PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:
2001 -3451

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[7]:

C 07 D	401/12	C 07 D	211/40
C 07 D	405/12	C 07 D	241/04
C 07 D	409/12	A 61 K	31/445
C 07 D	413/12	A 61 K	31/496
C 07 D	417/12	A 61 P	29/00
C 07 D	417/14	A 61 P	19/00
C 07 D	471/02	A 61 P	11/00
C 07 D	211/36	A 61 P	37/00

(19) ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **22.03.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **26.03.1999 10.06.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/9901117 1999/9902194**

(33) Země priority: **SE SE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.04.2002**
(Věstník č. 4/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/SE00/00563**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/58305**

(71) Přihlašovatel:
ASTRAZENECA AB
, Södertälje, SE;

(72) Původce:
Baxter Andrew, Loughborough, GB;
Brough Stephen, Loughborough, GB;
Kindon Nicholas, Loughborough, GB;
Mcinally Thomas, Loughborough, GB;
Roberts Bryan, Loughborough, GB;
Thom Stephen, Loughborough, GB;

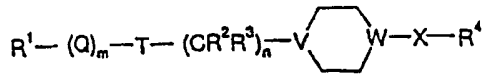
(74) Zástupce:
Zelený Pavel JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Nové sloučeniny

(57) Anotace:

Řešení poskytuje sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^1 představuje popřípadě substituovaný C_1-C_{12} alkyl nebo popřípadě substituovaný 3- až 10-ti členný nasycený nebo nenasycený kruhový systém obsahující až dva atomy uhlíku kruhu, které tvoří karbonylové skupiny a obsahuje až čtyři heteroatomy nezávisle vybrané z dusíku, kyslíku a síry; m je 0 nebo 1; Q představuje OCH_2, C_1-C_4 alkylen nebo C_2-C_4 alkenylen; T představuje C(O)NH nebo když m je 0, T může navíc představovat vazbu nebo NH, nebo když m je 1 a Q představuje C_1-C_4 alkylen, T může navíc představovat NH; n je 1 až 4; každý R^2 a R^3 nezávisle představuje H nebo C_1-C_4 alkyl; V představuje N a W představuje N nebo CH; X představuje O, C(O), CH(OH), SO_2, NH nebo N(C_1-C_6 alkyl), za předpokladu, že když W představuje N, pak X představuje buď C(O) nebo SO_2 a když W představuje CH, pak X je jiný než SO_2; R^4 představuje popřípadě substituovaný fenyl; R^5 a R^6 každý nezávisle představuje H, C_1-C_6 alkyl nebo heteroxy-C_1-C_6 alkyl, nebo R^5 a R^6 společně s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, tvoří 4- až 7-mi členný nasycený heterocyklický kruh; R^7 a R^8 každý nezávisle představuje H nebo C_1-C_6 alkyl; a R^9 představuje OH nebo -NR^7R^8; způsob jejich přípravy, farmaceutický prostředek, který je obsahuje a jejich použití při léčení.



(I)

CZ 2001 - 3451 A3

07.01.02

PV 2001-3457

Nové sloučeniny

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká nových sloučenin, způsobů jejich přípravy, farmaceutických prostředků, které je obsahují a jejich použití při léčbě.

Dosavadní stav techniky

Chemokiny hrají důležitou úlohu při imunitních a zánětlivých reakcích při různých onemocněních a poruchách, včetně astma a alergických onemocnění, stejně jako při autoimunitních patologiích, jako jsou revmatická artritida a ateroskleróza. Tyto malé secerované molekuly představují růstovou nadskupinu 8-mi až 14-ti kilodaltonových proteinů charakterizovanou konzervací čtyř cysteinových motivů. Nadskupina chemokinů může být rozdělena do dvou hlavních skupin vykazujících charakteristické strukturální motivy, skupin Cys^{f}X-Cys (C-X-C) a Cys-Cys (C-C). Ty jsou rozlišeny na základě vložení samotné amino kyseliny mezi NH-nejbližší pár zbytků cysteinu a podobnou sekvenci.

Chemokiny C-X-C zahrnují několik silných chemoatraktantů a aktivátorů neutrofilních leukocytů, jako jsou interleukin-8 (IL-8) a aktivační peptid-2 neutrofilních leukocytů (NAP-2).

Chemokiny C-C zahrnují silné chemoatraktanty monocytů a lymfocytů, ale nikoliv neutrofilních leukocytů, jako jsou chemotaktické proteiny 1 až 3 (MCP-1, MCP-2 a MCP-3) lidských monocytů, RANTES (Regulated on Activation, Normal T Expressed and Secreted), eotaxin a proteiny 1α a 1ß (MIP-1α a MIP-1β) zánětlivých makrofágů.

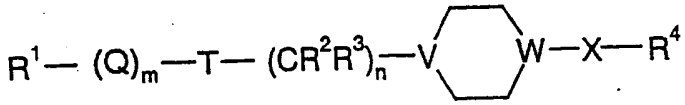
07.01.02

Studie prokazují, že účinky chemokinů jsou přenášeny podskupinou spřažených receptorů G proteinů, mezi kterými jsou receptory označované CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3 a CXCR4. Tyto receptory představují dobré cíle pro vývoj léčivých látek, jelikož činidla, která modulují tyto receptory mohou být užitečná při léčení poruch a nemocí, jako jsou výše uvedené.

Jisté piperidylové a piperazinylové deriváty jsou známé z US patentu čís. 3 787 419, 4 559 349 a 5 210 086 pro použití jako látky s tlumivým účinkem na centrální nervový systém, protipsychotická činidla a jako protilátky α_1-adrenoreceptoru.

Podstata vynálezu

Podle předkládaného vynálezu je poskytována sloučenina obecného vzorce



(I)

ve kterém:

R^1 představuje C_1-C_{12} alkylovou skupinu popřípadě substituovanou jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupin kyanové, hydroxylové, C_1-C_6 alkoxylové, C_1-C_6 alkylthiové a C_1-C_6 alkoxykarbonylové, nebo

R^1 představuje 3- až 10-ti členný nasycený nebo nenasycený kruhový systém, který může obsahovat až do dvou atomů uhlíku kruhu, které tvoří karbonylovou skupinu, a který může obsahovat až do 4 heteroatomů kruhu, nezávisle vybraných z dusíku, kyslíku a síry, kruhový systém je popřípadě

07.01.02

substituovaný jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými z atomů halogenu a kyanové, nitro, hydroxylové, C_1-C_6 alkylové, C_3-C_6 cykloalkylové, C_1-C_6 alkoxylové, C_1-C_6 alkoxykarbonylové, C_1-C_6 halogenalkylové, C_1-C_6 halogenalkoxylové, $-NR^5R^6$, C_3-C_6 cykloalkylaminové, C_1-C_6 alkylthiové, C_1-C_6 alkylthio-C_1-C_6 alkylové, C_1-C_6 alkylkarbonylaminové, $-C(O)NR^7R^8$, sulfonamidové ($-SO_2NH_2$), (di)-C_1-C_6 - sulfonamidové, fenylové, fenylaminové, nitrofenylové, pyridylové, pyridylthiové, benzodioxanylové, thienylové, furanylové skupiny a skupiny $C(O)R^9$- substituované C_1-C_6 alkylové skupiny nebo C_1-C_6 alkoxylskupiny;

m je 0 nebo 1;

Q představuje skupinu OCH_2, C_1-C_4 alkylen nebo C_2-C_4 alkenylen;

T představuje skupinu C(O)NH, nebo když m je 0, může T navíc představovat vazbu nebo skupinu NH, nebo když m je 1 a Q představuje C_1-C_4 alkylen, T může navíc představovat skupinu NH;

n je 1, 2, 3 nebo 4;

každý R^2 nezávisle představuje atom vodíku nebo C_1-C_4 alkylovou skupinu;

každý R^3 nezávisle představuje atom vodíku nebo C_1-C_4 alkylovou skupinu;

V představuje atom dusíku;

W představuje atom dusíku nebo skupinu CH;

07.01.02

X představuje atom kyslíku nebo skupinu C(O), CH(OH), NH nebo $N(C_1-C_6$ alkyl), za předpokladu, že W představuje atom dusíku, pak X představuje C(O);

R^4 představuje fenylovou skupinu popřípadě substituovanou jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými z atomů halogenu a aminoskupiny, nitroskupiny, kyanové skupiny , sulfonylové skupiny ($-SO_3H$), sulfonamidové skupiny ($-SO_2NH_2$), C_1-C_6 alkylové skupiny, C_1-C_6 halogenalkylové skupiny, C_1-C_6 halogenalkoxylové skupiny a C_1-C_6 alkylsulfonylové skupiny;

R^5 a R^6 každý nezávisle představuje atom vodíku nebo C_1-C_6 alkylovou nebo hydroxy-C_1-C_6 alkylovou skupinu nebo

R^5 a R^6 společně s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny tvoří 4- až 7-mi členný nasycený heterocyklický kruh;

R^7 a R^8 každý nezávisle představuje atom vodíku nebo C_1-C_6 alkylovou skupinu; a

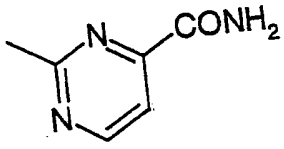
R^9 představuje hydroxylovou skupinu nebo skupinu $-NR^7R^8$;
za předpokladu, že

(a) když m je 0, T je CONH, n je 2, 3 nebo 4 a každý z R^2 a R^3 představuje vodík, W je CH, X je C(O) nebo CH(OH) a R^1 představuje substituovaný 3- až 10-členný nenasycený kruhový systém, pak jeden nebo více substituentů v kruhovém systému neobsahuje hydroxyl, halogen, C_1-C_6 alkoxy- nebo C_1-C_6 halogenalkoxy skupinu, a

(b) když W je N, X je C(O), R^4 představuje 3-trifluormethyl-fenyl, m je 0 a T je vazba, pak R^1 a $(CR^2R^3)_n$ pojímané společně nepředstavují C_1-C_6 alkylovou skupinu, a

07.01.02

(c) když W je CH, X je O, n je 2 nebo 3 a každý R^2 a R^3 představuje vodík, m je 0 a T je NH, pak R^1 nepředstavuje skupinu



;

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát.

V kontextu předkládaného popisu, může být alkylová skupina jako substituent nebo alkylová část v substituující skupině přímá nebo rozvětvená. Dále mohou být alkylové části v dialkylaminové, di(hydroxyalkyl)aminové nebo dialkylsulfonamidové skupině jako substituentu stejné nebo různé.

R^1 představuje C_1-C_{12}, výhodně C_1-C_{10} alkylovou skupinu popřípadě substituovanou jedním nebo více (např. jedním, dvěmi, třemi nebo čtyřmi) substituenty nezávisle vybranými ze skupin kyanové, hydroxylové, C_1-C_6, výhodně C_1-C_4 alkoxylové (např. methoxy-, ethoxy-, propoxy-, butoxy-, pentyloxy- nebo hexyloxy), C_1-C_6, výhodně C_1-C_4 alkylthiové (např. methyl-, ethyl-, propyl-, butyl-, pentyl- nebo hexylthiové) a C_1-C_6, výhodně C_1-C_4 alkoxykarbonylové (např. methoxy-, ethoxy-, propoxy-, butoxy-, pentyloxy- nebo hexyloxykarbonylové), nebo

R^1 představuje 3- až 10-ti členný nasycený nebo nenasycený kruhový systém, obsahující až do 2 atomů uhlíku kruhu, které tvoří karbonylové skupiny, a obsahující až do 4 heteroatomů kruhu, nezávisle vybraných z dusíku, kyslíku a síry, přičemž je kruh popřípadě substituovaný jedním nebo více (např. jedním, dvěmi, třemi nebo čtyřmi) substituenty nezávisle vybranými z atomů halogenu (fluoru, chloru, bromu nebo jódu), a skupiny kyano, nitro, hydroxylové, C_1-C_6 alkylové (např. methylové, ethylové, propylové, isopropylové, butylové, isobutylové, terc.butylové, pentylové nebo

07.01.02

hexylové), C_3-C_6 cykloalkylové (cyklopropylové, cyklobutylové, cyklopentylové nebo cyklohexylové), C_1-C_6 alkoxylové (např. methoxylové, ethoxylové, propoxylové, butoxylové, pentyloxylové nebo hexyloxylové), C_1-C_6 alkoxykarbonylové (např. methoxy-, ethoxy-, propoxy-, butoxy-, pentyloxy- nebo hexyloxykarbonylové), C_1-C_6 halogenalkylové (např. trifluormethylové), C_1-C_6 halogenalkoxylové (např. trifluormethoxylové), $-NR^5R^6$, C_3-C_6 cykloalkylaminové (cyklopropyl-, cyklobutyl-, cyklopentyl- nebo cyklohexylaminové), C_1-C_6 alkylthiové (např. methyl-, ethyl-, propyl-, butyl-, pentyl- nebo hexylthiové), C_1-C_6 alkylthio-C_1-C_6 alkylové (např. methylthiomethylové), C_1-C_6 alkylkarbonylaminové (např. methyl-, ethyl-, propyl-, butyl-, pentyl- nebo hexylkarbonylaminové), $-C(O)NR^7R^8$, sulfonamidové ($-SO_2NH_2$), (di)C_1-C_6 alkylsulfonamidové (např. (di)methylsulfonamidové nebo (di)ethylsulfonamidové), fenylové, fenylaminové, nitrofenylové, pyridylové, pyridylthiové, benzodioxanylové, thienylové, furanylové skupiny a $C(O)R^9$-, substituované C_1-C_6 alkylové skupiny nebo C_1-C_6 alkoxyskupiny, přičemž alkylové a alkoxylové části mají výše uvedený význam.

3- až 10-ti členný nasycený nebo nenasycený kruhový systém ve skupině R^1 může být monocyklický nebo polycyklický, obsahující 2 nebo více kondenzovaných kruhů, jejichž příklady zahrnují cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, norbornylenyl, adamantyl, piperidyl, fenyl, naftyl, nafthyridinyl, 1,3--benzodioxolyl, pyrazolyl, furanyl, pyridyl, thienyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, chromonyl, imidazolyl, chinolinyl, isochinolinyl, benzimidazolyl, pyrimidinyl, pyrazolopyrimidinyl, thienopyrimidinyl, thiazolopyrimidinyl, pyrimidindion, pyrazinyl, pyridazinyl, purinyl, chinoxalinyl, thiazolyl, isothiazolyl a 2,4-dioxo-3,4-dihydrochinazolinyl.

07.01.02

Výhodně R^1 představuje C_1-C_{10} alkylovou skupinu popřípadě substituovanou jedním nebo dvěmi substituenty nezávisle vybranými ze skupin kyanové, hydroxylové, C_1-C_4 alkoxylové, C_1-C_4 alkylthiové a C_1-C_4 alkoxykarbonylové, nebo

R^1 představuje 3- až 10-ti členný nasycený nebo nenasycený kruhový systém, obsahující až dva atomy uhlíku kruhu, které tvoří karbonylové skupiny, a který obsahuje až do 4 heteroatomů kruhu nezávisle vybraných z dusíku, kyslíku a síry, přičemž je kruhový systém popřípadě substituovaný jedním, dvěmi nebo třemi susbtituenty nezávisle vybranými z atomů halogenu a skupin kyanové, nitro, hydroxylové, C_1-C_4 alkylové, C_3-C_6 cykloalkylové, C_1-C_4 alkoxylové, C_1-C_4 alkoxykarbonylové, C_1-C_3 halogenalkylové, C_1-C_3 halogenalkoxylové, $-NR^5R^6$, C_3-C_6 cykloalkylaminové, C_1-C_4 alkylthiové, C_1-C_4 alkylthio-C_1-C_4 alkylové, C_1-C_4 alkylkarbonylaminové, $-C(O)NR^7R^8$, fenylové, fenylaminové, nitrofenylové, pyridylové, pyridylthiové, benzodioxanylové, thienylové, furanylové a $C(O)R^9$- substituované C_1-C_4 alkylové skupiny nebo C_1-C_4 alkoxyskupiny.

Q výhodně představuje skupinu OCH_2, C_1-C_3 alkylenovou nebo C_2-C_3 alkenylenovou.

Každý R^2 nezávisle představuje atom vodíku nebo C_1-C_4 alkylovou (např. methylovou, ethylovou, propylovou, isopropylovou nebo butylovou) skupinu, a je zvláště atomem vodíku.

Každý R^3 nezávisle představuje atom vodíku nebo C_1-C_4 alkylovou (např. methylovou, ethylovou, propylovou, isopropylovou nebo butylovou) skupinu a je zvláště atomem vodíku.

Výhodně je n 2 nebo 3.

07.01.02

X výhodně představuje atom kyslíku nebo skupinu C(O) nebo NH.

R^4 představuje fenylovou skupinu popřípadě substituovanou jedním nebo více (např. jedním dvěmi, třemi nebo čtyřmi) substituenty nezávisle vybranými z atomů halogenu (fluoru, chloru, bromu nebo jodu), a amino-, nitro-, kyano-, sulfonylové ($-SO_3H$), sulfonamidové ($-SO_2NH_2$), C_1-C_6, výhodně C_1-C_4 halogenalkylové (např. trifluormethylové), C_1-C_6, výhodně C_1-C_4 halogenalkoxylové (např. trifluor-methoxylové) a C_1-C_6, výhodně C_1-C_4 alkylsulfonylové (např. methyl-, ethyl-, propyl-, butyl-, pentyl- nebo hexylsulfonylové) skupiny.

Výhodně R^4 představuje fenylovou skupinu popřípadě substituovanou jedním nebo dvěmi atomy halogenu, zvláště atomy chloru.

