit 98:2 Dichlormethan/Methanol, 96:4 Dichlormethan/Methanol, 94:6:0,6 Dichlormethan/Methanol/konzentriertes wässriges Ammoniak und dann 94:8:0,6 Dichlormethan/Methanol/konzentriertes wässriges Ammoniak, unter Gewinnung der Titelverbindung.

BEISPIEL 7

N-Methyl-N-(4-(4-phenyl-4-((4-(pyrid-3-yl)-4-carboethoxyethylpiperazin-1-yl)carboxamido)piperidin-1-yl)-2-(3,4-dichlorphenyl)butyl)-2-methoxy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzamid



7.1 Synthese von

N-Methyl-N-(4-(4-pyrid-3-yl)-4-carboethoxyethylpiperazin-1-yl)carboxamido)piperidin-1-yl)-2-(3,4-dichlorphenyl)butyl)-2-methoxy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzamid

[0144] Man vereint N-Methyl-N-(2-(3,4-dichlorphenyl)-4-methansulfonylbutyl)-2-methoxy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzamid (1,1 g), 4-(Pyrid-3-yl)-4-((4-carboethoxymethylpiperazin-1-yl)carboxamido)piperidin (5,9 g) und N,N-Diisopropylethylamin (1,53 g) in Acetonitril (40 ml). Man erhitzt unter Rückfluss. Nach 12 Stunden dampft man im Vakuum ein, unter Gewinnung eines Rückstands. Man chromatographiert den Rückstand an Kieselgel, unter Gewinnung der Titelverbindung.

HERSTELLUNG 19

Synthese von 2-Methoxy-5-(5-trifluormethyl-1H-tetrazol-1-yl)benzoesäure

[0145] Man vereint 2-Methoxy-5-aminobenzoesäuremethylester (1,8 g, 10 mMol) und Pyridin (0,88 ml, 11 mMol) in Tetrahydrofuran (10 ml). Man kühlt in einem Eisbad. Man gibt Trifluoressigsäureanhydrid (1,56 ml, 11 mMol) hinzu. Man erwärmt auf Umgebungstemperatur. Nach 2 Stunden gibt man Wasser hinzu und verdünnt das Reaktionsgemisch mit Essigsäureethylester. Man trennt die organische Schicht, extrahiert mit Salzlösung, trocknet über $MgSO_4$, filtriert und dampft im Vakuum ein, unter Gewinnung von 2-Methoxy-5-trifluoracetylaminobenzoesäuremethylester. Man vereint 2-Methoxy-5-trifluoracetylaminobenzoesäuremethylester (3,1 g, 15 mMol), Triphenylphosphin (5,2 g, 20 mMol) und Tetrachlorkohlenstoff (30 ml) in Tetrahydrofuran (30 ml). Man erhitzt unter Rückfluss. Nach 18 Stunden gibt man Tetrachlorkohlenstoff (100 ml) hinzu und setzt das Erhitzen unter Rückfluss fort. Nach 18 Stunden dampft man im Vakuum ein, unter Gewinnung eines Rückstands. Man chromatographiert den Rückstand an einer Kieselgelkurzsäule durch Elution mit 30%igem Essigsäureethylester/Hexan, unter Gewinnung von 2-Methoxy-5-(2-trifluormethyl-2-chloriminobenzoesäuremethylester).

[0146] Man vereint 2-Methoxy-5-(2-trifluormethyl-2-chloriminobenzoesäuremethylester (3,4 g, 12 mMol) und Natriumazid (3,12 g, 48 mMol) in Eisessig (60 ml). Man erhitzt auf 70°C. Nach 3 Stunden kühlt man das Reaktionsgemisch in einem Eisbad, gibt Wasser (800 ml) hinzu und rührt, unter Gewinnung eines Feststoffs. Nach 1 Stunde sammelt man den Feststoff durch Filtration und trocknet, unter Gewinnung von 2-Methoxy-5-(5-trifluormethyl-1H-tetrazol-1-yl)benzoesäuremethylester: $R_f = 0,58$ (Kieselgel, 30% Essigsäureethylester/Toluol).

[0147] Man vereint 2-Methoxy-5-(5-trifluormethyl-1H-tetrazol-1-yl)benzoesäuremethylester (1,46 g, 5,27 mMol) und eine wässrige Natriumhydroxidlösung (20 ml, 2M, 40 mMol) in Methanol/Tetrahydrofuran (20 ml/10 ml). Nach 2 Stunden stellt man den pH-Wert des Reaktionsgemisches unter Verwendung einer 1M wässrigen Salzsäurelösung auf etwa 2 ein. Man extrahiert das Reaktionsgemisch mit Essigsäureethylester und dann Dichlormethan. Man trocknet die vereinigten organischen Schichten über $MgSO_4$, filtriert und dampft im Vakuum ein, unter Gewinnung der Titelverbindung: $R_f = 0,55$ (Kieselgel, 85% Chloroform/10% Methanol/5% Essigsäure).

HERSTELLUNG 20

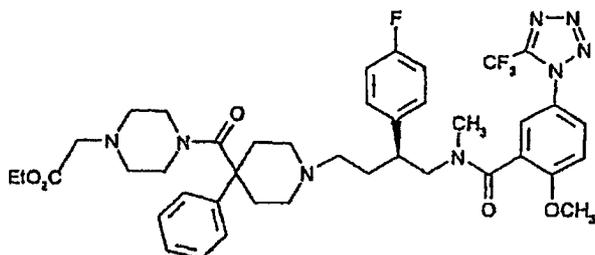
(S)-N-Methyl-N-(2-(4-fluorphenyl)-4-oxobutyl)-2-methoxy-5-(5-trifluormethyl-1H-tetrazol-1-yl)benzamid

[0148] Man vereinigt N-Methyl-2-(4-fluorphenyl)pent-4-enyl)-amin (0,2 g, 1,0 mMol) und Dichlormethan (10 ml). Man gibt (5-Trifluormethyl-1H-tetrazol-1-yl)benzoesäure (1,0 mMol), 1-Hydroxybenzotriazolhydrat (0,16 g, 1,2 mMol), N,N-Diisopropylethylamin (0,17 ml, 1,0 mMol) und 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimidhydrochlorid (0,23 g, 1,2 mMol) hinzu. Nach 18 Stunden verdünnt man das Reaktionsgemisch mit Essigsäureethylester und extrahiert mit Salzlösung. Man trocknet die organische Schicht über Na_2SO_4 , filtriert und dampft im Vakuum ein, unter Gewinnung eines Rückstands. Man chromatographiert den Rückstand an Kieselgel, unter Gewinnung von (S)-N-Methyl-N-(2-(4-fluorphenyl)pent-4-enyl)-2-methoxy-5-(5-trifluormethyl-1H-tetrazol-1-yl)benzamid.