R^5 a R^6 každý nezávisle představuje atom vodíku nebo C_1-C_6, výhodně C_1-C_4 alkylovou nebo hydroxy-C_1-C_6, výhodně hydroxy-C_1-C_4 alkylovou skupinu nebo R^5 a R^6 společně s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny tvoří 4- až 7-mi členný nasycený heterocyklický kruh. Alkylová část může v každém případě být, například methylová, ethylová, propylová, butylová, pentylová nebo hexylová skupina. V hydroxyalkylových skupinách může být hydroxylová skupina připojena k jakémukoliv vhodnému atomu uhlíku alkylové částice.

R^7 a R^8 každý nezávisle představují atom vodíku nebo C_1-C_6, výhodně C_1-C_4 alkylovou (např. methylovou, ethylovou, propylovou, butylovou, pentylovou nebo hexylovou) skupinu. Výhodně R^7 a R^8 každý nezávisle představují atom vodíku nebo methylovou skupinu.

R^9 představuje hydroxylovou skupinu nebo výhodně skupinu $-NR^5R^6$.

07.01.02

Příklady zvláště výhodných sloučenin podle tohoto vynálezu zahrnují:

4-chlor-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2--[2-(dimethylamino)-2-oxoethoxy]benzamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-3-ethoxybenzamid-hydrochlorid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-4-isopropoxybenzamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-4-ethoxybenzamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-3-(trifluormethoxy)benzamid-hydrochlorid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-4-methoxybenzamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-4-(trifluormethoxy)benzamid-hydrochlorid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-furamid--hydrochlorid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-fenylacetamid-hydrochlorid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-3-methoxybenzamid-hydrochlorid,
3-chlor-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}benzamid-hydrochlorid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-4-fluorbenzamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-3-fluorbenzamid-hydrochlorid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-3-hydroxybenzamid-hydrochlorid,
N-{2-[4-(4-chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}-3-[2-(methylamino)-2-oxoethoxy]benzamid-hydrochlorid,
2-[3-{2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}-2,4-dioxo--3,4-dihydro-1(2H)-chinazolinyl]-N,N-dimethylacetamid-hydro-

07.01.02

chlorid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorbenzoyl)-1-piperazinyl]ethyl}-3-methoxy-benzamid-hydrochlorid,
3,4-dichlor-N-{2-[4-(3,4-dichlorbenzoyl)-1-piperazinyl]ethyl}-benzamid,
4-chlor-N-{2-[4-(3,4-dichlorbenzoyl)-1-piperazinyl]ethyl}-2--[2-(dimethylamino)-2-oxoethoxy]benzamid-hydrochlorid,
N~7~-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-5-methyl-[1,3]thiazolo[4,5-d]pyrimidin-2,7-diamin,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-9-methyl-9H--purin-6-amin,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-1,3-benz-thiazol-2-amin,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-1,3-benz-oxazol-2-amin,
6-chlor-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2--pyrazinamin,
6-chlor-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-3--pyridazinamin,
6-({2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}amino)-1,3--dimethyl-2,4(1H,3H)-pyrimidindion,
N-{1-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-piperidin-1-yl-methyl]-2-methyl--propyl}-4-methylbenzamid, hydrochloridová sůl,
N-{1-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-piperidin-1-yl-methyl]-2-methyl--propyl}-3-methoxybenzamid, hydrochloridová sůl,
N-{2-[4-(3,4-dichloranilin)-1-piperidyl]ethyl}-3-methoxy-benzamid-dihydrochlorid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-N-(3--methoxybenzyl)amin-dihydrochlorid,
3-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-6-methoxy--2,4(1H, 3H)-chinazolindion,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-3-fluor-benzamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}benzamid,
4-chlor-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-

07.01.02

benzamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-4-methoxy-benzamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-methoxy-benzamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-3-methoxy-benzamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-nitro-benzamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-methyl-benzamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-3-(trifluormethyl)benzamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-3,5-dinitrobenzamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-jod-benzamid,
4-kyan-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-benzamid,
4-brom-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-benzamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-4-methyl-benzamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-4-nitro-benzamid,
3-brom-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}benzamid,
3,4-dichlor-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-benzamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-4-fluor-benzamid,
2,4-dichlor-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-benzamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-3-methyl-benzamid,

07.01.02

N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-4-jodbenz-
amid,
4-chlor-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-3-
-nitrobenzamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-4-methyl-3-
-nitrobenzamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-fluor-5-
-(trifluormethyl)benzamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-3-(trifluor-
methoxy)benzamid,
3,5-dichlor-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-
benzamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-4-(trifluor-
methyl)benzamid,
3-kyan-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}benz-
amid,
2-brom-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-5-
-methoxybenzamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-furamid,
3-chlor-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}benz-
amid,
2-chlor-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}benz-
amid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-3,5-difluor-
benzamid,
2,3-dichlor-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-
benzamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-naftamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-(methyl-
sulfanyl)nikotinamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-fluor-6-
-(trifluormethyl)benzamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2,4-difluor-
benzamid,

07.01.02

N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-thiofen-karboxamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-chinoxalin-karboxamid,
methyl-4-({2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-amino)-4-oxobutanoát,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}bicyklo-[2,2,1]hept-5-en-2-karboxamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}cyklobutan-karboxamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-methoxy-acetamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}cyklohexan-karboxamid,
(E)-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-3-fenyl--2-propenamid,
2-chlor-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-nikotinamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-fenyl-acetamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-cyklopentan-karboxamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-fenoxy-acetamid,
N-{2-[4-(4-chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}benzamid,
N-{2-[4-(4-chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}-3-(trifluor-methyl)benzamid,
4-(terc.butyl)-N-{2-[4-(4-chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}-benzamid,
N-{2-[4-(4-chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}-4-methylbenz-amid,
N-{2-[4-(4-chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}-4-nitrobenz-amid,
N-{2-[4-(4-chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}-3-methylbenz-amid,

07.01.02

N-{2-[4-(4-chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}-4-methyl-3-nitrobenzamid,
N-{2-[4-(4-chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}-3-kyanbenzamid,
N-{2-[4-(4-chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}-2-furamid,
N-{2-[4-(4-chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}-3-nitrobenzamid,
N-{2-[4-(4-chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}-2-naftamid,
N-{2-[4-(4-chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}-2-(methylsulfanyl)nikotinamid,
N-{2-[4-(4-chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}-2-(2,3-dihydro--1,4-benzdioxin-2-yl)-1,3-thiazol-4-karboxamid,
N~2~-cyklopropyl-N-4~-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2,4-pyridindiamin,
2-{[4-({4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}amino)-2--pyrimidinyl]amino}-1-ethanol,
2-[[4-({2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}amino)--2-pyrimidinyl](methyl)amino]-1-ethanol,
N~4~-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-N~2~--fenyl-2,4-pyrimidindiamin,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-(methylsulfanyl)-4-pyrimidinamin,
N~4~-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-6-methyl-2,4-pyrimidindiamin,
N~4~-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-N~2~,6--dimethyl-2,4-pyrimidindiamin,
2-chlor-N~4~-cyklopropyl-N~6~-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1--piperidyl]ethyl}-4,6-pyrimidindiamin,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-4-fenyl-2--pyrimidinamin,
N~2~-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-N~4~,-N~4~,6-trimethyl-2,4-pyrimidindiamin,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-4-(trifluormethyl)-2-pyrimidinamin,

07.01.02

N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-4-(propylsulfanyl)-2-pyrimidinamin,
N~2~-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-N~4~--fenyl-2,4-pyrimidindiamin,
N~4~-cyklopropyl-N~2~-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2,4-pyrimidindiamin,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}[1,8]naftyridin-2-amin,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamin,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-pyrimidinamin,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-4,6-dimethoxy-2-pyrimidinamin,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-4-(3-furyl)--2-pyrimidinamin,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-1-methyl--1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-1H-purin--6-amin,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-5-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-amin,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-7-methylthieno[3,2-d]pyrimidin-4-amin,
N-{2-[4-(4-chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}-2-thiofenkarboxamid,
N-{2-[4-(4-chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}-2-chinoxalinkarboxamid,
N-{2-[4-(4-chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}bicyklo[2,2,1]-hept-5-en-2-karboxamid,
N-{2-[4-(4-chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}cyklohexankarboxamid,
(E)-N-{2-[4-(4-chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}-3-fenyl--2-propenamid,

07.01.02

N-{2-[4-(4-chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}-2-fenoxy-acetamid,
(E)-N-{2-[4-(4-chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}-3-(4-nitro-fenyl)-2-propenamid,
2-(1-adamantyl)-N-{2-[4-(4-chlorbenzoyl)-1-piperidyl]-ethyl}acetamid,
(4-chlorfenyl)(1-{2-[(2-fluor-4,5-dimethoxybenzyl)amino]-ethyl}-4-piperidyl)methanon,
(4-chlorfenyl)(1-{2-[(3,4,5-trimethoxybenzyl)amino]ethyl}--4-piperidyl)methanon,
(4-chlorfenyl)(1-{2-[(3-nitrobenzyl)amino]ethyl}-4-piperi-dyl)methanon,
(4-chlorfenyl){1-[2-(isobutylamino)ethyl]-4-piperidyl}metha-non,
4-[({2-[4-(4-chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}amino)methyl]--4-ethylhexanitril,
(4-chlorfenyl)(1-{2-[(7-hydroxy-3,7-dimethyloktyl)amino]-ethyl}-4-piperidyl)methanon,
(4-chlorfenyl)[1-(2-{[(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-yl)methyl]-amino}ethyl)-4-piperidyl]methanon,
[1-(2-{[(5-chlor-1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]amino}-ethyl)-4-piperidyl](4-chlorfenyl)methanon,
(4-chlorfenyl)[1-(2-{[3-nitro-4-(2-pyridylsulfanyl)benzyl]-amino}ethyl)-4-piperidyl]methanon,
(4-chlorfenyl)[1-(2-{[(E)-3-(4-nitrofenyl)-2-propenyl]amino}-ethyl)-4-piperidyl]methanon,
(4-chlorfenyl){1-[2-({[5-(3-nitrofenyl)-2-furyl]methyl}-amino)ethyl]-4-piperidyl}methanon,
(4-chlorfenyl)[1-(2-{[5-nitro-2-(2-pyridylsulfanyl)benzyl]-amino}ethyl)-4-piperidyl]methanon,
6-[({2-[4-(4-chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}amino)methyl]--2-(methylsulfanyl)nikotinnitril,
{1-[2-({[5-chlor-1-methyl-3-(trifluormethyl)-1H-pyrazol-4-yl]methyl}amino)ethyl]-4-piperidyl}(4-chlorfenyl)methanon,

(4-chlorfenyl)[1-(2-{[3-(methylsulfanyl)butyl]amino}ethyl)-
-4-piperidyl]methanon,
(4-chlorfenyl)[1-(2-{[(4-fenyl-4-piperidyl)methyl]amino}-
ethyl)-4-piperidyl]methanon,
(4-chlorfenyl)[1-(2-{[(1-fenyl-1H-pyrazol-5-yl)methyl]amino}-
ethyl)-4-piperidyl]methanon,
ethyl-3-[({2-[4-(4-chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}amino)-
methyl]cyklohexankarboxylát,
N-{4-[({2-[4-(4-chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}amino)-
methyl]fenyl}acetamid,
(4-chlorfenyl)(1-{2-[(2,5-difluorbenzyl)amino]ethyl}-4-pipe-
ridyl)methanon,
(4-chlorfenyl)(1-{2-[(4-nitrobenzyl)amino]ethyl}-4-piperi-
dinyl)methanon,
(4-chlorfenyl)(1-{2-[(2,6-dichlorbenzyl)amino]ethyl}-4-piperi-
dyl)methanon,
(4-chlorfenyl)(1-{2-[(2-piridylmethyl)amino]ethyl}-4-piperi-
dyl)methanon,
(4-chlorfenyl)[1-(2-{[(3-methyl-2-thienyl)methyl]amino}ethyl)-
-4-piperidyl]methanon,
(4-chlorfenyl)(1-{2-[(3-hydroxy-4-methoxybenzyl)amino]ethyl}-
-4-piperidyl)methanon,
3-[({2-[4-(4-chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}amino)methyl]-
-4H-chromen-4-on,
[1-(2-{[(5-chlor-1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]amino}-
ethyl)-4-piperidyl](4-chlorfenyl)methanon,
(4-chlorfenyl)[1-(2-{[(2,6-dichlor-4-pyridyl)methyl]amino}-
ethyl)-4-piperidyl]methanon,
(4-chlorfenyl)[1-(2-{[(2-fenyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]amino}-
ethyl)-4-piperidyl]methanon,
(4-chlorfenyl)[1-(2-{[(5-ethyl-2-thienyl)methyl]amino}ethyl)-
-4-piperidyl]methanon,
(4-chlorfenyl)[1-(2-{[(2-chlor-3-chinolyl)methyl]amino}-
ethyl)-4-piperidyl]methanon,

(4-chlorfenyl)[1-(2-{[(6-methyl-2-pyridyl)methyl]amino}-ethyl)-4-piperidyl]methanon,
(4-chlorfenyl)(1-{2-[(3-chinolylmethyl)amino]ethyl}-4--piperidyl)methanon,
4-[({2-[4-(4-chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}amino)methyl]--1,5-dimethyl-2-fenyl-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-on,
(4-chlorfenyl)(1-{2-[(4-piridylmethyl)amino]ethyl}-4--piperidyl)methanon,
(4-chlorfenyl)(1-{2-[(3-hydroxy-4-nitrobenzyl)amino]ethyl}-4--piperidyl)methanon,
(4-chlorfenyl)(1-{2-[(3,5-difluorbenzyl)amino]ethyl}-4--piperidyl)methanon,
(1-{2-[(2-chlor-6-fluorbenzyl)amino]ethyl}-4-piperidyl)-(4-chlorfenyl)methanon,
[1-(2-{[(4-brom-1H-pyrazol-3-yl)methyl]amino}ethyl)-4--piperidyl](4-chlorfenyl)methanon,
3-[({2-[4-(4-chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}amino)methyl]--6,7-dimethyl-4H-chromen-4-on,
2-{2-[({2-(4-chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}amino)methyl]--4-nitrofenoxy}kyselina octová,
(4-chlorfenyl)[1-(2-{[(1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)methyl]-amino}ethyl)-4-piperidyl]methanon,
(4-chlorfenyl)[1-(2-{[(2,4-dimethoxy-5-pirimidinyl)methyl]-amino}ethyl)-4-piperidyl]methanon,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-4-(methyl-amino)benzamid,
4-chlor-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-3--methoxybenzamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-3-methoxy--4-methylbenzamid,
3-amino-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-4--methoxybenzamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-1,3-benz-dioxol-5-karboxamid,

07.01.02

4-amino-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-3--methoxybenzamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-3-fluor-4--methoxybenzamid,
5-brom-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2--furamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-3-methyl-2--furamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-4,5-dimethyl--2-furamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-7-ethoxy-1--benzofuran-2-karboxamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-5-methoxy-1-benzofuran-2-karboxamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-7-methoxy-1--benzofuran-2-karboxamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-(4-fluor-fenyl)acetamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-(2-methoxy-fenyl)acetamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-(3-methyl-fenyl)acetamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-(2-methyl-fenyl)acetamid,
2-(3-bromfenyl)-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]-ethyl}acetamid,
2-(2-chlorfenyl)-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]-ethyl}acetamid,
2-(4-chlorfenyl)-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]-ethyl}acetamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-[2-(tri-fluormethyl)fenyl]acetamid,
2-(3-chlorfenyl)-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]-ethyl}acetamid,

07.01.02

N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-(3,4-dimethoxyfenyl)acetamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-(4-methoxyfenyl)acetamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-(3,4-dichlorfenyl)acetamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-(3-fluor--4-methoxyfenyl)acetamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-(4-ethoxyfenyl)acetamid,
2-(1,3-benzdioxol-5-yl)-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}acetamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-[4-(dimethylamino)fenyl]acetamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-(4--methylfenyl)acetamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-(3,4-difluorfenyl)acetamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-(3--methoxyfenyl)acetamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-4-fenylbutanamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-3-fenylpropanamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-3-(3--methoxyfenyl)propanamid,
2-amino-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-1,3-thiazol-4-karboxamid,
2-(acetylamino)-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]-ethyl}-1,3-thiazol-4-karboxamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-(4-pyridyl)--1,3-thiazol-4-karboxamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2,4-dimethyl-1,3-thiazol-5-karboxamid,

07.01.02

N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2,5-dimethyl-1,3-oxazol-4-karboxamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-1H-imidazol--4-karboxamid,
N-{2-[4-(3,4-chlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-3-methoxybenzamid, hydrochloridová sůl,
N-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-1-methyl-1H--pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin,
N-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-2,6--dimethoxy-4-pyrimidinamin,
N~4~-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}--N~2~,N~2~-dimethyl-2,4-pyrimidindiamin,
N-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-2-[(methylsulfanyl)methyl]-4-pyrimidinamin,
N-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-2-(methylsulfanyl)-6-(trifluormethyl)-4-pyrimidinamin,
N-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-5-methoxy--2-(methylsulfanyl)-4-pyrimidinamin,
N-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-6-methyl--2-(methylsulfanyl)-4-pyrimidinamin,
N-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-5-methoxy--2-methyl-4-pyrimidinamin,
N-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-2-(ethylsulfanyl)-6-methyl-4-pyrimidinamin,
N~2~-cyklopropyl-N~4~-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]-propyl}-2,4-pyrimidindiamin,
2-{[4-({3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}amino)--2-pyrimidinyl]amino}-1-ethanol,
2-{[4-({3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}amino)--2-pyrimidinyl](methyl)amino}-1-ethanol,
N-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-2-(methylsulfanyl)-4-pyrimidinamin,
N~4~-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-6-methyl--2,4-pyrimidindiamin,

07.01.02

N~4~-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-N~2~,-6-dimethyl-2,4-pyrimidindiamin,

N-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-4-fenyl-2--pyrimidinamin,

N~2~-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-5-fluor--2,4-pyrimidindiamin,

N~2~-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-N~4~,-N~4~,6-trimethyl-2,4-pyrimidindiamin,

N-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-4-(trifluormethyl)-2-pyrimidinamin,

N-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-4-(propylsulfanyl)-2-pyrimidinamin,

N~2~-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-N~4~--fenyl-2,4-pyrimidindiamin,

N~2~-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-N~4~,6--dimethyl-2,4-pyrimidindiamin,

N-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}[1,8]naftthyridin-2-amin,

2-{[2-({3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}amino)--4-pyrimidinyl]amino}-1-ethanol,

2-[[2-({3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}amino)--4-pyrimidinyl](methyl)amino]-1-ethanol,

N-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamin,

N-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-4-(3-thienyl)-2-pyrimidinamin,

N-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-2-pyrimidinamin,

N-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-4,6-dimethoxy-2-pyrimidinamin,

N-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-4-(3-furyl)--2-pyrimidinamin,

N-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-4-(2-thienyl)-2-pyrimidinamin,

CZ 01-02

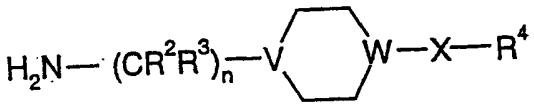
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-5-methoxy-
-2-(methylsulfanyl)-4-pyrimidinamin,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-6-methyl-
-2-(methylsulfanyl)-4-pyrimidinamin,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-5-methoxy-
-2-methyl-4-pyrimidinamin, a
N~4~-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-6-methyl-
-N~2~-fenyl-2,4-pyrimidindiamin.

Předkládaný vynález dále poskytuje způsob, přípravy sloučeniny obecného vzorce (I), který zahrnuje

(i) když T představuje skupinu C(O)NH, reakci sloučeniny obecného vzorce

$$R^1-(Q)_m-COL^1 \qquad (II)$$

ve kterém L^1 představuje odstupující skupinu (např. hydroxylovou nebo halogenidovou skupinu, jako je chloridová) a R^1, m a Q mají význam jako v obecném vzorci (I), se sloučeninou obecného vzorce



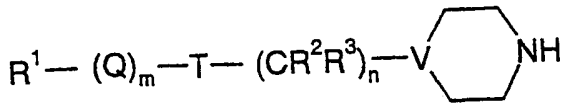
(III)

nebo její adiční solí s kyselinou (např. trifluoracetátem), ve kterém n, R^2, R^3, V, W, X a R^4 mají význam jako v obecném vzorci (I); nebo

(ii) když T představuje skupinu C(O)NH a W představuje atom dusíku, reakce sloučeniny obecného vzorce

N-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-1H-purin--6-amin,
N-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-5-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-amin,
N-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-7-methylthieno[3,2-d]pyrimidin-4-amin,
N~7~-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-5-methyl-[1,3]thiazolo[4,5-d]pyrimidin-2,7-diamin,
N-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-9-methyl--9H-purin-6-amin,
N-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-2-pyridinamin,
5-chlor-N-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-2--pyridinamin,
6-chlor-N-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-2--pyridinamin,
N-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-6-methyl--2-pyridinamin,
N-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-1,3-benzthiazol-2-amin,
N-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-1,3-benzoxazol-2-amin,
6-chlor-N-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-2--pyrazinamin,
6-chlor-N-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-3--pyridazinamin,
6-({3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}amino)-1,3--dimethyl-2,4(1H,3H)pyrimidindion,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2,6-dimethoxy --4-pyrimidinamin,
N~4~-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-N~2~,N~2~--dimethyl-2,4-pyrimidindiamin,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-[(methylsulfanyl)methyl]-4-pyrimidinamin,

07.01.02



(IV)

ve kterém R^1, m, Q, T, n, R^2, R^3 a V mají význam jako v obecném vzorci (I), se sloučeninou obecného vzorce

$$L^2 - X - R^4 \qquad (V)$$

ve kterém L^2 představuje odstupující skupinu (např. atom halogenu) a X a R^4 mají význam uvedený v obecném vzorci (I); nebo

(iii) když T představuje skupinu NH a m je 0, reakce sloučeniny obecného vzorce

$$R^1 - L^3 \qquad (VI)$$

ve kterém L^3 představuje odstupující skupinu (např. atom halogenu) a R^1 má význam jako v obecném vzorci (I), se sloučeninou obecného vzorce (III) definovanou v bodě (i) výše; nebo

(iv) když T představuje skupinu NH, m je 1 a Q představuje C_1-C_4 alkylen, reakce sloučeniny obecného vzorce

$$R^1-(CH_2)_p-CHO \qquad (VII)$$

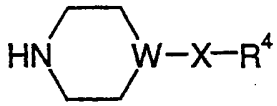
ve kterém p je 0, 1, 2 nebo 3 a R^1 má význam jako v obecném vzorci (I), se sloučeninou obecného vzorce (III) definovanou v bodě (i) výše; nebo

(v) když T představuje vazbu a m je 0, reakce sloučeniny obecného vzorce

07.01.02

$$R^1-(CR^2R^3)_n-L^4 \qquad \text{(VIII)}$$

ve kterém L^4 představuje odstupující skupinu jako je atom halogenu (např. chloru) a n, R^1, R^2 a R^3 mají význam jako v obecném vzorci (I), se sloučeninou obecného vzorce



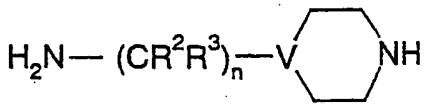
(IX)

ve kterém W, X a R^4 mají význam jako v obecném vzorci (I);

a popřípadě po (i), (ii), (iii), (iv) nebo (v) konverzí sloučeniny obecného vzorce (I) na další sloučeninu obecného vzorce (I) a/nebo přípravu farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu sloučeniny obecného vzorce (I).

Způsoby podle tohoto vynálezu mohou být pohodlně prováděny v rozpouštědle, např. organickém rozpouštědle jako jsou dimethylformamid nebo dichlormethan při teplotě, např. 15 °C nebo vyšší, jako je teplota v rozmezí od 20 do 100 °C.

Sloučeniny obecného vzorce (III), ve kterých W představuje atom dusíku, mohou být připraveny reakcí sloučeniny obecného vzorce



(X)

ve kterém n, R^2, R^3 a V mají význam jako v obecném vzorci (I), se sloučeninou obecného vzorce (V) popsanou výše.

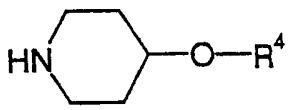
07.01.02

Sloučeniny obecného vzorce (X) mohou být připraveny reakcí piperazinu se sloučeninou obecného vzorce

$$H_2N-(CR^2R^3)_n-L^5 \qquad (XI)$$

ve kterém L^5 představuje atom halogenu, jako je atom bromu, a n, R^2 a R^3 mají význam jako v obecném vzorci (I).

Sloučeniny obecného vzorce (III), ve kterých W představuje skupinu CH a X představuje atom kyslíku, mohou být připraveny reakcí sloučeniny obecného vzorce



(XII)

ve kterém R^4 má význam jako v obecném vzorci (I), se sloučeninou obecného vzorce (XI).

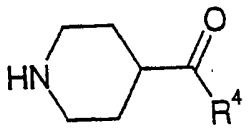
Sloučeniny obecného vzorce (XII) se mohou připravit reakcí 4-piperidinolu se sloučeninou obecného vzorce (XIII),

$$R^4-OH \qquad (XIII)$$

ve kterém R^4 má význam jako v obecném vzorci (I), za přítomnosti kondenzačního činidla, jako jsou diethyl-azodikarboxylát a trifenylfosfin, a v rozpouštědle, jako jsou benzen nebo tetrahydrofuran při teplotě obvykle v rozmezí od 20 do 30 °C.

Sloučeniny obecného vzorce (III), ve kterých W představuje skupinu CH a X představuje skupinu C(O) mohou být připraveny reakcí sloučeniny obecného vzorce

07.01.02

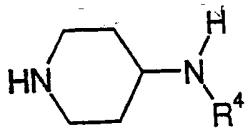


(XIV)

ve kterém R^4 má význam popsaný v obecném vzorci (I), se sloučeninou obecného vzorce (XI).

Sloučeniny obecného vzorce (III), ve kterém W představuje skupinu CH a X představuje skupinu CH(OH), mohou být připraveny redukcí/hydrogenací odpovídající sloučeniny obecného vzorce (III), ve kterém X představuje C(O), použitím způsobů známých v oboru.

Sloučeniny obecného vzorce (III), ve kterém W představuje skupinu CH a X představuje skupinu NH, mohou být připraveny reakcí sloučeniny obecného vzorce



(XV)

ve kterém R^4 má význam popsaný v obecném vzorci (I), se sloučeninou obecného vzorce (XI).

Sloučeniny obecného vzorce (XV) mohou být připraveny reakcí 4-piperidonu se sloučeninou obecného vzorce (XVI),

$$R^4\text{-}NH_2 \qquad \text{(XVI)}$$

ve kterém R^4 má význam popsaný v obecném vzorci (I), za přítomnosti redukčního činidla, jako je kyantetrahydroboritan sodný nebo tetraboritan sodný a v rozpouštědle, jako jsou methanol nebo benzen, při teplotě obvykle v rozmezí od 20 do 90 °C.

Sloučeniny obecného vzorce (III), ve kterém W představuje skupinu CH a X představuje skupinu N(C_1-C_6 alkyl), mohou být připraveny alkylací odpovídající sloučeniny obecného vzorce (III), ve kterém X představuje skupinu NH, použitím způsobů běžných v oboru.

Sloučeniny obecného vzorce (IV) mohou být připraveny reakcí sloučeniny obecného vzorce (II) se sloučeninou obecného vzorce (X).

Sloučeniny obecných vzorců II, V, VI, VII, VIII, IX, XI, XIII, XIV a XVI jsou buď průmyslově dostupné, jsou dobře známé v literatuře nebo mohou být snadno připraveny použitím známých technik.

Sloučeniny obecného vzorce (I) mohou být převedeny na další sloučeniny obecného vzorce (I) použitím standardních postupů. Například sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterém R^1 představuje alkoxylem substituovanou fenylovou skupinu, mohou být přeměněny na sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterém R^1 představuje fenylovou skupinu substituovanou hydroxyskupinou, reakcí s bortribromidem v rozpouštědle, jako je dichlormethan. Dále, sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterém X představuje C(O), mohou být přeměněny na sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterém X představuje CH(OH), reakcí s triethylsilanem a kyselinou trifluoroctovou v rozpouštědle, jako je dichlormethan.

Odborník znalý oboru ocení, že při způsobech podle tohoto vynálezu jisté funkční skupiny, jako jsou hydroxylová skupina nebo aminoskupina ve výchozích reakčních sloučeninách nebo sloučeninách meziproduktů, mohou potřebovat ochranu ochrannými skupinami. Tak může příprava sloučenin obecného vzorce (I) zahrnovat, ve vhodné fázi, odstranění jedné nebo více ochranných skupin.

Ochrana a zbavení funkčních skupin ochrany je popsáno v publikaci "Protective Groups in Organic Chemistry", vydané J. W. F. McOmie, Plenum Press (1973) a "Procetive Groups in Organic Synthesis", 2. vydání, T. W. Greene a P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience (1991).

Sloučeniny obecného vzorce (I) uvedené výše mohou být přeměněny na své farmaceuticky přijatelné soli nebo solváty, výhodně adiční soli s kyselinami, jako jsou hydrochlorid, hydrobromid, fosfát, acetát, fumarát, maleát, tartarát, citrát, oxalát, methansulfonát nebo p-toluensulfonát.

Jisté sloučeniny obecného vzorce (I) jsou schopné existence v stereoisomerických formách. To by se mělo chápat tak, že vynález zahrnuje použití všech geometrických a optických isomerů sloučenin obecného vzorce (I) a jejich směsí včetně racemátů. Použití tautomerů a jejich směsí také představuje aspekt předkládaného vynálezu.

Sloučeniny obecného vzorce (I) působí jako léčiva, zvláště jako modulátory aktivity receptorů chemokinů (zvláště CCR1 a/nebo CCR3) a mohou být použity při léčení nemocí autoimunity, zánětlivých onemocnění, nemocí proliferativních a hyperproliferativních a imunologicky zprostředkovaných nemocí včetně odmítnutí transplantovaných orgánů nebo tkání a syndromu získané ztráty imunity (AIDS).

Příklady těchto stavů jsou:

(1) (dýchací cesty) obstruktivní onemocnění dýchacích cest včetně chronického obstruktivního onemocnění plic (COPD) jako jsou nevratné COPD; astma, jako je průduškové, alergické, vnitřní, vnější a prachem vyvolané astma, zvláště chronické nebo zastaralé astma (například skryté astma a hyperodezva dýchacích cest); bronchitida; akutní, alergická, atrofická

rinitida a chronická rinitida včetně rinitis caseosa, hypertrofní rinitida, purulentní rinitida, rhinitis sicca a medikamentózní rinitida; membranózní rinitida včetně krupózní, fibrinózní a povlakové rinitidy a tuberkolózní infekce nosní sliznice; sezóní rinitida včetně nervové rinitidy (senná rýma) a vazomotorické rinitidy; sorkoidóza, farmářská plíce a příbuzné nemoci, fibroidní plíce a idiopatická intersticiální pneumonie;

(2) (kosti a klouby) revmatická artritida, séronegativní spondyloartropatie (včetně ankylózní spondolýzy, psoriatické artritidy a Reiterovy nemoci), Behcetova nemoc, Sjogrenův syndrom a celková skleróza;

(3) (kůže) lupénka, atopická dermatitida, kontaktní dermatitida a jiné ekzémy, seboroidní dermatitida, plochý lišej, pemfigus, puchýřovitý pemfigus, puchýřovitá epidermolýza, kopřivka, angiodermie, vaskulitida, erytémie, kožní eozinofilie, uveitida, lokální alopecie a jarní spojivkový katar;

(4) (zažívací trakt) celiakie, proktitida, eozinofilní gastroenteritida, mastocytóza, Crohnova nemoc, vředová kolitida, potravou vyvolané alergie, které mohou mít účinky vzdálené od střev, např. migréna, rinitida a ekzém;

(5) (jiná onemocnění tkání a systémová) roztroušená skleróza, ateroskleróza, syndrom získané imunitní nedostatečnosti (AIDS), lupus erythematodes, systémový lupus, erythematodes, Hashimotova tyreoiditida, myastenie gravis, typ I diabetu, nefrotický syndrom, eozinofilní fascitida, hyper IgE syndrom, leprózní malomocenství, Sezarův syndrom a idiopatická trobocytopenie pupura; a

(6) (odmítnutí aloštěpu) akutní a chronické následující po, například transplantaci ledviny, srdce, jater, plic, kostní dřeně, kůže a rohovky; a trvalého štěpu proti nemoci hostitele.

Tak, předkládaný vynález poskytuje sloučeninu obecného vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu, jak jsou zde dříve popsány, pro použití při léčbě.

V dalším aspektu poskytuje předkládaný vynález použití sloučeniny obecného vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu, jak jsou zde dříve popsány, při výrobě léčiv pro použití při léčení.

V souvislosti s předkládaným popisem, pojem "léčení" zahrnuje také "prevenci" pokud nejsou naopak uvedena specifická označení. Podle toho se mají chápat termíny "léčebný" a "léčebně".

Tento vynález také poskytuje způsob léčení zánětlivého onemocnění u pacienta, který jím trpí nebo je ohrožen uvedenou nemocí, který zahrnuje podávání pacientovi léčebně účinného množství sloučeniny obecného vzorce (I), nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu, jak je zde popsáno dříve.

Pro výše uvedené léčebné použití se budou podávané dávky, zajisté, lišit s použitou sloučeninou, způsobem podávání, požadovaným způsobem léčení a zjištěnou poruchou.

Sloučeniny obecného vzorce (I) a jejich farmaceuticky přijatelné soli a solváty mohou být použity samotné, ale obecně jsou podávány ve formě farmaceutického prostředku, ve kterém sloučenina obecného vzorce (I)/sůl/solvát (aktivní složka) je spojena s farmaceuticky přijatelným adjuvans,

ředidlem nebo nosičem. V závislosti na způsobu podávání, bude farmaceutický prostředek výhodně obsahovat od 0,05 do 99 % hmotnostních (procent hmotnostních), výhodněji od 0,05 do 80 % hmotnostních, ještě výhodněji od 0,10 do 70 % hmotnostních a dokonce výhodněji od 0,10 do 50 % hmotnostních aktivní složky, přičemž všechna procenta hmotnostní jsou vztažena na celý prostředek.

Předkládaný vynález také poskytuje farmaceutický prostředek obsahující sloučeninu obecného vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl nebo solvát, jak je zde popsáno dříve, ve spojení s farmaceuticky přijatelným adjuvans, ředidlem nebo nosičem.

Tento vynález dále poskytuje způsob přípravy farmaceutického prostředku podle tohoto vynálezu, který zahrnuje smíchání sloučeniny obecného vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu, jak jsou zde popsány dříve, s farmaceuticky přijatelným adjuvans, ředidlem nebo nosičem.

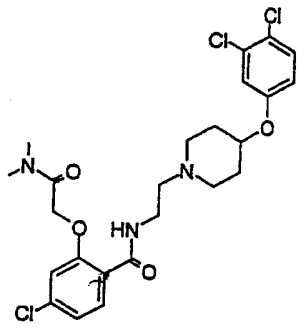
Farmaceutický prostředek může být podáván místně (např. do plic a/nebo dýchacími cestami nebo na kůži) ve formě roztoků, suspenzí, heptafluoralkanových aerosolů a suchých práškových forem; nebo systémově např. orálně ve formě tablet, kapslí, sirupů, prášků nebo granulí, nebo parenterálně ve formě roztoků nebo suspenzí, nebo podkožně nebo do konečníku ve formě čípků nebo transdermálně.

Příklady provedení vynálezu

Tento vynález je nyní vysvětlován pomocí odkazů na následující vysvětlující příklady.