[0149] Man vereinigt (S)-N-Methyl-N-(2-(4-fluorphenyl)pent-4-enyl)-2-methoxy-5-(5-trifluormethyl-1H-tetrazol-1-yl)benzamid (10 mMol), Aceton/t-Butanol/Wasser (2:1:1, 56 ml) und eine Lösung von N-Methylmorpholin-N-oxid (2,6 ml, 50% in Wasser, 12,7 mMol). Man gibt eine Osmiumtetroxidlösung (2,6 ml, 4% in Wasser, 0,44 mMol) hinzu. Nach 3 Stunden dampft man im Vakuum ein, um das meiste Aceton zu entfernen und verteilt das eingedampfte Reaktionsgemisch zwischen Dichlormethan und einer wässrigen 10%igen Natriumthiosulfatlösung. Man trennt die Schicht, trocknet die organische Schicht über MgSO_4 , filtriert und dampft im Vakuum ein, unter Gewinnung eines Rückstands. Man vereinigt den Rückstand, Tetrahydrofuran (70 ml) und Wasser (17,5 ml). Man gibt Natriummetaperjodat (3,2 g) hinzu. Nach 1,5 Stunden filtriert man das Reaktionsgemisch, spült die Feststoffe mit Dichlormethan und dampft das Filtrat ein, unter Gewinnung der Titelverbindung.

BEISPIEL 8

(S)-N-Methyl-N-(4-(4-phenyl-4-((4-carboethoxymethylpiperazin-1-yl)carboxamido)piperidin-1-yl)-2-(4-fluorphenyl)butyl)-2-methoxy-5-(5-trifluormethyl-1H-tetrazol-1-yl)benzamid



8.1 Synthese von

((S)-N-Methyl-N-(4-(4-phenyl-4-((4-carboethoxymethylpiperazin-1-yl)carboxamido)piperidin-1-yl)-2-(4-fluorphenyl)butyl)-2-methoxy-5-(5-trifluormethyl-1H-tetrazol-1-yl)benzamid

[0150] Man arbeitet nach dem Verfahren von Beispiel 1.1, unter Verwendung von (S)-N-Methyl-N-(2-(4-fluorphenyl)-4-oxobutyl)-2-methoxy-5-(5-trifluormethyl-1H-tetrazol-1-yl)benzamid und 4-Phenyl-4-((4-carboethoxymethylpiperazin-1-yl)carboxamido)piperidinhydrojodidsalz, unter Gewinnung der Titelverbindung.

HERSTELLUNG 21

4-Phenyl-4-((4-carboethoxypropylpiperazin-1-yl)carboxamido)piperidinhydrojodidsalz

[0151] Man vereinigt 1-Piperazincarbonsäure-t-butylester (10,7 g, 57,5 mMol), 4-Chlorbuttersäureethylester (10,4 ml) und Kaliumcarbonat (8 g) in Dimethylformamid (60 ml). Man erhitzt unter Rückfluss. Nach 4,5 Stunden kühlt man die Reaktion, verdünnt mit einer wässrigen Natriumbicarbonatlösung und extrahiert zweimal mit Diethylether (200 ml). Man vereinigt die organischen Schichten und extrahiert mit einer 1M wässrigen Salzsäurelösung. Man stellt den pH-Wert der wässrigen Schicht unter Verwendung von Natriumbicarbonat auf basisch ein und extrahiert dann zweimal mit Diethylether. Man trocknet die vereinigten organischen Schichten über MgSO_4 , filtriert und dampft im Vakuum ein, unter Gewinnung eines Rückstands. Man chromatographiert den Rückstand an Kieselgel durch nacheinander Elution mit 10%igem Essigsäureethylester/Hexan, 20%igem Essigsäureethylester/Hexan, 25%igem Essigsäureethylester/Hexan, unter Gewinnung von 4-Carboethoxypropyl-1-piperazincarbonsäure-t-butylester. $R_f = 0,5$ (Kieselgel, Essigsäureethylester).

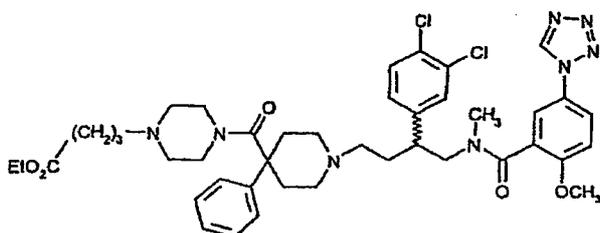
[0152] Man vereinigt 4-Carboethoxypropyl-1-piperazincarbonsäure-t-butylester (7,0 g, 23,3 mMol) und Dichlormethan (100 ml). Man rührt, kühlt auf etwa 0°C und spült mit Chlorwasserstoffsäuregas. Nach 2 Stunden konzentriert man das Reaktionsgemisch im Vakuum auf, gibt zweimal Diethylether (50 ml) hinzu und dampft im Vakuum ein, unter Gewinnung eines Feststoffs. Man verreibt den Feststoff mit Diethylether und sammelt durch Filtration, unter Gewinnung von 4-Carboethoxypropyl-1-piperazinhydrochloridsalz.

[0153] Man vereinigt 4-Carboethoxypropyl-1-piperazinhydrochloridsalz (5,6 g, 20,5 mMol), 1-t-Butoxycarbonyl-4-phenylpiperidin-4-carbonsäure (8,13 g, 26,6 mMol), N,N-Diisopropylethylamin (7,9 g) und 1-Hydroxybenzotriazolhydrat (3,3 g, 24,6 mMol) in Dichlormethan (250 ml). Man gibt 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (4,72 g, 24,6 mMol) hinzu. Nach 24 Stunden verdünnt man das Reaktionsgemisch mit Dichlormethan (100 ml) und extrahiert mit einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung und dann einer 1M wässrigen Salzsäurelösung. Man trocknet die organische Schicht über MgSO₄, filtriert und dampft im Vakuum ein, unter Gewinnung von Rückstand. Man chromatographiert den Rückstand an Kieselgel durch nacheinander Elution mit Hexan, 20%igem Essigsäureethylester/Hexan, 40%igem Essigsäureethylester/Hexan, 60%igem Essigsäureethylester/Hexan, 80%igem Essigsäureethylester/Hexan, Essigsäureethylester und dann 6%igem Methanol/Essigsäureethylester, unter Gewinnung von 1-t-Butoxycarbonyl-4-phenyl-4-((4-carboethoxypropylpiperazin-1-yl)carboxamido)piperidin.

[0154] Man vereinigt 1-t-Butoxycarbonyl-4-phenyl-4-((4-carboethoxypropylpiperazin-1-yl)carboxamido)piperidin (6,7 g, 12,5 mMol) und Ethanol (90 ml). Man gibt eine wässrige Jodwasserstoffsäurelösung (6,2 g, 57%) hinzu. Man erhitzt unter Rückfluss. Nach 15 Stunden kühlt man auf Umgebungstemperatur und gibt Diethylether (300 ml) hinzu, unter Gewinnung eines Feststoffs. Man filtriert, spült den Feststoff mit Diethylether und trocknet, unter Gewinnung der Titelverbindung.

BEISPIEL 9

N-Methyl-N-(4-(4-phenyl-4-((4-phenyl-4-carboethoxypropylpiperazin-1-yl)carboxamido)piperidin-1-yl)-2-(3,4-dichlorphenyl)butyl)-2-methoxy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzamid



9.1 Synthese von

N-Methyl-N-(4-(4-phenyl-4-carboethoxypropylpiperazin-1-yl)carboxamido)piperidin-1-yl)-2-(3,4-dichlorphenyl)butyl)-2-methoxy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzamid

[0155] Man arbeitet nach dem Verfahren von Beispiel 6.5, unter Verwendung von N-Methyl-N-(2-(3,4-dichlorphenyl)-4-methansulfonylbutyl)-2-methoxy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzamid und 4-Phenyl-4-carboethoxypropylpiperazin-1-yl)carboxamido)piperidinjodwasserstoffsäure, unter Gewinnung der Titelverbindung.

[0156] Die Tachykinine sind eine Klasse von Neuropeptiden, die sich eine gemeinsame C-Terminussequenz, Phe-Xaa-Gly-Leu-Met-NH₂, teilen. Die Tachykinine sind in großem Umfang in dem peripheren und zentralen Nervensystem verteilt, wo sie an mindestens drei Rezeptortypen binden. Die NK₁-, NK₂- und NK₃-Rezeptoren werden durch die bevorzugte Bindungsaffinität von Substanz P, Neurokinin A (NKA) bzw. Neurokinin B (NKB), definiert.

[0157] Die Anwendung von Tachykininantagonisten ist als Therapie für eine Vielzahl von durch Tachykinin-vermittelte Erkrankungen und Zuständen induziert, einschließlich: Cystitis, Bronchokonstriktion, Hypersensibilitätsreaktionen, die Behandlung von Schmerz, periphere Neuropathie, postherpetische Neuralgie, negative immunologische Reaktionen, Atemwegserkrankungen, wie Asthma, Bronchitis, Husten, Schnupfen und Allergien und dergleichen, ophthalmische Erkrankungen, wie Conjunctivitis und vernale Conjunctivitis, kutane Erkrankungen, wie Kontaktdermatitis, atopische Dermatitis und Urticaria, entzündliche Erkrankungen, wie rheumatische Arthritis und Osteoarthritis und dergleichen, Gastrointestinalzustände, wie Crohn'sche Krankheit, Emesis und ulcerative Colitis, Zustände aufgrund von Vasodilatation, wie Angina und Migräne, und Erkrankungen und Zustände des zentralen Nervensystems, wie Angstzustand, Depression, Psychose, Schizophrenie

und Demenz.

[0158] Es ist selbstverständlich, dass durch Tachykininvermittelte Erkrankungen und Zustände jene Erkrankungen und Zustände sind, in die die Tachykinine, entweder insgesamt oder als Teil in deren klinische Manifestation(en) einbezogen sind. Darüber hinaus ist der Einbezug von Tachykinin nicht notwendigerweise für eine besondere durch Tachykinin-vermittelte Erkrankung und einen solchen Zustand ursächlich. Tachykininantagonisten sind beim Bekämpfen oder Bereitstellen von therapeutischer Linderung von jenen durch Tachykininvermittelten Erkrankungen und Zuständen verwendbar.

[0159] Die vorliegende Erfindung stellt neue und verwendbare Tachykininantagonisten der Formel (1) und Stereoisomere und pharmazeutisch verträgliche Salze davon bereit. Insbesondere stellt die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel (1) bereit, die NK_1 - und NK_2 -Rezeptorantagonisten sind.

[0160] In einer weiteren Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung die Verwendung einer Verbindung der Formel (1) bei der Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung von Asthma bereit. Verschiedene Erkrankungen und Zustände, die hierin als zu behandeln beschrieben werden, sind gut bekannt und sind dem Fachmann geläufig. Es wird ebenfalls erkannt, dass der Fachmann die verbundenen Erkrankungen und Zustände durch Behandeln eines gegenwärtig von den Erkrankungen oder Zuständen befallenen Patienten oder prophylaktisches Behandeln eines mit Erkrankungen oder Zuständen befallenen Patienten mit einer therapeutisch wirksamen Menge der Verbindungen der Formel (1) bewirken kann.

[0161] Wenn hierin verwendet, bezieht sich der Begriff „Patient“ auf einen Warmblüter, wie einen Säuger, der von einer besonderen durch Tachykinin-vermittelten Erkrankung oder Zustand befallen ist. Es ist selbstverständlich, dass Meerschweinchen, Hunde, Katzen, Ratten, Mäuse, Pferde, Rinder, Schafe und Menschen Beispiele für Lebewesen innerhalb des Umfangs der Bedeutung des Begriffs darstellen. Ein Patient bei Bedarf einer Behandlung für durch Tachykinin vermittelte Erkrankungen und Zustände, wenn der Patient von einer oder mehreren der Erkrankungen oder Zustände, die hierin beschrieben wurden, betroffen ist.

[0162] Die Identifizierung von jenen Patienten, die Behandlungsbedarf für eine durch Tachykinin vermittelte Erkrankung oder Zustand haben, liegt innerhalb der Fähigkeit und des Wissens des Fachmanns. Ein Arzt kann leicht durch Anwenden von klinischen Tests, physischer Prüfung und medizinischer/familiärer Geschichte prüfen, welche Patienten einer solchen Behandlung bedürfen.

[0163] Wenn hierin verwendet, bezieht sich der Begriff „therapeutisch wirksame Menge“ einer Verbindung der Formel (1) auf eine Menge, die beim Bekämpfen von durch Tachykinin vermittelten Erkrankungen und Zuständen wirksam ist. Der Begriff „Bekämpfen“ soll sich auf alle Verfahren beziehen, worin ein Verlangsamen, Unterbrechen, Verzögern oder Stoppen des Fortschritts der Erkrankungen und Zustände, die hierin beschrieben wurden, vorliegen kann, jedoch nicht notwendigerweise die gesamte Entfernung von allen Erkrankungs- und Zustandssymptomen ausweist und beabsichtigt ist, prophylaktische Behandlung der durch Tachykinin vermittelten Erkrankungen und Zustände einzuschließen.

[0164] Eine therapeutisch wirksame Menge kann durch den behandelnden Diagnostiker, einen Fachmann, durch die Anwendung von herkömmlichen Techniken und durch Beobachten der unter analogen Umständen erhaltenen Ergebnisse leicht bestimmt werden. Beim Bestimmen der therapeutisch wirksamen Menge, der Dosis, werden eine Vielzahl von Faktoren durch den behandelnden Diagnostiker berücksichtigt, einschließlich der Art des Säugers, seiner Größe, seines Alters und der Allgemeingesundheit, der speziellen einbezogenen Erkrankung, des Grads der Einbeziehung oder der Schwere der Erkrankung, der Reaktion des einzelnen Patienten, der besonderen zu verabreichenden Verbindung, der Verabreichungsart, der Bioverfügbarkeitseigenschaft der verabreichten Herstellung, des ausgewählten Dosisregimes, der Verwendung von begleitender Medikation und anderer relevanter Umstände.