Příklad 1

4-Chlor-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-
-2-[2-(dimethylamino)-2-oxoethoxy]benzamid



(i) terc.Butyl-4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidinkarboxylát

Diethyl-azodikarboxylát (12,6 ml) se při teplotě 0 °C přidá do roztoku trifenylfosfinu (20,8 g) v tetrahydrofuranu (300 ml). Po 15 minutách se přidá 3,4-dichlorfenol (12,9 g), po dalších 10 minutách se po kapkách během více než 0,5 hodiny přidá terc.butyl-4-hydroxy-1-piperidinkarboxylát (14,5 g) v tetrahydrofuranu (100 ml). Roztok se míchá při teplotě místnosti po 5 hodin a odpaří se na malý objem. Zbytek se rozdělí mezi ether a roztok chloridu sodného. Oddělí se organická fáze, suší se a odpaří na gumovitou látku. Čištěním pomocí chromatografie (ethylacetát : isohexan, 95 : 5) se získá produkt uvedený v podtitulku jako olej (20 g).

Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 246 (M-BOC+2H).

(ii) 4-(3,4-Dichlorfenoxy)piperidin

Produkt z kroku (i) se rozpustí v dichlormethanu (200 ml) a přidá se kyselina trifluoroctová (100 ml). Po 18 hodinách při teplotě místnosti se roztok odpaří a výsledná gumovitá látka se pod etherem rozetře, čímž se získá produkt uvedený v podtitulku jako pevná látka (16,2 g).

(iii) terc.Butyl-2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]-
ethylkarbamát

Produkt z kroku (ii) (6,55 g) se rozpustí v DMF (50 ml) a přidá se triethylamin (7,9 ml). Přidá se terc.butyl-2--bromethylkarbamát (4,3 g) v DMF (5 ml) a roztok se míchá při teplotě místnosti po 3 dny. Přidá se ethylacetát a voda, oddělí se organická fáze, suší se a odpaří na gumovitou látku. Čištění chromatografií (dichlormethan : methanol, 95 : 5) dává produkt uvedený v podtitulku jako gumovitou látku (5,7 g).

Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 389(M+H).

(iv) 2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethylamin-trifluoracetát

Produkt z kroku (iii) se rozpustí v dichlormethanu (200 ml) a přidá se trifluoroctová kyselina (100 ml). Po 18 hodinách při teplotě místnosti se odpaří rozpouštědlo a výsledná gumovitá látka se rozetře pod etherem, čímž se získá produkt uvedený v podtitulku jako pevná látka (5,7 g).

Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 290(M+H).

(v) 2-(Dimethylamino)-2-oxoethyl-4-chlor-2-[2-dimethyl-amino)-2-oxoethoxy]benzoát

Směs 4-chlor-2-hydroxybenzoové kyseliny (5 g), Cs_2CO_3 (17,5 g) a 2-chlor-N,N-dimethylacetamidu (6,6 g) se míchá a zahřívá při 70 °C po 3 hodiny. Přidá se ethylacetát a voda, oddělí se organická fáze, suší a odpaří se na gumovitou látku, která se čistí chromatografií (ethylacetát : methanol, 9 : 1), čímž se získá produkt z podtitulku jako pevná látka (8,0 g).

Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 343(M+H).
Teplota tání: 140 až 141 °C.

07.01.02

(vi) 4-Chlor-2-[2-(dimethylamino)-2-oxoethoxy]benzoová kyselina

Produkt z kroku (v) (1,0 g) se rozpustí ve směsi voda : methanol, 2 : 1, (15 ml) a přidá se $LiOH.H_2O$. Po 2 hodinách se přidá 2M vodný roztok HCl a ethylacetát, organická fáze se oddělí, suší se a odpaří, čímž se získá produkt uvedený v podtitulku jako pevná látka (1,2 g).

Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 258(M+H).
Teplota tání: 141 až 142 °C.

(vii) 4-Chlor-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]-ethyl}-2-[2-(dimethylamino)-2-oxoethoxy]benzamid

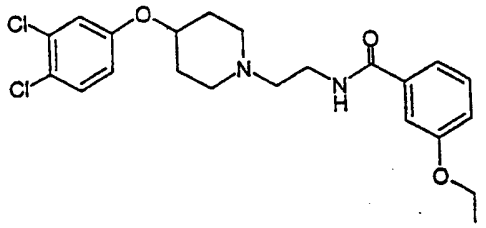
Produkt z kroku (vi) (0,3 g) a N,N-karbonyldiimidazol (0,19 g) se rozpustí v DMF (20 ml) a roztok se míchá při teplotě místnosti po 1 hodinu. Přidá se produkt z kroku (iv) (0,42 g) a triethylamin (0,32 ml). Po 20 hodinách se přidá voda a ether, oddělí se organická fáze, suší se a odpaří se na gumovitou látku, která se čistí chromatografií (dichlormethan : methanol, 93 : 7), čímž se získá uvedený produkt jako pevná látka (0,38 g).

Hmotnostní spektroskopie: ESI 528,12 (M+H).
^1H NMR: δ(DMSO) 9,17 (triplet, 1H), 7,88 (dublet, 1H), 7,48 (dublet, 1H), 7,38 (dublet, 1H), 7,24 (dublet, 1H), 7,13 (dvojitý dublet, 1H), 6,99 (dvojitý dublet, 1H), 5,11 (singlet, 2H), 4,32 (multiplet, 1H), 3,42 (multiplet, 2H), 2,99 (singlet, 3H), 2,88 (singlet, 3H), 2,73 (multiplet, 2H), 2,50 (multiplet, 2H), 2,30 (multiplet, 2H), 1,90 (multiplet, 2H).
Teplota tání: 139 až 140 °C.

07.01.02

Příklad 2

N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-3-ethoxybenzamid-hydrochlorid

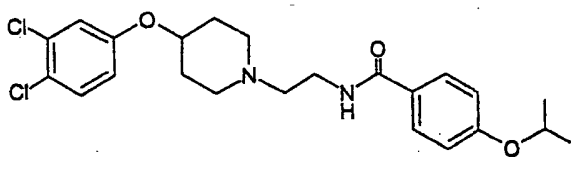


Produkt z příkladu 1, krok (iv) (0,4 g) se rozpustí v DMF (10 ml) přidá se PyBrop (0,541 g), 3-ethoxybenzoová kyselina (0,167 g) a N,N-diisopropylethylamin (0,5 g). Po 18 hodinách při teplotě místnosti se přidá chloroform a vodný roztok $NaHCO_3$. Oddělí se organická fáze, suší se a odpaří se k vyloučení gumovité látky, která se čistí chromatografií (ethylacetát : methanol, 97 : 3), čímž se získá olej. Přídavek 1,0M etherického roztoku chlorovodíku dává produkt uvedený v názvu jako pevnou látku (0,14 g).

Hmotnostní spektroskopie: ESI 437,14 (M+H).
^1H NMR: δ(DMSO) 8,87 (široký singlet, 1H), 7,50 (multiplet, 3H), 7,40 (multiplet, 2H), 7,06 (multiplet, 2H), 4,83/4,62 (multiplet, 1H), 4,08 (kvadruplet, 2H), 3,67 (multiplet, 3H), 3,47 (multiplet, 1H), 3,17 (multiplet, 3H), 2,20 (multiplet, 2H), 2,03 (multiplet, 2H), 1,34 (triplet, 3H).
Teplota tání: 191 až 193 °C.

Příklad 3

N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-4-isopropoxybenzamid



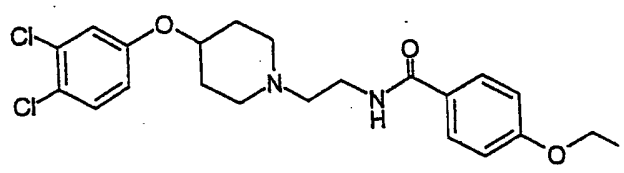
07.01.02

Připraví se stejným způsobem jako v příkladu 2, za použití 4-isopropoxybenzoové kyseliny bez přidání 1,0M etherického roztoku chlorovodíku, čímž se získá v nadpisu uvedený produkt jako pevná látka (0,12 g).

Hmotnostní spektroskopie: ESI 451,14 (M+H).
^1H NMR: δ(DMSO) 8,22 (triplet, 1H), 7,8 (multiplet, 2H), 7,49 (dublet, 1H), 7,25 (dublet, 1H), 7,00 (multiplet, 3H), 4,7 (multiplet, 1H), 4,45 (multiplet, 1H), 3,36 (multiplet, 2H), 2,73 (multiplet, 2H), 2,48 (multiplet, 2H), 2,29 (multiplet, 2H), 1,91 (multiplet, 2H), 1,60 (multiplet, 2H), 1,28 (singlet, 3H), 1,27 (singlet, 3H).
Teplota tání: 113 až 115 °C.

Příklad 4

N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-4-ethoxybenzamid



Připraví se stejným způsobem jako v příkladu 2, za použití kyseliny 4-ethoxybenzoové bez přídavku 1,0M etherického roztoku chlorovodíku, čímž se získá produkt uvedený v názvu jako pevná látka (0,1 g).

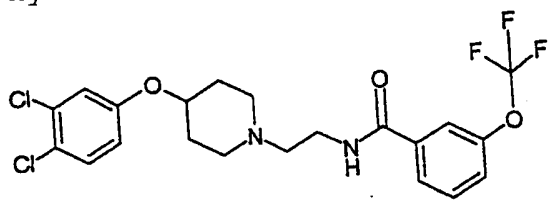
Hmotnostní spektroskopie: ESI 437,14 (M+H).
^1H NMR: δ(DMSO) 8,22 (triplet, 1H), 7,79 (dublet, 2H), 7,49 (dublet, 1H), 7,25 (dublet, 1H), 7,00 (multiplet, 3H), 4,5 (multiplet, 1H), 4,07 (kvadruplet, 2H), 3,37 (kvadruplet, 2H), 2,73 (multiplet, 2H), 2,47 (multiplet, 2H), 2,30 (multiplet, 2H), 1,91 (multiplet, 2H), 1,60 (multiplet, 2H), 1,34 (triplet, 3H).

07.01.02

Teplota tání: 118 až 120 °C.

Příklad 5

N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-3-(trifluor--methoxy)benzamid-hydrochlorid

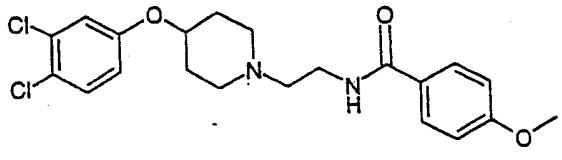


Připraví se stejným způsobem jako v příkladu 2, za použití kyseliny 3-trifluormethoxybenzoové, čímž se získá produkt uvedený v názvu jako pevná látka (0,12 g).

Hmotnostní spektroskopie: ESI 477,09 (M+H).
^1H NMR: δ(DMSO) 10,42 (široký singlet, 1H), 9,11 (široký multiplet, 1H), 8,0 (dublet, 1H), 7,88 (singlet, 1H), 7,61 (multiplet, 3H), 7,37 (multiplet, 1H), 7,06 (multiplet, 1H), 4,70 (multiplet, 1H), 3,71 (multiplet, 3H), 3,48 (dublet, 1H), 3,20 (multiplet, 4H), 2,2 (multiplet, 4H).
Teplota tání: 180 až 182 °C.

Příklad 6

N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-4-methoxy-benzamid



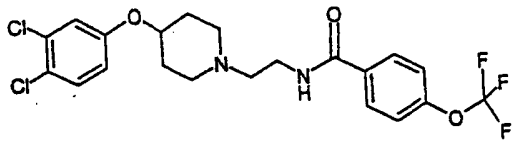
Připraví se stejným způsobem jako v příkladu 2, za použití kyseliny 4-methoxybenzoové bez přídavku 1,0M etherického roztoku chlorovodíku, čímž se získá produkt uvedený v názvu jako pevná látka (0,11 g).

07.01.02

Hmotnostní spektroskopie: ESI 423,12 (M+H).
^1H NMR: δ(DMSO) 8,42 (triplet, 1H), 7,81 (multiplet, 2H), 7,49 (dublet, 1H), 7,25 (dublet, 1H), 6,98 (singlet, 3H), 4,4 (multiplet, 1H), 3,8 (singlet, 3H), 3,35 (kvadruplet, 2H), 2,73 (multiplet, 2H), 2,47 (multiplet, 2H), 2,30 (multiplet, 2H), 1,91 (multiplet, 2H), 1,60 (multiplet, 2H).
Teplota tání: 110 až 112 °C.

Příklad 7

N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-4-(trifluor--methoxy)benzamid-hydrochlorid



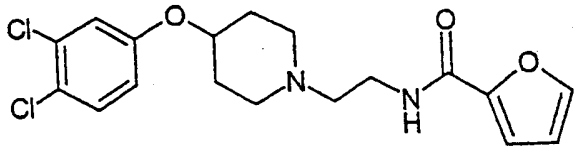
Připraví se stejným způsobem jako v příkladu 2, za použití kyseliny 4-trifluormethoxybenzoové, čímž se získá produkt uvedený v názvu jako pevná látka (0,19 g).

Hmotnostní spektroskopie: ESI 477 (M+H).
^1H NMR: δ(DMSO) 10,5 (široký singlet, 1H), 9,06 (multiplet, 1H), 8,07 (dvojitý dublet, 2H), 7,55 (triplet, 1H), 7,49 (dublet, 2H), 7,36 (dvojitý dublet, 1H), 7,10 až 7,02 (multiplet, 1H), 4,72 (multiplet, 1H), 3,70 (multiplet, 3H), 3,47 (dublet, 1H), 3,14 (multiplet, 2H), 2,25 (multiplet, 2H), 2,02 (multiplet, 2H).
Teplota tání: 184 až 187 °C.

Příklad 8

N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-furamid-hydrochlorid

07.01.02

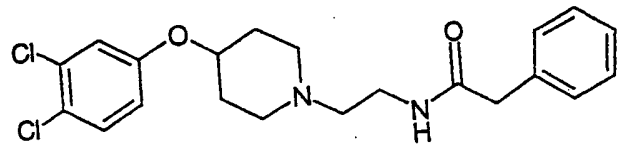


Připraví se stejným způsobem jako v příkladu 2, za použití kyseliny furan-2-karboxylové, čímž se získá produkt uvedený v názvu jako pevná látka (0,14 g).

Hmotnostní spektroskopie: ESI 383,09 (M+H).
^{1}H NMR: δ(DMSO) 10,43 (široký multiplet, 1H), 8,76 (triplet, 1H), 7,87 (singlet, 1H), 7,55 (triplet, 1H), 7,36 (dvojitý dublet, 1H), 7,21 (dublet, 1H), 7,06 (multiplet, 1H), 6,64 (dvojitý dublet, 1H), 4,83 až 4,61 (multiplet, 1H), 3,65 (multiplet, 3H), 3,45 (dublet, 1H), 3,08 (multiplet, 4H), 2,1 (multiplet, 4H).
Teplota tání: 225 až 228 °C.

Příklad 9

N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-fenylacetamid-hydrochlorid



Připraví se stejným způsobem jako v příkladu 2, za použití kyseliny fenyloctové, čímž se získá produkt uvedený v názvu jako pevná látka (0,12 g).

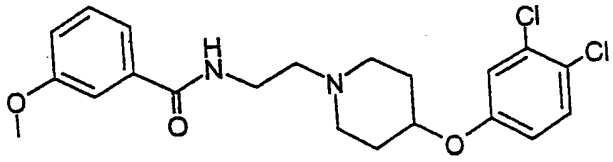
Hmotnostní spektroskopie: ESI 407 (M+H).
^{1}H NMR: δ(DMSO) 10,28 (široký singlet, 1H), 8,46 (široký multiplet, 1H), 7,56 (triplet, 1H), 7,3 (multiplet, 6H), 7,10 (multiplet, 1H), 4,81/4,58 (multiplet, 1H), 3,58 (dublet, 1H),

07.01.02

3,46 (multiplet, 4H), 3,10 (multiplet, 4H), 2,15 (multiplet, 5H).
Telota tání: 135 až 138 °C.

Příklad 10

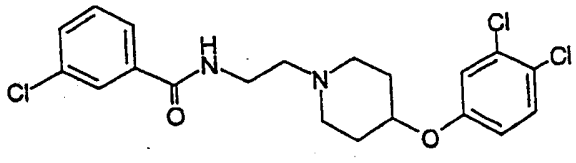
N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-3-methoxy-benzamid-hydrochlorid



Produkt z příkladu 1, krok (iv) (2,0 g) se rozpustí v dichlormethanu (490 ml), přidá se triethylamin (1,85 ml) a 3--methoxybenzoylchlorid (0,66 g). Po 72 hodinách při teplotě místnosti se přidá voda, oddělí se organická fáze, suší se a odpaří se na gumovitou látku. Produkt se rozpustí v dichlormethanu a zpracuje se 1,0M etherickým roztokem chlorovodíku, čímž se získá produkt uvedený v názvu jako pevná látka (0,88 g).

Hmotnostní spektroskopie: ESI 423,12 (M+H).
^{1}H NMR: δ(DMSO) 10,6 až 10,5 (multiplet, 1H), 9,92 (singlet, 1H), 7,54 (multiplet, 3H), 7,38 (multiplet, 2H), 7,08 (multiplet, 2H), 4,84/4,62 (multiplet, 1H), 3,82 (multiplet, 3H), 3,45 (multiplet, 8H), 2,27 (multiplet, 4H).
Teplota tání: 72 až 73 °C.