[0165] Es wird erwartet, dass eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel (1) von etwa 0,1 Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag (mg/kg/Tag) bis etwa 100 mg/kg/Tag variiert. Bevorzugte Mengen können durch den Fachmann bestimmt zu werden.

[0166] Beim Behandeln eines von durch Tachykinin vermittelten Erkrankungen und Zuständen, die vorstehend beschrieben wurden, betroffenen Patienten kann eine Verbindung der Formel (1) in jeder Form oder Art verabreicht werden, die die Verbindung in einer wirksamen Menge bioverfügbar macht, einschließlich oral, Inhalation, parenterale und örtliche Wege. Beispielsweise können Verbindungen der Formel (1) oral, durch Inhalation eines Aerosols oder trockenen Pulvers, subkutan, intramuskulär, intravenös, intranasal, rektal, transder-

mal, örtlich und dergleichen verabreicht werden. Orale oder Inhalationsverabreichung ist im Allgemeinen zur Behandlung von Atemwegserkrankungen und Zuständen, beispielsweise Asthma, Bronchitis und Husten, bevorzugt. Der Fachmann zum Herstellen von Formulierungen kann leicht die geeignete Form und Art der Verabreichung, in Abhängigkeit von den besonderen Eigenschaften der ausgewählten Verbindung, der zu behandelnden Erkrankung oder des zu behandelnden Zustands, der Stufe der Erkrankung oder des Zustands, und anderen relevanten Umständen, auswählen. (Remington's Pharmaceutical Sciences, 18. Ausgabe, Mack Publishing Co. (1990)).

[0167] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können einzeln oder in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung in Kombination mit pharmazeutisch verträglichen Trägern oder Exzipienten verabreicht werden, wobei der Anteil und die Beschaffenheit davon durch die Löslichkeit und chemischen Eigenschaften der ausgewählten Verbindung, den ausgewählten Verabreichungsweg und die pharmazeutische Standardpraxis bestimmt werden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen, obwohl selbst wirksam, können in Form ihrer pharmazeutisch verträglichen Salze, wie Säureadditionssalze oder Basenadditionssalze, zu Zwecken der Stabilität, besserer Kristallisation, erhöhter Löslichkeit und dergleichen, formuliert und verabreicht werden.

[0168] In einer weiteren Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung pharmazeutische Zusammensetzungen bereit, die eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel (1) in Anmischung oder anderweitigen Vereinigung mit einem oder mehreren pharmazeutisch verträglichen Trägern oder Exzipienten umfassen.

[0169] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen werden in einer auf dem pharmazeutischen Fachgebiet gut bekannten Weise hergestellt. Der Träger oder Exzipient kann ein festes, halbfestes oder flüssiges Material sein, das als ein Träger oder Medium für den Wirkbestandteil dienen kann. Geeignete Träger oder Exzipienten sind auf dem Fachgebiet gut bekannt. Die pharmazeutische Zusammensetzung kann zur oralen, Inhalations-, parenteralen oder örtlichen Verwendung angepasst sein und kann an den Patienten in Form von Tabletten, Kapseln, Aerosolen, Inhalationsmitteln, Suppositorien, Lösung, Suspensionen oder dergleichen verabreicht werden.

[0170] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können oral, beispielsweise mit einem inerten Verdünnungsmittel oder mit einem essbaren Träger, verabreicht werden. Sie können in Gelatinekapseln eingehüllt werden oder zu Tabletten verpresst werden. Für den Zweck der oralen therapeutischen Verabreichung können die Verbindungen der Formel (I) mit Exzipienten verarbeitet werden und in Form von Tabletten, Pastillen, Kapseln, Elixieren, Suspensionen, Sirupen, Wafers, Kaugummis und dergleichen verwendet werden. Diese Zubereitungen sollten mindestens 4% der Verbindung der Formel (I), des Wirkbestandteils, enthalten, können jedoch in Abhängigkeit von der besonderen Form variiert werden und können geeigneterweise zwischen 4% bis etwa 70% des Gewichts der Einheit vorliegen. Die Menge des in Zusammensetzungen vorliegenden Wirkbestandteils ist derart, dass eine Einheitsdosierungsform, die zur Verabreichung geeignet ist, erhalten wird.

[0171] Die Tabletten, Pillen, Kapseln, Pastillen und dergleichen können auch einen oder mehrere der nachstehenden Hilfsstoffe enthalten: Bindemittel, wie mikrokristalline Cellulose, Tragacanthgummi oder Gelatine; Exzipienten, wie Stärke oder Lactose; Sprengmittel, wie Alginsäure, Primogel, Maisstärke und dergleichen; Gleitmittel, wie Magnesiumstearat und Sterotex; Gleitmittel (Glidants), wie kolloidales Siliziumdioxid; und Süßungsmittel, wie Saccharose oder Saccharin, können zugegeben werden, oder ein Geschmacksmittel, wie Pfefferminze, Salicylsäuremethylester oder Orangengeschmack. Wenn die Dosierungseinheitsform eine Kapsel darstellt, kann sie zusätzlich zu Materialien des vorstehenden Typs einen flüssigen Träger, wie Polyethylenglycol oder ein fettes Öl, enthalten. Andere Dosierungseinheitsformen können andere verschiedene Materialien enthalten, die die physikalische Form der Dosierungseinheit, beispielsweise als Beschichtungen, modifizieren. Somit können Tabletten oder Pillen mit Zucker, Schellack oder anderen enterischen Beschichtungsmitteln beschichtet werden. Ein Sirup kann, zusätzlich zu den vorliegenden Verbindungen, Saccharose als ein Süßungsmittel und bestimmte Konservierungsmittel, Farbstoffe und Färbemittel und Geschmacksmittel enthalten. Zum Herstellen dieser verschiedenen Zusammensetzungen verwendete Materialien sollten pharmazeutisch rein und in den verwendeten Mengen nicht-toxisch sein.

[0172] Für den Zweck der parenteralen therapeutischen Verabreichung können die erfindungsgemäßen Verbindungen in eine Lösung oder Suspension eingearbeitet werden. Diese Zubereitungen sollten mindestens 0,1% einer erfindungsgemäßen Verbindung enthalten, können jedoch zwischen 0,1% und etwa 50 Gewichtsprozent davon variiert werden. Die Menge des in solchen Zusammensetzungen vorliegenden Wirkbestandteils ist derart, dass eine geeignete Dosierungsform erhalten wird. Bevorzugte Zusammensetzungen und Zubereitungen sind in der Lage, durch den Fachmann bestimmt zu werden.