Příklad 11
3-Chlor-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-benzamid-hydrochlorid

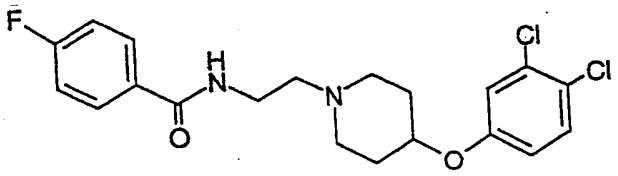


Produkt z příkladu 1, krok (iv) (0,15 g) se rozpustí v DMF (3 ml), přidá se N,N-diisopropylethylamin (0,3 ml) a 3--chlorbenzoylchlorid (0,054 ml). Po 2 hodinách při teplotě místnosti se přidá voda a ethylacetát, oddělí se organická fáze, suší a odpaří se. Zbytek se čistí chromatograficky (dichlormethan : methanol, 95 : 5), čímž se získá olej, který se rozpustí v etheru a přidá se 1,0M etherický roztok chlorovodíku, čímž se získá produkt uvedený v názvu jako pevná látka (0,12 g).

Hmotnostní spektroskopie: ESI 427,07 (M+H).
^{1}H NMR: δ(DMSO) 8,42 (triplet, 1H), 7,94 až 7,84 (multiplet, 2H), 7,49 (dublet, 1H), 7,29 (multiplet, 3H), 6,98 (dvojitý dublet, 1H), 4,44 (multiplet, 1H), 3,36 (multiplet, 2H), 2,74 (multiplet, 2H), 2,48 (multiplet, 2H), 2,29 (široký triplet, 2H), 1,92 (multiplet, 2H), 1,60 (multiplet, 2H).
Teplota tání: 118 °C.

Příklad 12

N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-4-fluor-benzamid



Připraví se stejným způsobem jako v příkladu 11, za použití 4-fluorbenzoylchloridu bez přidání 1,0M etherického roztoku chlorovodíku, čímž se získá produkt uvedený v názvu jako pevná látka (0,1 g).

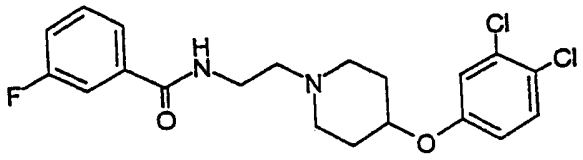
Hmotnostní spektroskopie: ESI 411,10 (M+H).
^{1}H NMR: δ(DMSO) 10,46 (široký singlet, 1H), 9,04 (singlet, 1H), 7,98 (singlet, 1H), 7,90 (dublet, 1H), 7,58 (multiplet, 3H), 7,36 (dvojitý dublet, 1H), 7,05 (multiplet, 1H),

07.01.02

4,84/4,60 (multiplet, 1H), 3,69 (multiplet, 3H), 3,48 (široký dublet, 1H), 3,20 (multiplet, 4H), 2,15 (multiplet, 4H).
Teplota tání: 192 °C.

Příklad 13

N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-3-fluor-benzamid-hydrochlorid

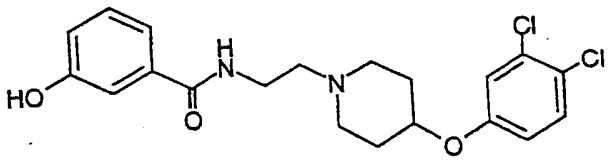


Připraví se stejným způsobem jako v příkladu 11, za použitím 3-fluorbenzoylchloridu, čímž se získá produkt uvedený v názvu jako pevná látka (0,09 g)

Hmotnostní spektroskopie: ESI 411,10 (M+H).
^{1}H NMR: δ(DMSO) 10,67 (široký singlet, 1H), 9,06 (singlet, 1H), 7,80 (multiplet, 2H), 7,55 (multiplet, 2H), 7,40 (multiplet, 2H), 7,05 (multiplet, 1H), 4,84/4,63 (multiplet, 1H), 3,70 (multiplet, 3H), 3,28 (multiplet, 3H), 2,20 (multiplet, 4H).
Teplota tání: 225 °C.

Příklad 14

N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-3-hydroxy-benzamid-hydrochlorid



Produkt z příkladu 10 (0,15 g) se rozpustí v dichlor-methanu (10 ml) a přidá se roztok 1,0M BBr_3 v dichlormethanu (4 ml). Po 16 hodinách při teplotě místnosti se odpařením

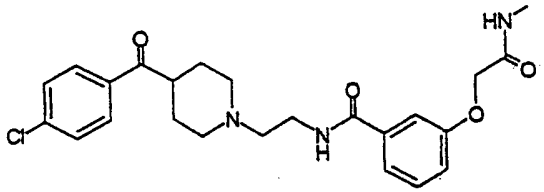
CZ 01-02

odstraní rozpouštědlo, přidá se methanol a roztok se odpaří. Zbytek se rozpustí v 2M vodném roztoku HCl, odpaří se do sucha a zbytek se roztírá pod etherem, čímž se získá produkt uvedený v názvu jako pevná látka (0,1 g).

Hmotnostní spektroskopie: ESI 409,10 (M+H).
^1H NMR: δ(DMSO) 9,98 až 9,4 (široký singlet, 2H), 8,71 (triplet, 1H), 7,6 (dvojitý dublet, 1H), 7,4 až 7,2 (multiplet, 4H), 7,05 (multiplet, 1H), 6,95 (dvojitý dublet, 1H), 4,65 (multiplet, 1H), 3,40 (multiplet, 8H), 2,0 (multiplet, 4H).
Teplota tání: 83 až 84 °C.

Příklad 15

N-{2-[4-(4-Chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}-3-[2-(methylamino)-2-oxoethoxy]benzamid-hydrochlorid



(i) [1-(2-Aminoethyl)-4-piperidinyl](4-chlorfenyl)methanon--trifluoracetát

K roztoku (4-chlorfenyl)(4-piperidinyl)methanon--hydrochloridu (2,5 g) a terc.butyl-2-bromethylkarbamátu (2,1 g) v DMF se přidá triethylamin (2,9 g), po 72 hodinách při teplotě místnosti se přidá voda a ether. Oddělí se organická fáze, suší se a odpaří. Odparek se rozpustí v dichlormethanu (40 ml), přidá se trifluoroctová kyselina (10 ml) a roztok se nechá stát po 20 hodin. Odpaření rozpouštědla poskytuje lepivou pevnou látku, která se roztírá pod etherem,

CZ 01-02

čímž se získá produkt uvedený v názvu jako pevná látka (2,5 g).

(ii) N-{2-[4-(4-Chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}-3-methoxybenzamid-hydrochlorid

Produkt z kroku (i) (2,5 g) se rozpustí v dichlormethanu (20 ml), přidá se triethylamin (0,75 ml) a 3-methoxybenzoylchlorid (0,276 g). Po 16 hodinách se přidá voda, organická fáze se oddělí, suší a odpaří se na gumovitou látku. Čištění chromatografií (ethylacetát) dává gumovitou látku, která se zpracovává 1,0M eterickým roztokem chlorovodíku, čímž se získá produkt uvedený v podtitulku jako pevná látka (0,3 g).

Hmotnostní spektroskopie: ESI 401,16 (M+H).
^{1}H NMR: δ(DMSO) 10,3 (široký multiplet, 1H), 8,95 (triplet, 1H), 8,0 (multiplet, 2H), 7,6 (multiplet, 2H), 7,5 (multiplet, 2H), 7,4 (triplet, 1H), 7,05 (multiplet, 1H), 3,8 (singlet, 3H), 3,68 (multiplet, 4H), 3,28 (multiplet, 5H), 2,0 (multiplet, 4H).
Teplota tání: 196 až 197 °C.

(iii) N-{2-[4-(4-Chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}-3-hydroxybenzamid-hydrochlorid

Připraví se způsobem podle příkladu 14, za použití produktu z výše uvedeného kroku (ii) (0,24 g), čímž se získá produkt uvedený v podtitulku jako pevná látka (0,20 g).

Hmotnostní spektroskopie: ESI 387,14 (M+H).
^{1}H NMR: δ(DMSO) 8,62 (triplet, 1H), 8,05 (dvojitý dublet, 2H), 7,6 (dvojitý dublet, 2H), 7,25 (multiplet, 3H), 6,95 (multiplet, 1H), 4,26 (multiplet, 9H), 2,0 (multiplet, 4H).
Teplota tání: 90 až 91 °C.

CZ 01-02

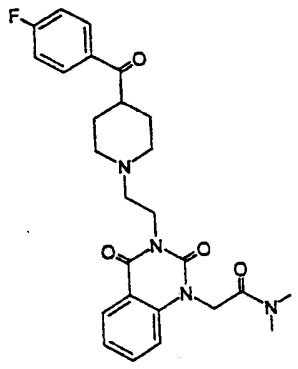
(iv) N-{2-[4-(4-Chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}-3-[2--(methylamino)-2-oxoethoxy]benzamid-hydrochlorid

Produkt z výše uvedeného kroku (iii) se rozpustí v DMF (3 ml), přidá se Cs_2CO_2 (0,23 g) a 2-chlor-N-methylacetamid (0,26 g) a směs se zahřívá při 80 °C po 16 hodin. Směs se ochladí na teplotu místnosti, přidá se voda a ethylacetát a oddělí se organická fáze. Odpařením rozpouštědla se získá gumovitá látka, která se zpracuje 1,0M etherickým roztokem chlorovodíku, čímž se získá produkt uvedený v názvu jako pevná látka (0,05 g).

Hmotnostní spektroskopie: ESI 458,18 (M+H).
^1H NMR: δ(DMSO) 10,6 až 10,2 (široký multiplet, 1H), 8,95 (široký multiplet, 1H), 8,1 (multiplet, 2H), 7,55 (multiplet, 8H), 7,14 (široký dublet, 1H), 4,54 (singlet, 2H), 4,0 (multiplet, 1H), 3,4 (multiplet, 8H), 2,65 (dublet, 3H), 2,0 (multiplet, 4H).
Teplota tání: 69 až 70 °C.

Příklad 16

2-[3-{2-[4-(4-Fluorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}-2,4-dioxo--3,4-dihydro-1(2H)-chinazolinyl]-N,N-dimethylacetamid-hydrochlorid



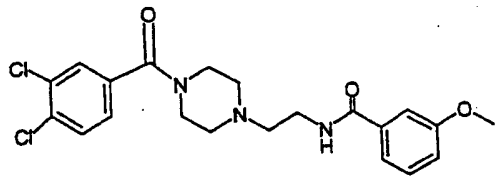
07.01.02

3-{2-[4-(4-Fluorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}-2,4-
-(1H,3H)-chinazolindion se rozpustí v DMF (5 ml) a přidá se NaH (60% disperze v minerálním oleji). Po 0,5 hodiny se přidá 2-chlor-N,N-dimethylacetamid a roztok se míchá při teplotě místnosti po 16 hodin. Přidá se voda a ethylacetát, oddělí se organická fáze, suší a odpařuje se na olej. Chromatografické čištění (dichlormethan : methanol, 95 : 5) poskytuje olej, který se zpracuje 1,0M etherickým roztokem chlorovodíku, čímž se získá produkt z názvu jako pevná látka (0,015 g).

Hmotnostní spektroskopie: ESI 481,22 (M+H).
^{1}H NMR: δ(DMSO) 8,08 (multiplet, 3H), 7,76 (triplet, 1H), 7,40 (triplet, 2H), 7,32 (multiplet, 2H), 5,05 (singlet, 2H), 4,36 (multiplet, 1H), 3,76 (multiplet, 3H), 3,39 (multiplet, 2H), 3,15 (singlet, 3H), 2,87 (singlet, 3H), 2,02 (multiplet, 2H), 1,81 (multiplet, 2H), 1,28 (multiplet, 2H).
Teplota tání: 245 až 246 °C.

Příklad 17

N-{2-[4-(3,4-Dichlorbenzoyl)-1-piperazinyl]ethyl}-3-methoxy-benzamid-hydrochlorid



(i) terc.Butyl-2-(1-piperazinyl)ethylkarbamát

Směs benzaldehydu (21 g) a 1-(2-aminoethyl)piperazinu (25,8 g) se míchá a zahřívá pod Dean-Starkovým nástavcem pro oddělování vody po 20 hodin. Ochlazený roztok se po částech zpracuje di-terc.butylkarbonátem (48 g), míchá se po 72 hodin a koncentruje se. Zbytek se zpracuje 1M vodným roztokem $KHSO_4$ (220 ml), míchá se 24 hodin, přidá se ether a oddělí se

07.01.02

organická fáze. Vodná fáze se zpracuje 2M roztokem NaOH, přidá se dichlormethan a oddělí se organická fáze. Spojené organické fáze se promyjí roztokem NaCl, suší se a koncentrují, čímž se získá produkt uvedený v podtitulku jako olej (30 g).

Hmotová spektrometrie: APCI(+ve) 230 (M+H).
^1H NMR: $\delta(CDCl_3)$ 3,43 (triplet, 4H), 2,8 (triplet, 2H), 2,45 (multiplet, 6H), 1,5 (singlet, 9H).

(ii) terc.Butyl-2-[4-(3,4-dichlorbenzoyl)-1-piperazinyl]-ethylkarbamát

Produkt z výše uvedeného kroku (i) (3 g) se rozpustí v pyridinu (12 ml), přidá se 3,4-dichlorbenzoylchlorid (2,05 g) a směs se míchá při teplotě místnosti po 18 hodin. Pevná fáze se shromáždí filtrací a čistí se chromatograficky (dichlormethan: methanol : 0,880 NH_4OH o hustotě, 90 : 9 : 1), čímž se získá produkt uvedený v podtitulku jako olej (3,59 g).

Hmotová spektrometrie: APCI(+ve) 364 (M+H).
^1H NMR: $\delta(CDCl_3)$ 7,33 (multiplet, 3H), 7,04 (multiplet, 1H), 6,76 (široký singlet, 1H), 3,86 (singlet, 3H), 3,55 (kvadruplet, 2H), 3,45 (triplet, 4H), 2,61 (triplet, 3H), 2,46 (triplet, 4H), 1,46 (singlet, 9H).

(iii) [4-(2-Aminoethyl)-1-piperazinyl](3,4-dichlorfenyl)-methanon-trifluoracetát

Produkt z výše uvedeného kroku (ii) (3,3 g) se rozpustí v dichlormethanu (50 ml) a přidá se trifluoroctová kyselina (10 ml). Po 16 hodinách při teplotě místnosti se odstraní rozpouštědlo, čímž se získá produkt uvedený v podtitulku jako olej (5,9 g).

Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 264 (M+H).

CZ 01-02

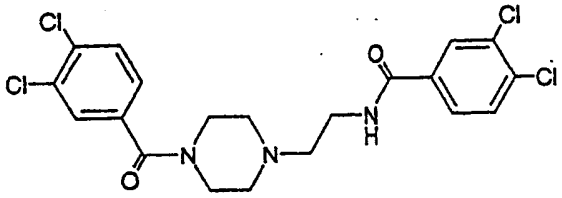
(iv) N-{2-[4-(3,4-Dichlorbenzoyl)-1-piperazinyl]ethyl}-3-methoxybenzamid-hydrochlorid

Produkt z výše uvedeného kroku (iii) (0,15 g) se rozpustí v pyridinu (2 ml) a přidá se 3-methoxybenzoylchlorid (0,064 g). Po 16 hodinách při teplotě místnosti se přidá voda a ethylacetát, oddělí se organická fáze, suší se a odpařuje na olej. Chromatografické čištění (dichlormethan : methanol, 95 : 5) dává olej, který se zpracuje 1,0M roztokem etherického chlorovodíku, čímž se získá produkt z názvu jako pevná látka (0,043 g).

Hmotnostní spektroskopie: ESI 436,12 (M + H).
^1H NMR: δ(DMSO) 8,8 (široký triplet, 1H), 7,34 (multiplet, 2H), 7,43 (multiplet, 4H), 7,14 (multiplet, 1H), 3,82 (singlet, 3H), 3,48 (multiplet, 12H).
Teplota tání: 230 °C.

Příklad 18

3,4-Dichlor-N-{2-[4-(3,4-dichlorbenzoyl)-1-piperazinyl]-ethyl}benzamid



Roztok benzaldehydu (5,3 g) a 1-(2-aminopiperazinu) (6,45 g) v toluenu (100 ml) se zahřívá pod Dean-Starkovým nástavcem pro odělování vody po 4 hodiny. Roztok se ochladí na teplotu místnosti a přidá se triethylamin (5,05 g). Po kapkách se přidá roztok 3,4-dichlorbenzoylchloridu (10,48 g) v toluenu (50 ml), roztok se při teplotě místnosti míchá 18 hodin a přidá se voda. Oddělí se organická fáze, suší a koncentruje se na zbytek, který se zpracuje 1N vodným roztokem $KHSO_4$ (65 ml).

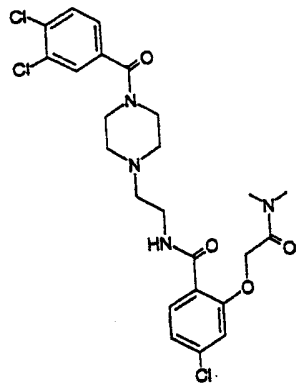
07.01.02

Směs se intenzivně míchá po 4 hodiny, přidá se ether, oddělí se vodná fáze a přidá se NaOH. Přidá se $CHCl_3$, oddělí se organická fáze, suší a odpařuje se na gumovitou látku. Chromatografické čištění (dichlormethan : triethylamin, 95 : 5) dává produkt uvedený v názvu jako pěnu (0,25 g).

Hmotnostní spektroskopie: ESI 474,03 (M+H).
^1H NMR: δ(DMSO) 8,8 (široký triplet, 1H), 7,34 (multiplet, 2H), 7,43 (multiplet,4H), 7,14 (multiplet, 1H), 3,82 (singlet, 3H), 3,48 (multiplet, 1H).

Příklad 19

4-Chlor-N-{2-[4-(3,4-Dichlorbenzoyl)-1-piperazinyl]ethyl}-2--[2-(dimethylamino)-2-oxoethoxy]benzamid-hydrochlorid



Produkt z příkladu 26, krok (ii) (0,3 g), 3,4-dichlorbenzoylchlorid (0,1 g) a triethylamin (0,15 g) se rozpustí v dichlormethanu (15 ml). Po 20 hodinách při teplotě místnosti se přidá voda, oddělí se organická fáze, suší a odpařuje se k získání gumovité látky. Chromatografické čištění (dichlormethan : methanol, 20 : 1) dává pevnou látku, která se zpracuje 1,0M etherickým roztokem chlorovodíku, čímž se získá produkt uvedený v názvu jako pevná látka (0,1 g).

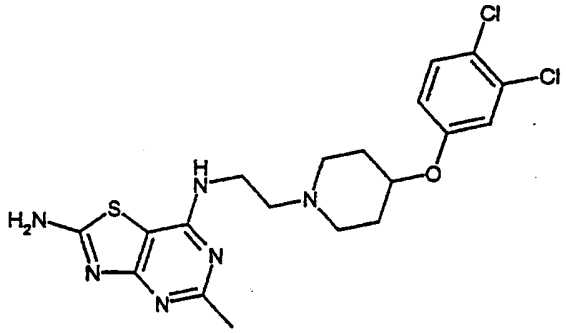
Hmotnostní spektroskopie: ESI 541,11 (M+H).

CZ 01-02

^1H NMR: δ(DMSO-D6) 9,54 (triplet, 1H), 7,91 (dublet, 1H), 7,74 (multiplet, 2H), 7,43 (multiplet, 2H), 7,18 (dublet, 1H), 5,12 (singlet, 2H), 3,2 až 3,8 (multiplet, 12H), 2,99 (singlet, 3H), 2,88 (singlet, 3H).
Teplota tání: 226 až 227 °C.

Příklad 20

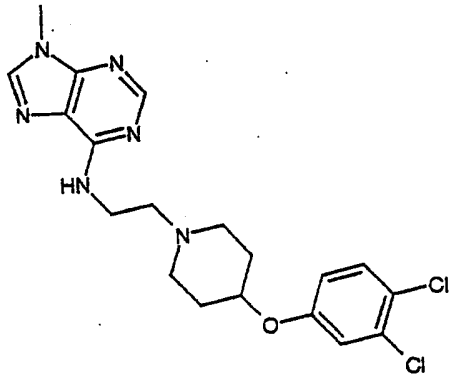
N~7~-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-5-methyl-[1,3]thiazolo[4,5-d]pyrimidin-2,7-diamin,



Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 453 (M+1).

Příklad 21

N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-9-methyl-9H--purin-6-amin,

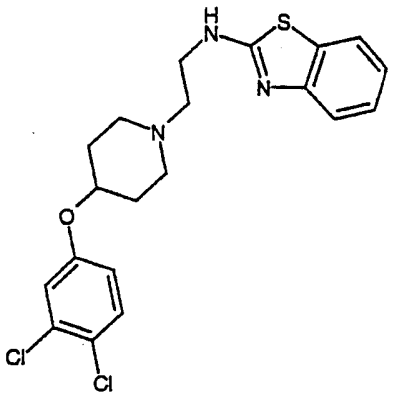


Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 421 (M+H).

Příklad 22

07.01.02

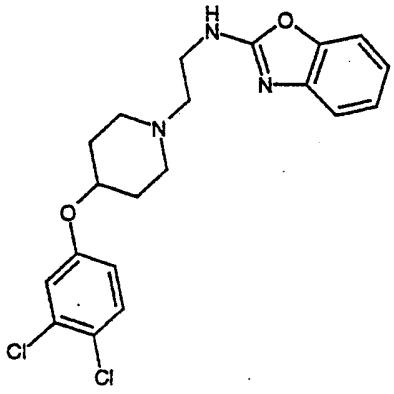
N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-1,3-benz-thiazol-2-amin



Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 422 (M+1).

Příklad 23

N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-1,3-benz-oxazol-2-amin

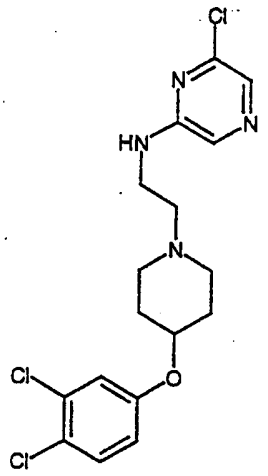


Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 406 (M+1).

Příklad 24

6-Chlor-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2--pyrazinamin

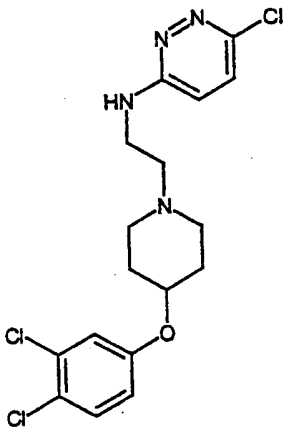
07.01.02



Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 403 (M+1).

Příklad 25

6-Chlor-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-3--pyridazinamin

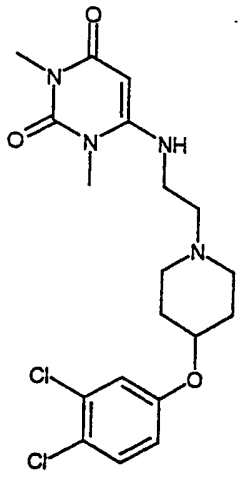


Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 403 (M+1).

Příklad 26

6-({2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}amino)-1,3--dimethyl-2,4(1H,3H)-pyrimidindion

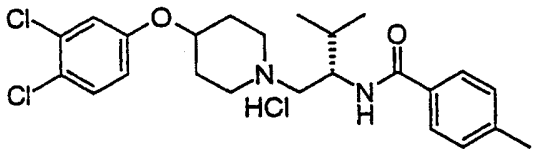
07.01.02



Hmotnostní spektroskopie: APCI: 427 (M+1).

Příklad 27

N-{1-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)piperidin-1-ylmethyl]-2-methyl-propyl}-4-methylbenzamid-hydrochlorid



(i) N-{1-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)piperidin-1-karbonyl]-2--methylpropyl}acetamid

N-Boc valin (1,13 g) se rozpustí v dichlormethanu (5 ml) a přidá se EDC (0,99 g), po 5 minutách se v jedné dávce přidá produkt z příkladu 1, krok (ii) (1,44 g) v dichlormethanu (5 ml). Po 3 hodinách při teplotě místnosti se přidá vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného a ethylacetát. Organická fáze se oddělí a rozpouštědlo se odpaří, čímž se získá sloučenina uvedená v podtitulku jako olej (1,57 g), která se používá v dalším kroku bez dalšího čištění.

(ii) 2-Amino-1-[4-(3,4-dichlorfenoxy)piperidin-1-yl]-3--methylbutan-1-on

Produkt z kroku (i) (1,57 g) se rozpustí v dichlormethanu (14 ml) a přidá se kyselina trifluoroctová (4 ml). Po 2 hodinách při teplotě místnosti se odpaří rozpouštědlo, do dosažení pH 8,0 se přidá ethylacetát a 2N vodný roztok NaOH. Organická fáze se oddělí a odpaří, čímž se získá produkt uvedený v podtitulku jako olej (1,24 g), který se používá v dalším kroku bez dalšího čištění.

(iii) 1-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)piperidin-1-yl-methyl]-2--methylpropylamin

Produkt z kroku (ii) (1,12 g) se rozpustí v THF (10 ml) a přidá se komplex boran/THF (22,7 ml). Směs se pod refluxem zahřívá po 2 hodiny a zchladí se. Odpaří se rozpouštědlo, produkt se rozpustí v methanolu (5 ml) a přidá se 50%-ní vodný roztok HCl. Směs se zahřívá na 70 °CC po dobu 1 hodiny a ochladí se na teplotu místnosti. Odpaří se rozpouštědlo a do pH 9,0 se přidá ethylacetát a 2N vodný roztok NaOH. Organická fáze se oddělí a rozpouštědlo se odpaří, čímž se získá sloučenina z podtitulku jako olej (0,98 g), která se používá bez dalšího čištění.

(iv) N-{1-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)piperidin-1-yl-methyl]-2--methylpropyl}-4-methylbenzamid-hydrochlorid

Produkt z kroku (iii) (0,2 g) se rozpustí v dichlormethanu (5 ml), přidá se triethylamin (0,126 ml) a 4--methylbenzoylchlorid (0,097 ml). Po 2 hodinách při teplotě místnosti se přidá ethyacetát a vodný roztok $NaHCO_3$, oddělí se organická fáze a po odstranění rozpouštědla zůstane olej. Čištění vysoce výkonnou chromatografií s reverzními fázemi (s gradientovým elučním systémem (25 % MeCN/NH_4OAc (0,1 % vodný roztok) do 95 % MeCN//NH_4OAc (0,1 % vodný roztok)) dává gumovitou látku. Přídavek 1,0M etherického roztoku

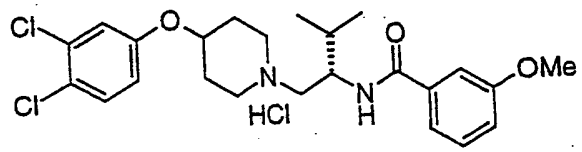
07.01.02

chlorovodíku dává produkt uvedený v názvu jako pevnou látku (0,104 g).

Teplota tání: 131 až 132 °C.
Hmotnostní spektroskopie: ESI 450 (M+H).
^1H NMR: δ(DMSO) 8,45 (triplet, 1H), 7,00 až 7,90 (multiplet, 7H), 4,79 (široký singlet, 1H), 4,24 až 4,30 (multiplet, 1H), 3,10 až 3,42 (multiplet, 5H), 2,36 (singlet, 3H), 1,88 až 2,40 (multiplet, 5H), 0,92 (triplet, 6H).

Příklad 28

N-{1-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-piperidin-1-yl-methyl]-2-methyl-propyl}-3-methoxybenzamid hydrochlorid



Produkt z příkladu 27, krok (iii), se rozpustí v dichlormethanu (4 ml) a přidá se triethylamin (0,090 ml) a 3--methoxybenzoylchlorid (0,077 ml). Po 2 hodinách při teplotě místnosti se přidá $NaHCO_3$, produkt se extrahuje ethylacetátem, spojené organické extrakty se suší pomocí Na_2SO_4 a odpařují. Čištění vysoce výkonnou chromatografií s reverzními fázemi (s gradientovým elučním systémem (25 % MeCN/NH_4OAc (0,1 % vodný roztok) do 95 % MeCN//NH_4OAc (0,1 % vodný roztok)) dává gumovitou látku. Produkt se rozpustí v methanolu a zpracuje 1,0M etherickým roztokem chlorovodíku, čímž se získá produkt jako pevná látka (0,045 g).

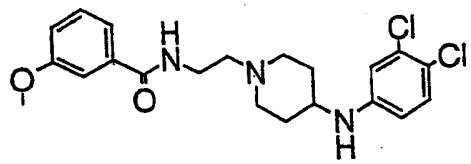
Hmotnostní spektroskopie: ESI 465 (M+H).
^1H NMR: δ(DMSO) 8,58 až 8,63 (multiplet, 1H), 7,01 až 7,58 (multiplet, 6H), 4,80 (široký singlet, 1H), 4,23 až 4,59

07.01.02

(multiplet, 1H), 3,83 (singlet, 3H), 3,04 až 3,60 (multiplet, 4H), 1,89 až 2,14 (multiplet, 5H), 0,85 (multiplet, 6H).

Příklad 29

N-{2-[4-(3,4-Dichloranilin)-1-piperidyl]ethyl}-3-methoxy-benzamid-dihydrochlorid



(i) terc.Butyl-4-(3,4-dichloranilino)-1-piperidinkarboxylát

Roztok 3,4-dichloranilinu (5 g), N-terc.butoxykarbonyl--4-piperidonu (11,7 g), triacetoxytetrahydroboritanu sodného (19,7 g) a kyseliny octové (7 ml) v dichlorethanu (150 ml) se míchá po 16 hodin. Přidá se 2M roztok NaOH a ether, oddělí se organická fáze, suší se a odpařuje. Odparek se roztírá pod směsí isohexan : ethylacetát, 4 : 1 a produkt uvedený v podtitulku se jímá jako pevná látka (7,25 g).

Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 345 (M+H).
^{1}H NMR: δ(DMSO) 7,23 (dublet, 1H), 6,77 (dublet, 1H), 6,57 (dvojitý dublet, 1H), 5,99 (dublet, 1H), 3,85 (široký dublet, 2H), 3,40 (multiplet, 1H), 2,90 (široký multiplet, 2H), 1,85 (multiplet, 2H), 1,39 (singlet, 9H), 1,19 (multiplet, 2H).

(ii) N-(3,4-Dichlorfenyl)-4-piperidinamin-trifluoracetát

Produkt z výše uvedeného kroku (i) (6,5 g) se rozpustí v dichlormethanu (75 ml) a přidá se kyselina trifluoroctová (25 ml). Po 72 hodinách při teplotě místnosti se se odpaří rozpouštědlo a odparek se pod etherem roztírá, čímž se získá produkt uvedený v podtitulku jako pevná látka (6,3 g).

CZ 01-02

Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 245/7 (M+H).
^{1}H NMR: δ(DMSO) 8,65 (široký singlet, 1H), 8,50 (široký singlet, 1H), 7,26 (dublet, 1H), 6,81 (dublet, 1H), 6,60 (dvojitý dublet, 1H), 6,19 (široký singlet, 1H), 3,53 (široký singlet, 1H), 3,30 (multiplet, 2H), 3,0 (multiplet, 2H), 2,02 (multiplet, 2H), 1,50 (multiplet, 2H).

(iii) terc.Butyl-2-[4-(3,4-dichloranilino)-1-piperidyl]-ethylkarbamát

Produkt z výše uvedeného kroku (ii) (2,0 g), N-terc.butoxykarbonyl-2-bromethanamin (1,0 g) a N,N-diisopropylethylamin (3,7 ml) se rozpustí v DMF (25 ml) a míchá se po 16 hodin. Přidá se voda a ethylacetát, oddělí se organická fáze, suší se a odpaří do získání gumovité látky. Chromatografické čištění (dichlormethan : methanol, 95 : 5) dává produkt uvedený v podtitulku jako pevnou látku (1,25 g).

Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 388/90 (M+H).
^{1}H NMR: δ(DMSO) 7,22 (dublet, 1H), 6,73 (dublet, 1H), 6,62 (triplet, 1H), 6,54 (dvojitý dublet, 1H), 5,94 (dublet, 1H), 3,17 (multiplet, 1H), 3,02 (multiplet, 2H), 2,77 (široký dublet, 2H), 2,31 (triplet, 3H), 2,06 (triplet, 2H), 1,84 (široký dublet, 2H), 1,35 (multiplet, 11H).

(iv) 1-(2-Aminoethyl)-N-(3,4-dichlorfenyl)-4-piperidinamin--trifluoracetát

Produkt z výše uvedeného kroku (iii) (1,2 g) se rozpustí v dichlormethanu (30 ml) a přidá se kyselina trifluoroctová (10 ml). Po 72 hodinách při teplotě místnosti se reakční směs odpaří a odparek se roztírá pod etherem, čímž se získá produkt uvedený v podtitulku jako pevná látka (1,6 g).

Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 288/90 (M+H).

07.01.02

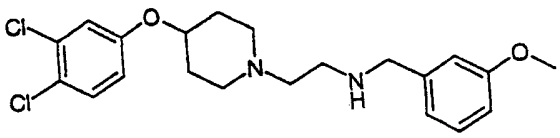
(v) N-{2-[4-(3,4-Dichloranilino)-1-piperidyl]ethyl}-3--methoxybenzamid-dihydrochlorid

Produkt z výše uvedeného kroku (iv) (0,5 g) a triethylamin (1,1 ml) se rozpustí v DMF (10 ml), po kapkách se přidá 3-methoxybenzoylchlorid (0,11 ml). Po 2 hodinách se přidá voda a ethylacetát, oddělí se organická fáze, suší se a odpařuje. Chromatografické čištění odparku (dichlormethan : methanol, 95 : 5) dává olej, který se zpracuje 1,0M etherickým roztokem chlorovodíku, čímž se získá uvedený produkt jako pevná látka (0,15 g).

Hmotnostní spektroskopie: ESI 422,14 (M+H).
^{1}H NMR: δ(DMSO) 10,44 (široký singlet, 1H), 8,93 (triplet, 1H), 7,51 (multiplet, 2H), 7,40 (triplet, 1H), 7,26 (dublet, 1H), 7,11 (dvojitý dublet, 1H), 6,81 (dublet, 1H), 6,60 (dvojitý dublet, 1H), 3,82 (singlet, 3H), 2,68 (multiplet, 4H), 3,25 (multiplet, 5H), 2,09 (široký dublet, 2H), 1,76 (multiplet, 2H).
Teplota tání: 170 °C.

Příklad 30

N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-N-(3-methoxybenzyl)amin-dihydrochlorid



Suspenze produktu z příkladu 1, krok (iv), (0,11 g) ve směsi DMF (1,5 ml) a 1,2-dichlorethanu (3 ml) se míchá pod dusíkovou atmosférou. Přidá se triacetoxytertahydroboritan sodný (0,097 g), 3-methoxybenzaldehyd (0,041 g) a triethylamin

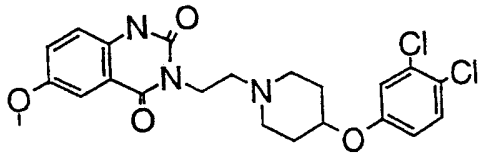
07.01.02

(0,046 g) a směs se míchá při teplotě místnosti po 18 hodin. Přidá se chloroform a vodný roztok $NaHCO_3$, oddělí se organická fáze, suší se a odpařuje se na gumovitou látku. Chromatografické čištění (chloroform : triethylamin : methanol, 89 : 10 : 1) dává olej, který se zpracuje 1,0M etherickým roztokem chlorovodíku, čímž se získá produkt z nadpisu jako pevná látka (0,067 g).