[0173] Die Lösungen oder Suspensionen können auch ein oder mehrere der nachstehenden Hilfsmittel einschließen: sterile Verdünnungsmittel, wie Wasser, zur Injektion, Salzlösung, fixierte Öle, Polyethylenglycole, Glycerin, Propylenglycol oder andere synthetische Lösungsmittel; antibakterielle Mittel, wie Benzylalkohol oder Methylparaben; Antioxidantien, wie Ascorbinsäure oder Natriumbisulfid; chelatisierende Mittel, wie Ethylendiamintetraessigsäure; Puffer, wie Acetate, Citrate oder Phosphate, und Mittel zur Einstellung von Toxizität, wie Natriumchlorid oder Dextrose. Die parenterale Zubereitung kann in Ampullen, Wegwerfspritzen oder Mehrfachdosisfläschchen, hergestellt aus Glas oder Kunststoff, eingeschlossen sein.

[0174] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch durch Inhalation, wie durch Aerosol oder trockenes Pulver, verabreicht werden. Die Freisetzung kann ein verflüssigtes oder verdichtetes Gas oder durch ein geeignetes Pumpsystem, das die erfindungsgemäßen Verbindungen oder eine Formulierung davon dosiert, sein. Formulierungen zur Verabreichung durch Inhalation der Verbindungen der Formel (1) können in Einphasen-, Biphasen- oder Triphasensystemen freigesetzt werden. Eine Vielzahl von Systemen ist für die Verabreichung durch Aerosol der Verbindungen der Formel (1) erhältlich. Trockene Pulverformulierungen werden durch entweder Pelletieren oder Vermahlen der Verbindung der Formel (1) zu einer geeigneten Teilchengröße oder durch Anmischen der pelletierten oder vermahlenden Verbindung der Formel (1) mit einem geeigneten Trägermaterial, wie Lactose und dergleichen, hergestellt. Die Abgabe durch Inhalation schließt den notwendigen Behälter, Aktivator, Ventile, Unterbehälter und dergleichen ein. Bevorzugte Aerosol- und trockene Pulverformulierungen zur Verabreichung durch Inhalation können durch den Fachmann bestimmt werden.

[0175] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch örtlich bzw. topisch verabreicht werden, und, wenn so geschehen, kann der Träger geeigneterweise eine Lösungs-, Salben- oder Gelgrundlage umfassen. Die Grundlage kann beispielsweise eine oder mehrere der nachstehenden umfassen: Petrolatum, Lanolin, Polyethylenglycole, Bienenwachs, Mineralöl, Verdünnungsmittel, wie Wasser und Alkohol, und Emulgatoren und Stabilisatoren. Örtliche Formulierungen können eine Konzentration der Formel (1) oder ihres pharmazeutischen Salzes von etwa 0,1 bis etwa 10 % Gewicht/Volumen (Gewicht pro Einheitsvolumen) enthalten.

[0176] Die erfindungsgemäßen Tachykininrezeptorantagonisten können durch die folgenden Verfahren bewertet werden.

BEISPIEL A

Antagonismus von jodiertem Tachykininbinden an NK_1 - und NK_2 -Rezeptoren durch vermeintliche Antagonisten

[0177] Der Fachmann kann die NK_1 -Rezeptor- und NK_2 -Rezeptoraffinität in vitro wie nachstehend bestimmen. Die NK_1 -Rezeptoraffinität von Tachykininantagonisten wird in Meerschweinchenlungen (Keystone Biologicals, Cleveland, OH) bewertet und die Affinität für den NK_2 -Rezeptor wird in HSKR-1-Zellen bewertet (die Maus-3T3-Fibroblasten, unter Expressieren des humanen jejunalen NK_2 -Rezeptors darstellen). Gewebe oder Zellen werden mit einem Polytron in 15 Volumen 50 mM Tris-HCl-Puffer (pH 7,4, 4°C) homogenisiert und zentrifugiert. Das Pellet bzw. Sediment wird in Tris-HCl-Puffer resuspendiert und zentrifugiert; das Pellet wird zweimal durch Resuspension gewaschen. Das fertige Pellet wird bei einer Konzentration von 40 mg/ml für Gewebe und 20 mg/ml für Zellen in Inkubationspuffer resuspendiert und bleibt bei Raumtemperatur für mindestens 15 Minuten vor der Verwendung. Rezeptorbinden wird durch Zugabe von 250 µl Membranzubereitung in zweifacher Ausführung zu 0,1 nM der nachstehenden Radioliganden gestartet: 125 I-Bolton-Hunter-Lys-3-markierte Substanz P und 125 Jodhistidyl-1-neurokinin-A; in einem Endvolumen von 500 µl Puffer, enthaltend 50 mM Tris-HCl (pH 7,4 bei Raumtemperatur), 0,1% Rinderserumalbumin, 2 mM Manganchlorid, 40 µg/ml Bacitracin, 4 µg/ml Leupeptin und Chymostatin, 10 µM Thiorphan und verschiedene Dosen der vermeintlichen Tachykininantagonisten. Inkubationen werden bei Raumtemperatur für 90 min (NK_1 -Rezeptorassays) oder 2 h (NK_2 -Rezeptorassay) durchgeführt; das Binden wird durch Zugabe von 50 mM Tris-HCl-Puffer (pH 7,4, 4°C) beendet und Filtration unter Vakuum durch GF/B-Filter, vollgesogen mit 0,1% Polyethylenimin (NK_1 -Rezeptorassays), oder 0,5% Rinderserumalbumin (NK_2 -Rezeptorassay). Filtergebundene Radioaktivität wird in einem Gamma-zähler quantifiziert. Nichtspezifisches Binden wird als Binden in Gegenwart von 1 µM Substanz P oder Neurokinin A definiert. Spezifisches Binden wird durch Subtrahieren von nichtspezifischem Binden von gesamtem Binden berechnet. Die Konkurrenz von jodiertem SP- oder NKA-Binden durch Testverbindungen oder Standards wird als ein Prozentsatz dieses Maximumbindens ausgedrückt. IC_{50} -Werte (eine Konzentration, die erforderlich ist, um 50% Rezeptorbinden zu inhibieren) werden für jede der Testverbindungen durch nichtlineare Regression, unter Anwendung eines iterativen Kurvenanpassungsprogramms (GraphPAD Inplot, San Diego, CA), erzeugt.

BEISPIEL B

Antagonismus von Tachykinin-induziertem Phosphatidylinosit (PI)-Turnover in vitro durch vermeintliche Antagonisten

[0178] Der Fachmann kann auch die Stärke von NK₁-Rezeptor- und NK₂-Rezeptorantagonismus in vitro wie nachstehend bestimmen. Tachykinin-vermittelte Phosphatidylinosit- (PI, Inositphosphat)-Akkumulation wird in UC11 oder SKLKB82#3-Zellen, in Gegenwart und Abwesenheit von NK₁- bzw. NK₂-Rezeptorantagonisten, gemessen. Gewebe werden in Krebs-Henseleit-Puffer bei 37°C mit 95% Sauerstoff- 5% Kohlendioxidbegasen inkubiert. Gewebe werden dann mit frischem Puffer, enthaltend 100 µCi Myo-[2-3H(N)]Inosit, bei 37°C für 60 min, unter mildem Begasen, inkubiert. Nach zweimaligem Waschen in 5 ml Puffer, enthaltend 10 mM Lithiumchlorid, bei Raumtemperatur werden Gewebe 30 min bei Raumtemperatur mit einer Pufferänderung bei 15 min inkubiert. Der Puffer wird entfernt und Krebs-Henseleit-Puffer (enthaltend 40 µg/ml Bacitracin, 4 µg/ml jeweils Leupeptin und Chymostatin, 0,1% Rinderserumalbumin und 10 µM Thiorphan und 10 mM Lithiumchlorid), einschließlich der Testverbindung, wird zugegeben. Nach 15 min wird SP zu UC11-Zellen oder NKA-zu-SKLKB82#3-Zellen bei verschiedenen Konzentrationen am Beginn der Reaktion gegeben. Nach Inkubation für 60 min bei Raumtemperatur wird die Reaktion durch Zugabe von 930 µl Chloroform:Methanol (1:2 auf das Volumen) zu jedem Röhrchen beendet, gefolgt von 310 µl Chloroform und 310 µl doppelt destilliertem Wasser. Die Proben werden vortexbehandelt, zentrifugiert und 0,9 ml der wässrigen (Spitzen) Phase entfernt und zu 2 ml doppelt destilliertem Wasser gegeben. Das Gemisch wird vortexbehandelt und auf eine 50%ige Bio-Rad AG 1-X8 (Formiatform, 100-200 Mesh) Austauschsäule (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA) beladen. Die Säulen werden in der Reihenfolge gewaschen mit: 1) 10 ml doppelt destilliertem Wasser, 2) 5 ml von 5 mM Dinatriumtetraborat/60 mM Natriumformiat, und 3) 5 ml von 1M Ammoniumformiat/0,1M Ameisensäure. Die dritte Elution wird gesammelt und 1 ml in 7 ml Szintillationsfluid gezählt. Ein 50 µl Aliquot der organischen (Boden) Phase wird entfernt, in einem Szintillationsfläschchen getrocknet und in 7 ml Szintillationsfluid gezählt.

[0179] Das Verhältnis von DPM in dem wässrige Phase Aliquoten (Gesamt-Inositphosphate) zu DPM in dem 50 µl organische Phase Aliquoten (Gesamt-[³H]Inosit eingearbeitet) wird für jede Probe berechnet. Die Daten werden als Prozent Agonisteninduzierte Akkumulation von [³H]Inositphosphaten über Basalspiegeln ausgedrückt. Die Verhältnisse in Gegenwart der Testverbindung und/oder Standards werden mit den Verhältnissen von Kontrollproben (d.h. kein stimulierender Agonist) verglichen.

[0180] Dosisreaktionskurven werden aufgebaut und die Fähigkeit der Testverbindungen zum Inhibieren von Tachykinininduziertem Phosphatidylinosit-Turnover mit Hilfe eines Computerprogramms bestimmt. Die Daten werden als Prozent Stimulierung der gesamten Inositphosphat-Akkumulation gegenüber Basalspiegeln und normalisiert zu der maximalen Reaktion, die durch das Tachykinin erzeugt wird, ausgedrückt. Schild-Analyse wird unter Verwendung von Dosisreaktionskurven, unter Gewinnung eines für die Stärke eines kompetitiven Antagonisten hinweisenden Werts, ausgeführt und wird als der pA₂ ausgedrückt, welcher der negative Logarithmus der molaren Konzentration von Antagonist ist, welcher die Wirkung einer Dosis von Agonist auf die Hälfte von jener, die bei der Dosis von Agonist zu erwarten ist, vermindert. Wenn der Anstieg der erhaltenen Linie durch Schild-Analyse nicht wesentlich von eins (1) verschieden ist, wirkt die Verbindung als ein kompetitiver Antagonist.

BEISPIEL C

Bewertung von NK₁-Antagonismus in vivo

[0181] Der Fachmann kann auch bestimmen, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen NK₁-Rezeptorantagonisten in vivo durch Bewerten der Fähigkeit der Verbindungen sind, die Substanz-P-induzierte Plasmaproteinextravasation in Meerschweinchentrachea zu inhibieren. Substanz-P-induzierte Proteinauslaugung durch postkapillare Venen wird durch Messen von Evans Blue Farbstoffakkumulation in Meerschweinchentrachea bewertet. Die Tiere werden mit Pentobarbital anästhesiert, dann mit Evans Blue Farbstoff (20 mg/kg, i.v., hergestellt in 0,9%iger Natriumchloridlösung) injiziert. Eine Minute nach Farbstoffverabreichung wird der Antagonist verabreicht (i.v.), gefolgt von Substanz P (1,0 nMol/kg, i.v.), und nach 5 Minuten übermäßiger Farbstoff aus dem Kreislauf durch transcardiale Perfusion mit 50 ml 0,9%iger Natriumchloridlösung entfernt. Die Trachea und primäre Bronchien werden entfernt, trockengetupft und gewogen.

[0182] Die Farbstoffquantifizierung wird spektrophotometrisch (620 nm) nach Extrahieren der Gewebe in Formamid für 24 h bei 50°C ausgeführt. Die Werte werden vom Hintergrund (nur Farbstoff, kein Agonist) subtrahiert. ED₅₀ (Dosis von Verbindung, die Substanz-P-induzierte Plasmaproteinextravasation um 50% inhibiert)

wird aus der linearen Regressionsanalyse berechnet.

BEISPIEL D

Bewertung von NK₂-Antagonismus in vivo

[0183] Der Fachmann kann bestimmen, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen NK₂-Rezeptorantagonisten in vivo sind, durch Bewerten der Fähigkeit der Verbindungen, Bronchokonstriktion, erzeugt durch einen selektiven NK₂-Rezeptoragonisten, [(β-Ala⁸)NKA 4-10 in Meerschweinchen zu inhibieren. Tiere werden mit Urethan anästhesiert und dann über die juguläre Vene, Carotidarterie und Trachea kanüliert. Die Carotidkanüle wird mit t-Statham-Druckwandler zum Messen des Blutdrucks verbunden und der Katheter, in die juguläre Vene angeordnet, wird zum Verabreichen der Testverbindungen verwendet. Die Tracheakanüle wird in einen T-Konnektor eingeschoben und ein Arm des T-Konnektors wird mit einer Atempumpe verbunden, während der andere Arm mit einem weiteren Druckwandler verbunden wird. Die Atempumpe wird zum Freisetzen von 64 Schlägen pro Minute eingestellt und das Volumen an Luft abgegeben, sodass der Insufflationsdruck 10 cm Wasser ist. Die Tiere werden sich für etwa 15 Minuten akklimatisieren lassen, bis stabile Atmung und stabiler Blutdruck erhalten werden. Vermeintliche Tachykininantagonisten oder Träger werden i.v. verabreicht und die Leitung wird mit Wasser gespült. Dosisreaktionskurven werden dann für den NK₂-Rezeptor-selektiven Antagonisten, [(β-Ala⁸)NKA 4-10, bei Dosen im Bereich von 1-30 nMol/kg i.v. erzeugt. Bronchokonstriktion wird von der dosisabhängigen Erhöhung des pulmonaren Insufflationsdrucks beeinflusst, der in Reaktion zu den Agonisten stattfindet. Antagonismus von Testverbindungen wird von einer Verschiebung der Agonistendosis-Reaktionskurve nach rechts und der Absenkung des maximalen Insufflationsdrucks, der in Reaktion auf [(β-Ala⁸)NKA 4-10 erzeugt wird, beeinflusst.