Hmotnostní spektroskopie: ESI 409,14 (M+H).
^1H NMR: δ(DMSO) 7,50 (dublet, 1H), 7,30 (multiplet, 3H), 7,12 (dublet, 1H), 7,03 (dvojitý dublet, 1H), 6,97 (dvojitý dublet, 1H), 4,71 (široký multiplet, 1H), 4,18 (singlet, 2H), 3,80 (singlet, 3H), 3,45 (široký multiplet, 4H), 2,23 (multiplet, 6H), 2,04 (multiplet, 2H).
Teplota tání: 247 až 251 °C.

Příklad 31

3-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-6-methoxy--2,4(1H,3H)-chinazolindion



(i) 2-Amino-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}--5-methoxybenzamid

Připravuje se způsobem podle příkladu 2, za použití produktu z příkladu 1, krok (iv), (1,0 g) a 2-amino-5-methoxybenzoové kyseliny (0,418 g) bez přidání 1,0M etherického roztoku chlorovodíku k získání oleje, který se chromatograficky čistí (dichlormethan : methanol, 95 : 5), čímž se získá produkt uvedený v podtitulku jako olej (0,82 g).

07.01.02

Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 438 (M+H).

(ii) 3-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-6--methoxy-2,4(1H,3H)-chinazolindion

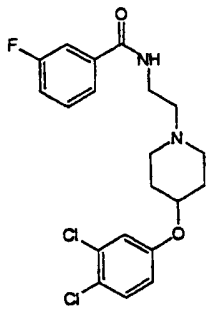
Produkt z výše uvedeného kroku (i) se rozpustí v toluenu (10 ml). Přidá se 2,0M roztok fosgenu v toluenu (10 ml), vzniklý roztok se zahřívá pod refluxem po 1 hodinu a ochladí se. Přidá se ethylacetát a vodný roztok $NaHCO_3$, oddělí se organická fáze, suší se a odpařuje na odparek, který se čistí chromatograficky (dichlormethan : methanol, 95 : 5). Uvedený produkt se získá jako pevná látka (0,11 g).

Hmotnostní spektroskopie: ESI 464,11 (M+H).
^1H NMR: δ(DMSO) 7,49 (dvojitý dublet, 1H), 7,36 (dublet, 1H), 7,30 (dvojitý dublet, 1H), 7,24 (dublet, 1H), 6,98 (dvojitý dublet, 1H), 4,44 (multiplet, 1H), 4,03 (triplet, 3H), 3,80 (singlet, 3H), 2,76 (multiplet, 2H), 2,32 (multiplet, 2H), 1,89 (multiplet, 2H), 1,57 (multiplet, 2H).
Teplota tání: 190 °C.

Sloučeniny z následujících příkladů 32 až 125 se připravují způsoby analogickými se způsobem z příkladu 10.

Příklad 32

N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-3-fluor-benzamid

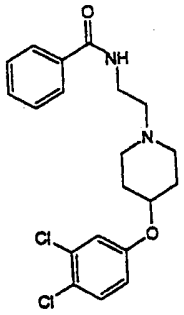


07.01.02

Hmotnostní spektroskopie: APC1(+ve) BP 411.

Příklad 33

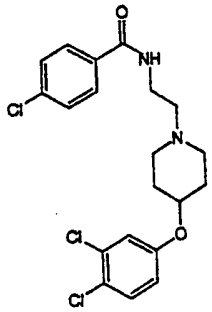
N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}benzamid



Hmotnostní spektroskopie: APC1(+ve) BP 393.

Příklad 34

4-Chlor-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-benzamid

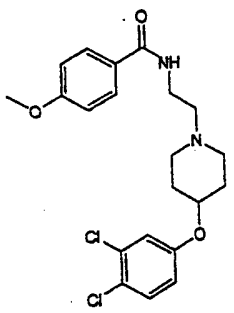


Hmotnostní spektroskopie: APC1(+ve) BP 429.

Příklad 35

N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-4-methoxy-benzamid

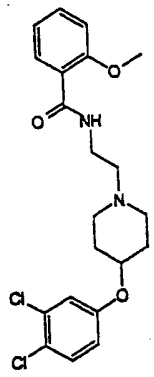
07.01.02



Hmotnostní spektroskopie: APC1(+ve) BP 423.

Příklad 36

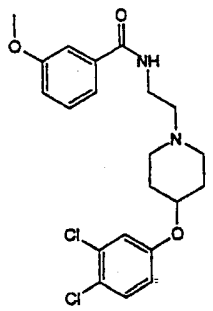
N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-methoxy-benzamid



Hmotnostní spektroskopie: APC1(+ve) BP 423.

Příklad 37

N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-3-methoxy-benzamid

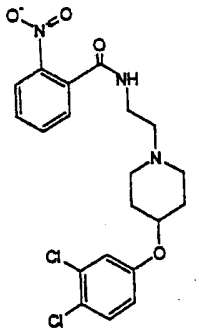


07.01.02

Hmotnostní spektroskopie: APCl(+ve) BP 423.

Příklad 38

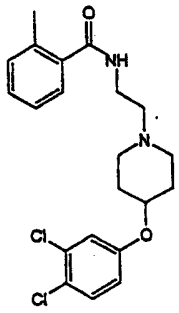
N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-nitro-benzamid



Hmotnostní spektroskopie: APCl(+ve) BP 438.

Příklad 39

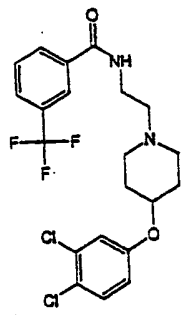
N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-methyl-benzamid



Hmotnostní spektroskopie: APCl(+ve) BP 407.

Příklad 40

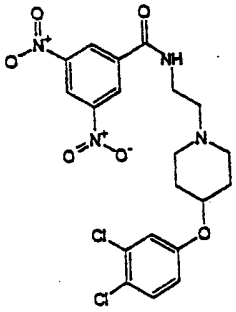
N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-3-(tri-fluormethyl)benzamid



Hmotnostní spektroskopie: APC1(+ve) BP 461.

Příklad 41

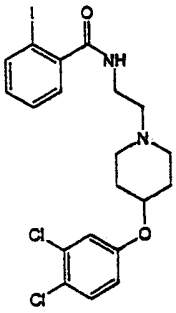
N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-3,5-dinitrobenzamid



Hmotnostní spektroskopie: APC1(+ve) BP 483.

Příklad 42

N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-jodbenzamid

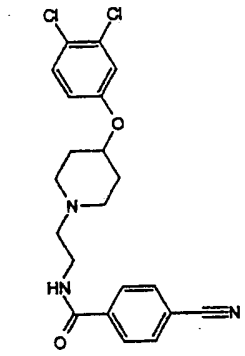


Hmotnostní spektroskopie: APC1(+ve) BP 519.

07.01.02

Příklad 43

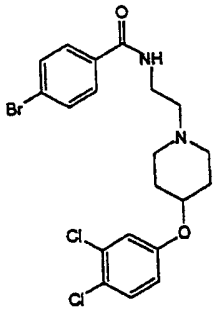
4-Kyan-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-benzamid



Hmotnostní spektroskopie: APC1(+ve) BP 418.

Příklad 44

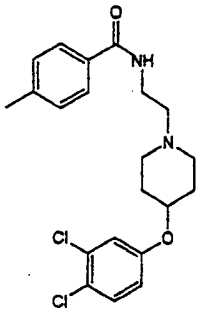
4-Brom-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-benzamid



Hmotnostní spektroskopie: APC1(+ve) BP 473.

Příklad 45

N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidinyl]ethyl}-4-methyl-benzamid

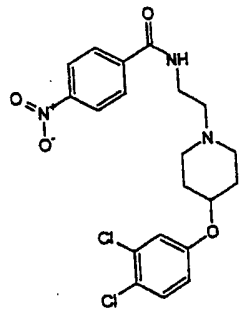


07.01.02

Hmotnostní spektroskopie: APC1(+ve) BP 407.

Příklad 46

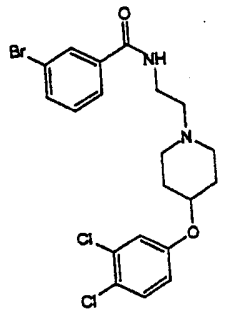
N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-4-nitro-benzamid



Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 438

Příklad 47

3-Brom-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}benz-amid

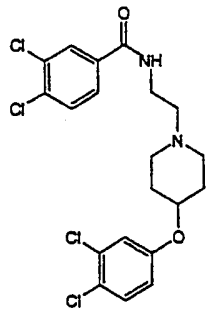


Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 473.

Příklad 48

3,4-Dichlor-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-benzamid

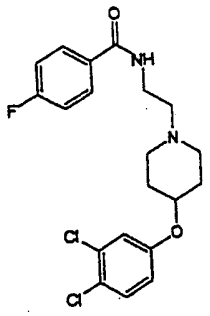
07.01.02



Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 463.

Příklad 49

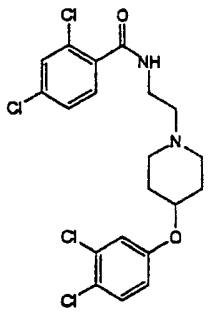
N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-4-fluor-benzamid



Hmotnostní spektroskopie: APC1(+ve) BP 411.

Příklad 50

2,4-Dichlor-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-benzamid

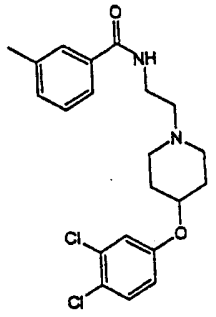


07.01.02

Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 463.

Příklad 51

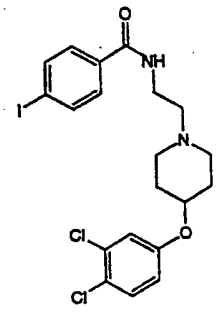
N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-3-methyl-benzamid



Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 407.

Příklad 52

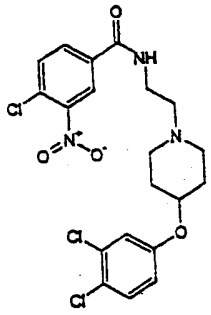
N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-4-jodbenz-amid



Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 519.

Příklad 53

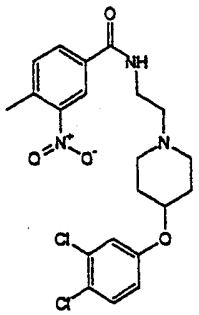
4-Chlor-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-3--nitrobenzamid



Hmotnostní spektroskopie: APCl (+ve) BP 472.

Příklad 54

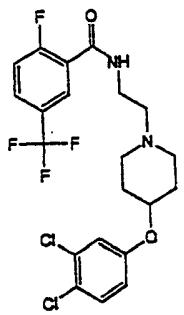
N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-4-methyl-3--nitrobenzamid



Hmotnostní spektroskopie: APCl (+ve) BP 452.

Příklad 55

N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-fluor-5--(trifluormethyl)benzamid

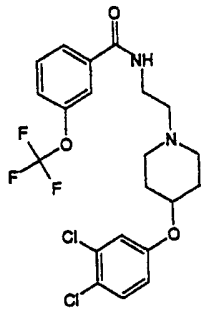


07.01.02

Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 479.

Příklad 56

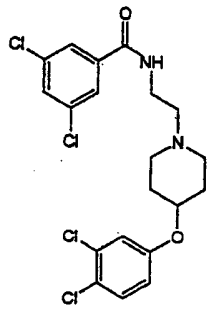
N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-3-(trifluor-methoxy)benzamid



Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 477.

Příklad 57

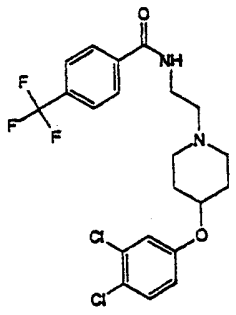
3,5-Dichlor-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-benzamid



Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 463.

Příklad 58

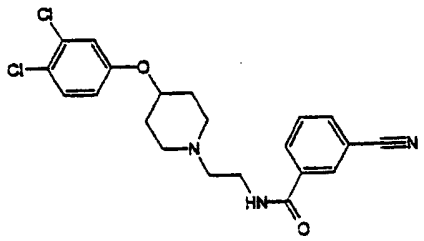
N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-4-(trifluor-methyl)benzamid



Hmotnostní spektroskopie: APCl (+ve) BP 461.

Příklad 59

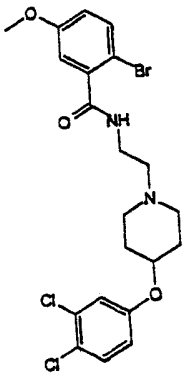
3-Kyan-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}benz-amid



Hmotnostní spektroskopie: APCl (+ve) BP 418.

Příklad 60

2-Brom-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-5--methoxybenzamid

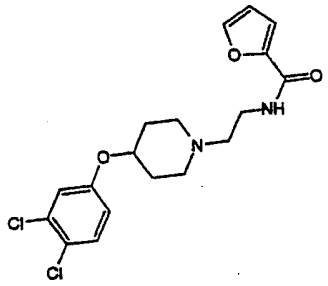


Hmotnostní spektroskopie: APCl (+ve) BP 503.

07.01.02

Příklad 61

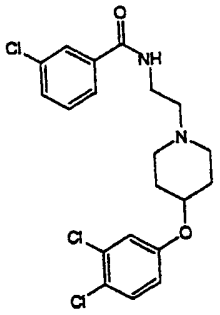
N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-furamid



Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 383.

Příklad 62

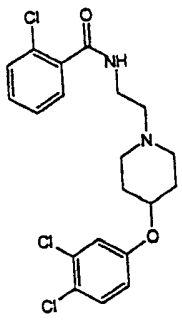
3-Chlor-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}benzamid



Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 427.

Příklad 63

2-Chlor-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidinyl]ethyl}benzamid

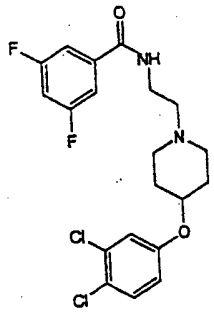


07.01.02

Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 429.

Příklad 64

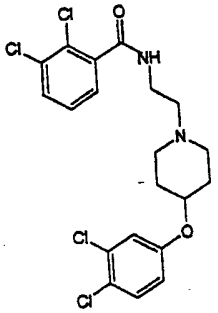
N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-3,5-difluor-benzamid



Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 429.

Příklad 65

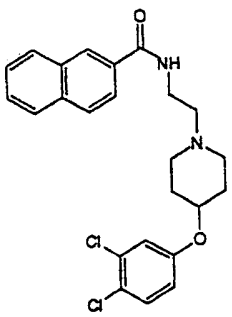
2,3-Dichlor-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidinyl]ethyl}-benzamid



Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 463.

Příklad 66

N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-naftamid

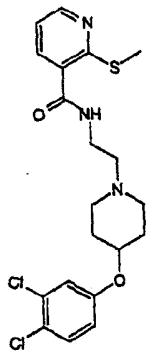


07.01.02

Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 442.

Příklad 67

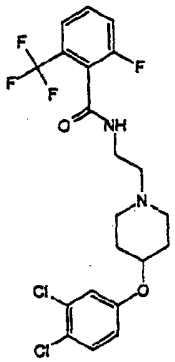
N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-(methylsulfanyl)nikotinamid



Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 440.

Příklad 68

N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-fluor-6--(trifluormethyl)benzamid

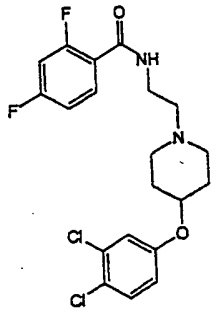


Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 479.

Příklad 69

N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2,4-difluorbenzamid

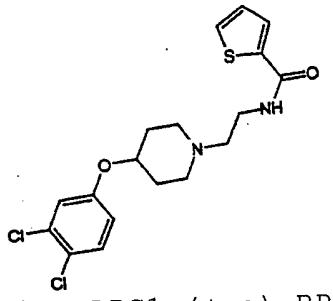
07.01.02



Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 429.

Příklad 70

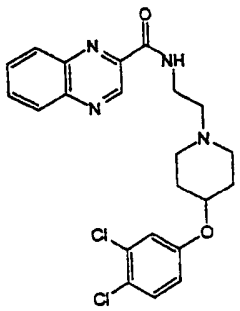
N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-thiofen-karboxamid



Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 399

Příklad 71

N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-chino-xalinkarboxamid

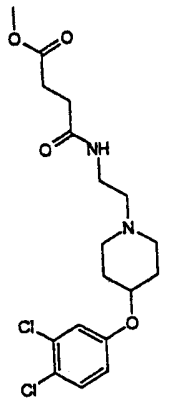


Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 445.

Příklad 72

07.01.02

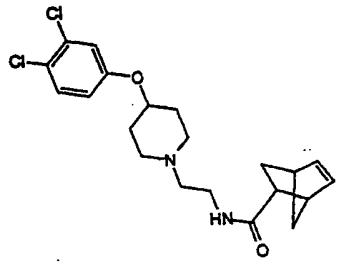
Methyl-4-({2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-amino)-4-oxobutanoát



Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 403.

Příklad 73

N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}bicyklo-[2,2,1]hept-5-en-2-karboxamid

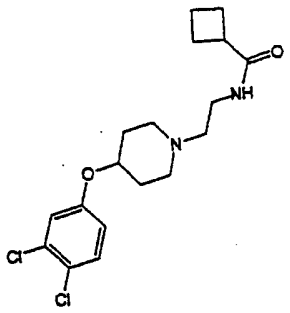


Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 409.

Příklad 74

N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}cyklobutan-karboxamid

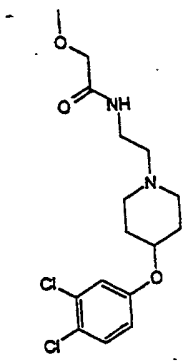
07.01.02



Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 371.

Příklad 75

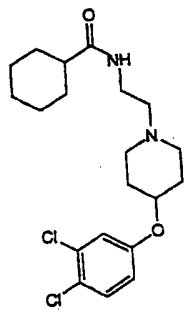
N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-methoxy-acetamid



Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 361.

Příklad 76

N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}cyklohexan-karboxamid

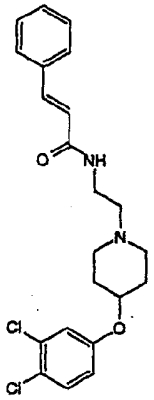


Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 399.

07.01.02

Příklad 77

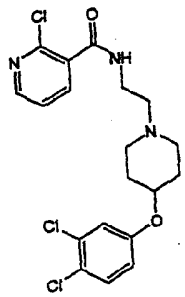
(E)-N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-3-fenyl--2-propenamid



Hmotnostní spektroskopie: APCl (+ve) BP 419.

Příklad 78

2-Chlor-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-nikotinamid

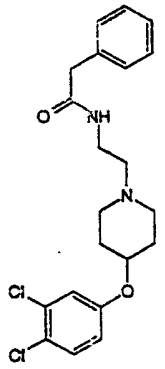


Hmotnostní spektroskopie: APCl (+ve) BP 430.

Příklad 79

N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-fenyl-acetamid

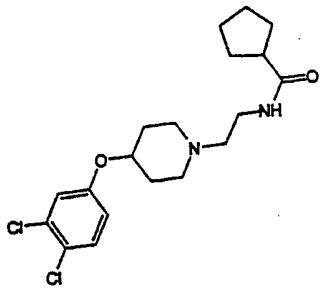
07.01.02



Hmotnostní spektroskopie: APCl (+ve) BP 407.

Příklad 80

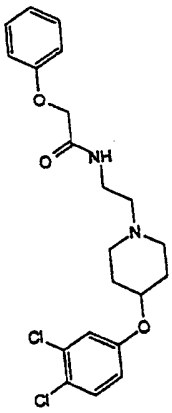
N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-cyklopentan-karboxamid



Hmotnostní spektroskopie: APCl (+ve) BP 385.

Příklad 81

N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-fenoxy-acetamid

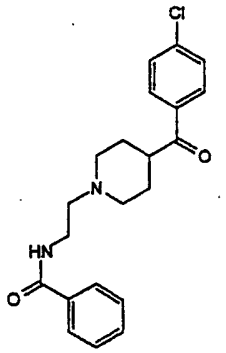


07.01.02

Hmotnostní spektroskopie: APC1(+ve) BP 423.

Příklad 82

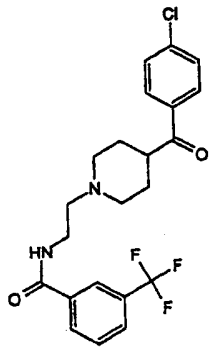
N-{2-[4-(4-Chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}benzamid



Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 371.

Příklad 83

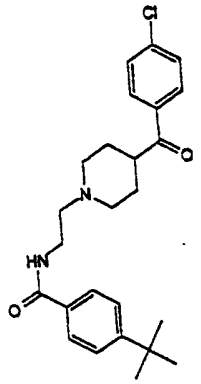
N-{2-[4-(4-Chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}-3-(trifluor-methyl)benzamid



Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 439.

Příklad 84

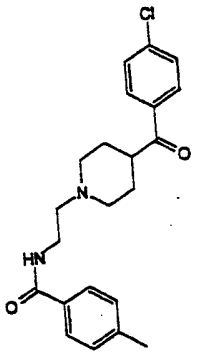
4-(terc.Butyl)-N-{2-[4-(4-chlorbenzoyl)-1-piperidinyl]ethyl}-benzamid



Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 427.

Příklad 85

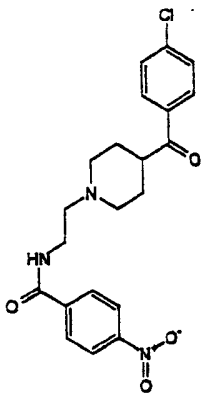
N-{2-[4-(4-Chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}-4-methylbenzamid



Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 385.

Příklad 86

N-{2-[4-(4-Chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}-4-nitrobenzamid

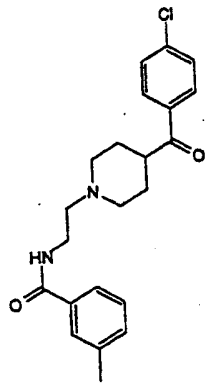


07.01.02

Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 416.

Příklad 87

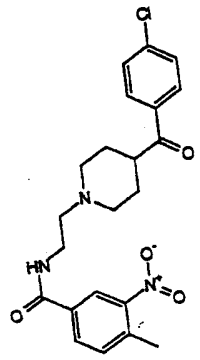
N-{2-[4-(4-Chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}-3-methylbenzamid



Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 385.

Příklad 88

N-{2-[4-(4-Chlorbenzoyl)-1-piperidinyl]ethyl}-4-methyl-3--nitrobenzamid

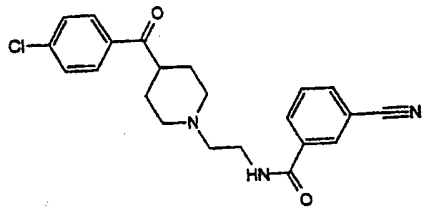


Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 430.

Příklad 89

N-{2-[4-(4-Chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}-3-kyanobenzamid

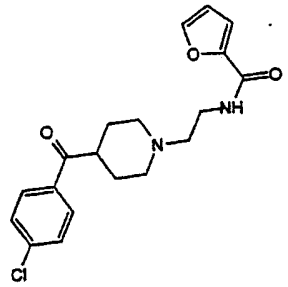
07.01.02



Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 396.

Příklad 90

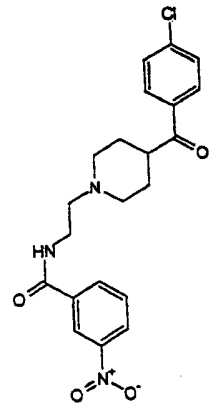
N-{2-[4-(4-Chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}-2-furamid



Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 361.

Příklad 91

N-{2-[4-(4-Chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}-3-nitrobenz-amid

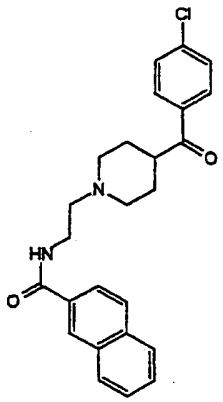


Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 416.

07.01.02

Příklad 92

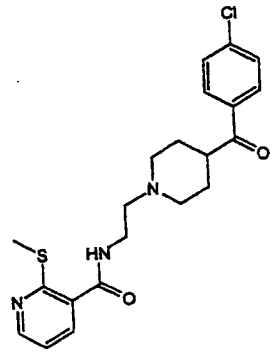
N-{2-[4-(4-Chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}-2-naftamid



Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 421.

Příklad 93

N-{2-[4-(4-Chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}-2-(methylsulfanyl)nikotinamid

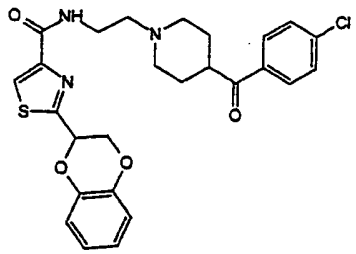


Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 418.

Příklad 94

N-{2-[4-(4-Chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}-2-(2,3-dihydro--1,4-benzdioxin-2-yl)-1,3-thiazol-4-karboxamid

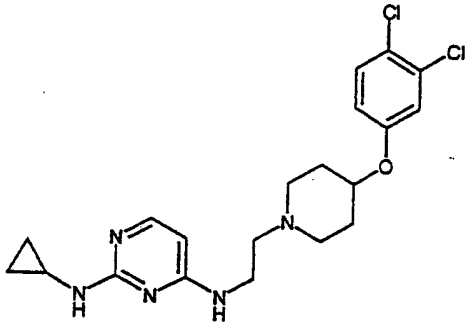
07.01.02



Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 512.

Příklad 95

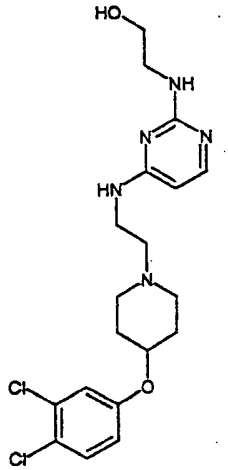
N~2~-Cyklopropyl-N-4~-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2,4-pyridindiamin



Hmotnostní spektroskopie: APCI (+ve) 422 (M+1).

Příklad 96

2-{[4-({2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}amino)--2-pyrimidinyl]amino}-1-ethanol

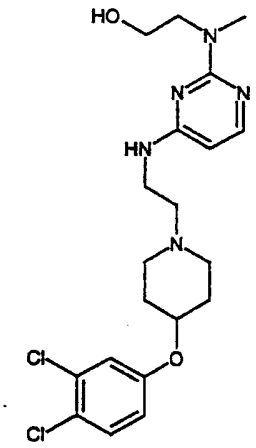


07.01.02

Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 426 (M+1).

Příklad 97

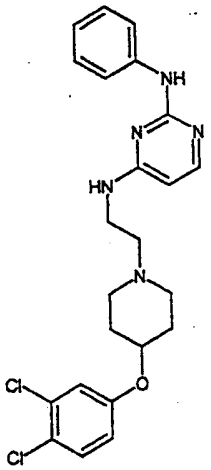
2-[[4-({2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}amino)--2-pyrimidinyl](methyl)amino]-1-ethanol



Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 440 (M+1).

Příklad 98

N~4~-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-N~2~--fenyl-2,4-pyrimidindiamin

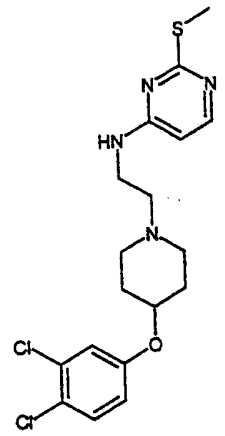


Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 458 (M+1).

07.01.02

Příklad 99

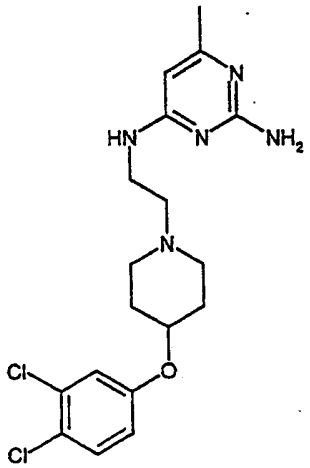
N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-(methylsulfanyl)-4-pyrimidinamin



Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 413 (M+1).

Příklad 100

N~4~-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-6-methyl--2,4-pyrimidindiamin

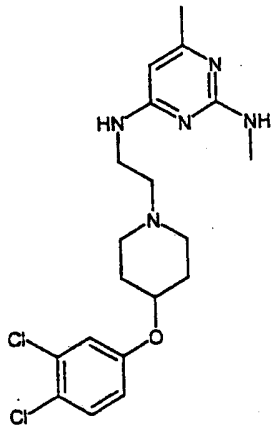


Hmotnostní spektroskopie: APCI (+ve) 396 (M+1).

Příklad 101

N~4~-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-N~2~,6--dimethyl-2,4-pyrimidindiamin

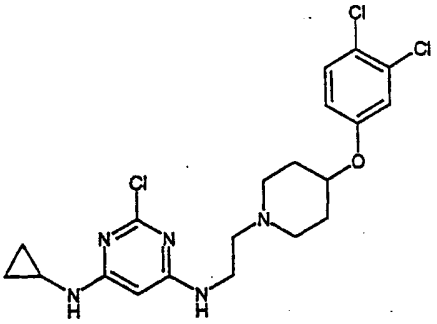
07.01.02



Hmotnostní spektroskopie: APCI (+ve) 410 (M+1).

Příklad 102

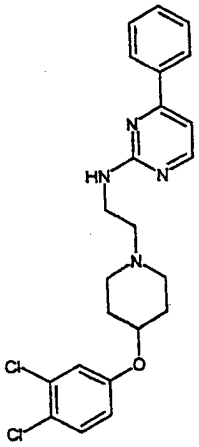
2-Chlor-N~4~-cyklopropyl-N~6~-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-4,6-pyrimidindiamin



Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 456 (M+1).

Příklad 103

N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-4-fenyl-2-pyrimidinamin

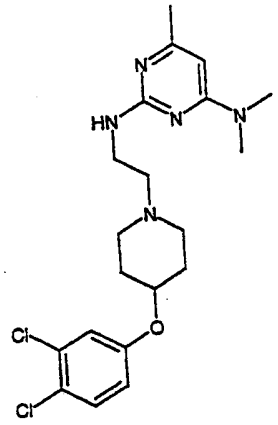


07.01.02

Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 443 (M+1).

Příklad 104

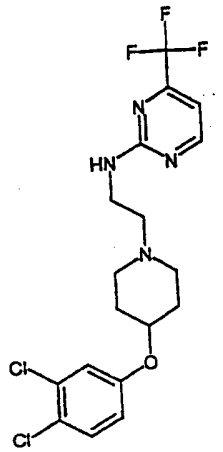
N~2~-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-N~4~,-
-N~4~,6-trimethyl-2,4-pyrimidindiamin



Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 424 (M+1).

Příklad 105

N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-4-(trifluor-
methyl)-2-pyrimidinamin

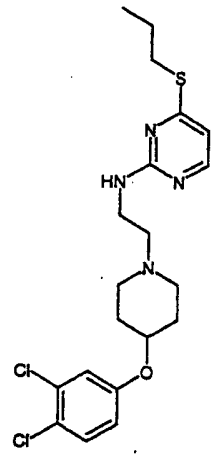


Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 435 (M+1).

Příklad 106

N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-4-(propyl-
sulfanyl)-2-pyrimidinamin

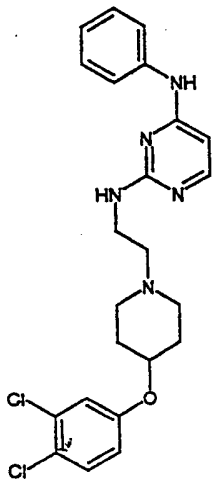
07.01.02



Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 441 (M+1).

Příklad 107

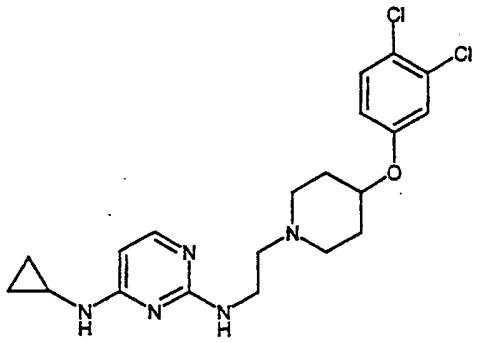
N~2~-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-N~4~--fenyl-2,4-pyrimidindiamin



Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 458 (M+1).

Příklad 108

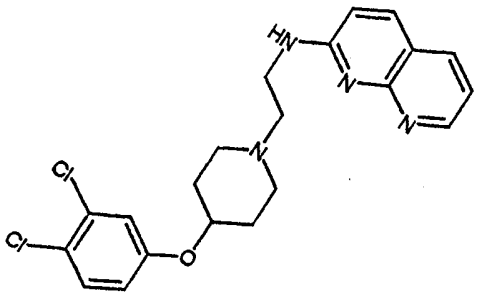
N~4~-Cyklopropyl-N~2~-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2,4-pyrimidindiamin



Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 422 (M+1).

Příklad 109

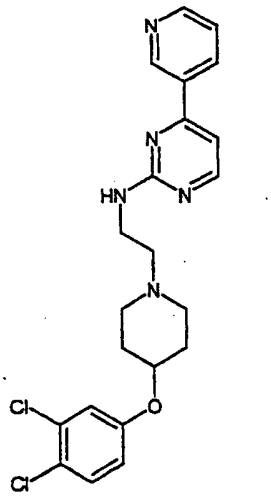
N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}[1,8]naft-hydrin-2-amin



Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 417 (M+1).

Příklad 110

N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-4-(3-pyri-dinyl)-2-pyrimidinamin

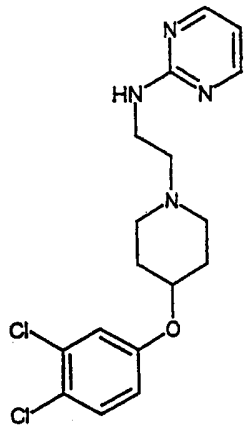


07.01.02

Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 444 (M+1).

Příklad 111

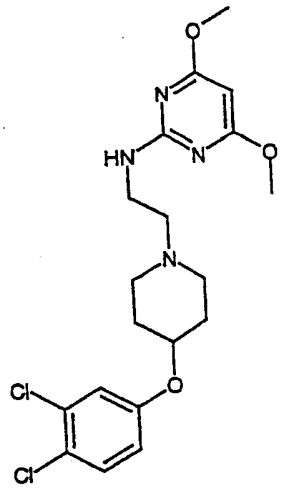
N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-pyrimidinamin



Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 367 (M+1).

Příklad 112

N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-4,6-dimethoxy-2-pyrimidinamin

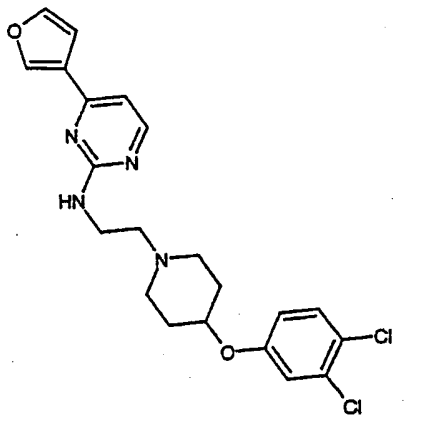


Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 427 (M+1).

07.01.02

Příklad 113