BEISPIEL E

Bewertung von NK₁- und NK₂-Antagonismus in vivo

[0184] Der Fachmann kann bestimmen, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen NK₂-Rezeptorantagonisten in vivo sind, durch Bewerten der Fähigkeit der Verbindungen, Capsaicin-induzierte respiratorische Wirkungen zu inhibieren, von denen bekannt ist, dass sowohl SP und auch NKA aus empfindlichen Luftwegsnerven freigesetzt werden. Antagonismus von Capsaicininduzierten respiratorischen Wirkungen in Meerschweinchen bei Bewusstsein wird wie nachstehend ausgeführt. In-vivo-Versuche werden unter Verwendung von männlichen Dunkin-Hartley-Meerschweinchen (250-350 g) durchgeführt. Die Veränderungen bei Atmungsmustern bei Bewusstsein werden bei vier Tieren gleichzeitig, unter Anwendung von modifizierter Ganzkörper-Plethmymographie, bestehend aus vier kleinen Plexiglaskästen, jeweils verbunden mit einem Bezugskasten bzw. einer Referenzbox über verschiedene Druckwandler Validyne DP 45-16, verfolgt. Die 4 Kästen werden mit einer Luftzuführungsleitung (auch zur Aerosolfreisetzung verwendet) ausgestattet und einer Abgasluftleitung. Die Zuführungs- und Ableitungen sind von der gleichen Länge und engen Bohrung und erwachsen aus einer üblichen Zuführungskammer und werden mit einer üblichen Abgaskammer belüftet. Dieses System wird angewendet, um zu sichern, dass Fluktuationen der Zuführluft und Atmosphärendruck in Phase bleiben und von dem Nettosignal durch Differenzialdruckwandler entfernt werden. Die analogen Drucksignale werden über den A/D Digitalwandler Data Translation DT2821 digitalisiert. Die Daten werden mit einer Geschwindigkeit von 100 Proben/Sekunde/Tier aufgenommen. Jeder Zyklus von Druckänderung wird unter Verwendung der nachstehenden Parameter analysiert: Ansteigen und Fallen des Anstiegs, bestimmt zwischen minimalen und maximalen Drücken, dem Verhältnis des Ansteigens gegenüber dem Fallen des Anstiegs, und dem Größenwert der Veränderung zwischen anfänglichem Gegendruck und Spitzenzyklusdruck. Unter Verwendung dieser Werte (und Beobachtungen der Tiere) werden die Druckzyklen bei normaler Atmung, erzwungener Exhalation (scheinbar durch abdominales Verhalten), signifikanten Atmungsereignissen (SRE; gewöhnlicher Husten, weniger häufig Niesen oder Keuchen, die durch transiente, extrem große Druckerhöhungen charakterisiert sind, die vom Geräusch unterscheidbar sind) und Bewegung/Geräusch mit einem PC AT 286, auf dem ein System V UNIX arbeitendes System läuft, charakterisiert. Dyspnea wird als eine signifikante, verzögerte Erhöhung im plethmymographischen Druck definiert, welcher mit einer beobachtbaren Verschiebung des ausgeführten Atmens im Tier verbunden ist.

[0185] Während des Verlaufs eines typischen Versuchs, in dem Luftwegsreaktivität auf verschiedene Bronchokonstriktionsmittel geprüft wird, werden Aerosole für 19 min (0,33 ml/min), unter Verwendung eines DeVilbiss Ultraneb 99 Ultraschallzerstäubers, freigesetzt und Tiere während dieser Zeit verfolgt. Vor der Versprühung wird 1 min von dem zurückbleibenden Atmen gesammelt, um einen Grundliniendruck herzustellen. In vorangehenden Versuchen wurden verschiedene Konzentrationen von Capsaicin bewertet und die Konzentration

von 0,001% ausgewählt, die die Anzahl von Tieren maximiert, die Dyspnea zeigen, jedoch die Schwere der Reaktion minimiert. Vermeintliche Tachykininantagonisten werden verabreicht (i.v.) 20 Minuten vor dem Beginn der Aerosolexposition und oral 1 Stunde vor dem Beginn der Aerosolexposition.

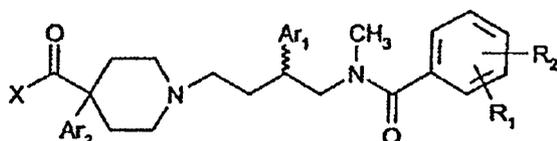
[0186] Tachykininrezeptorbinden (IC_{50} -Werte) für eine erfindungsgemäße, repräsentative Verbindung wird in Tabelle 1 gefunden. Der Wert in Tabelle 1 wurde durch das Verfahren von vorliegendem Beispiel A bestimmt und gibt den Durchschnitt von verschiedenen Versuchen wieder. Diese Verbindung zeigt hohe Affinität für sowohl NK_1 - als auch NK_2 -Rezeptoren.

Tabelle 1

BEISPIEL NUMMER	<u>Tachykininrezeptorbinden</u>	
	NK_1 IC_{50} (nM)	NK_2 IC_{50} (nM)
1. 2	23	178

Patentansprüche

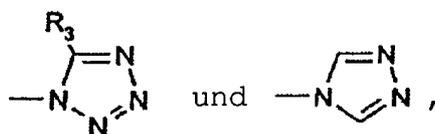
1. Verbindung der Formel



worin

R_1 1 bis 3 Substituenten, jeweils unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Halogen, C_1 - C_6 -Alkyl und C_1 - C_6 -Alkoxy, darstellt;

R_2 einen Rest, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus

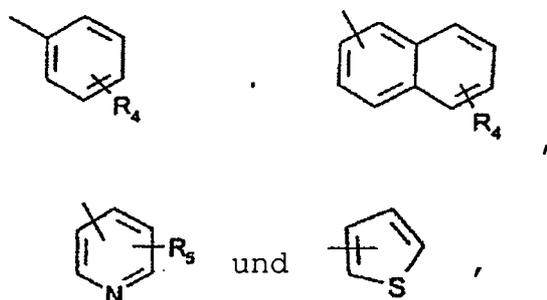


darstellt,

worin

R_3 aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, C_1 - C_9 -Alkyl und $-CF_3$, ausgewählt ist;

Ar_1 einen Rest, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus



darstellt,

worin

R_4 1 bis 3 Substituenten, jeweils unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, $-CF_3$, C_1 - C_6 -Alkyl und C_1 - C_6 -Alkoxy, darstellt;

R_5 1 bis 2 Substituenten, jeweils unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Halogen, C_1 - C_6 -Alkyl und C_1 - C_6 -Alkoxy, darstellt;

Ar_2 einen Rest, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus

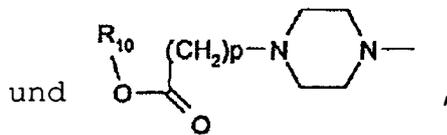
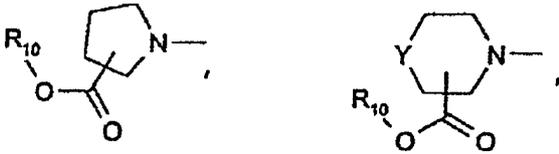


darstellt,
worin

R_6 1 bis 3 Substituenten, jeweils unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Halogen, $-CF_3$, C_1 - C_6 -Alkyl und C_1 - C_6 -Alkoxy, darstellt;

R_7 1 bis 2 Substituenten, jeweils unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Halogen, C_1 - C_6 -Alkyl und C_1 - C_6 -Alkoxy, darstellt;

X einen Rest, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus



darstellt,
worin

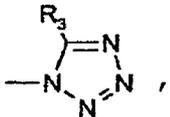
Y -O- oder $-CH_2-$ darstellt;

p eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist;

R_{10} aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff und C_1 - C_6 -Alkyl, ausgewählt ist;
und Stereoisomere und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

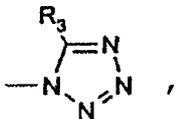
2. Verbindung nach Anspruch 1, worin R_1 3,4,5-Trimethoxy darstellt.

3. Verbindung nach Anspruch 1, worin R_2 den Rest



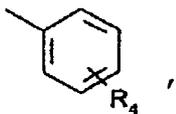
worin R_3 Wasserstoff darstellt, bedeutet.

4. Verbindung nach Anspruch 1, worin R_1 2-Methoxy darstellt und R_2 in der 5-Position vorliegt und den Rest



worin R_3 Wasserstoff darstellt, bedeutet.

5. Verbindung nach Anspruch 1, worin Ar_1 den Rest

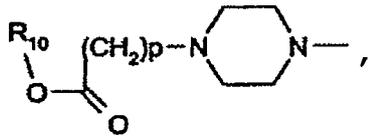


worin R_9 wie in Anspruch 1 definiert ist, bedeutet.

6. Verbindung nach Anspruch 1, worin Ar_1 aus der Gruppe, bestehend aus Phenyl, 3,4-Dichlorphenyl und 4-Fluorphenyl, ausgewählt ist.

7. Verbindung nach Anspruch 1, worin Ar₂ Phenyl darstellt.

8. Verbindung nach Anspruch 1, worin X den Rest



worin p und R₁₀ wie in Anspruch 1 definiert sind, bedeutet.

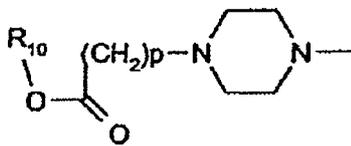
9. Verbindung nach Anspruch 8, worin p 1 ist.

10. Verbindung nach Anspruch 8, worin p 2 ist.

11. Verbindung nach entweder Anspruch 9 oder 10, worin R₁₀ Wasserstoff darstellt.

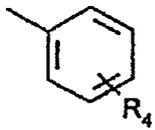
12. Verbindung nach entweder Anspruch 9 oder 10, worin R₁₀ Ethyl darstellt.

13. Verbindung nach einem der Ansprüche 2, 3, 4, 5, 6 oder 7, worin X den Rest

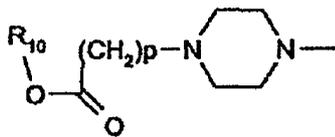


darstellt, worin p 1 oder 2 ist und R₁₀ aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff und Ethyl, ausgewählt ist.

14. Verbindung nach Anspruch 1, worin R₁ 3,4,5-Trimethoxy darstellt, Ar₁ den Rest

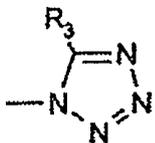


darstellt, worin R₉ wie in Anspruch 1 definiert ist, Ar₂ Phenyl darstellt, und X den Rest

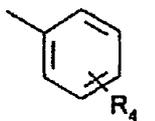


darstellt, worin p 1 oder 2 ist und R₁₀ aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff und Ethyl, ausgewählt ist.

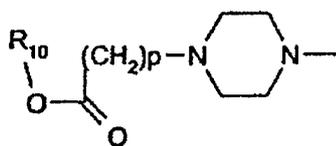
15. Verbindung nach Anspruch 1, worin R₂ den Rest



darstellt, worin R₃ Wasserstoff darstellt, Ar₁ den Rest

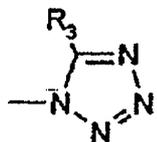


darstellt, worin R₄ wie in Anspruch 1 definiert ist, Ar₂ Phenyl darstellt, und X den Rest

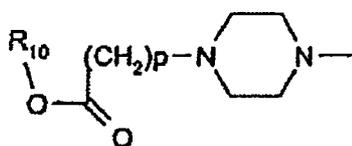


darstellt, worin p 1 oder 2 ist und R_{10} aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff und Ethyl, ausgewählt ist.

16. Verbindung nach Anspruch 1, worin R_1 2-Methoxy darstellt, und R_2 in der 5-Position vorliegt, und den Rest



darstellt, worin R_3 Wasserstoff darstellt, Ar_1 aus der Gruppe, bestehend aus Phenyl, 3,4-Dichlorphenyl und 4-Fluorphenyl, ausgewählt ist, Ar_2 Phenyl darstellt, und X den Rest



darstellt, worin p und R_{10} wie in Anspruch 1 definiert sind.

17. Verbindung nach Anspruch 16, worin p 1 oder 2 ist und R_{10} Wasserstoff darstellt.

18. Verbindung nach Anspruch 16, worin p 1 oder 2 ist und R_{10} Ethyl darstellt.

19. Verbindung nach Anspruch 1, worin $R_{10} = H$.

20. Verbindung nach Anspruch 1, worin die Verbindung (R)- oder (S)-N-Methyl-N-(4-(4-phenyl-4-((4-carboethoxymethyl)piperazin-1-yl)carboxamido)piperidin-1-yl)-2-(3,4-dichlorphenyl)butyl)-2-methoxy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzamid oder ein Gemisch davon darstellt.

21. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine Verbindung nach Anspruch 1 und einen pharmazeutisch verträglichen Träger.

22. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Asthma.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen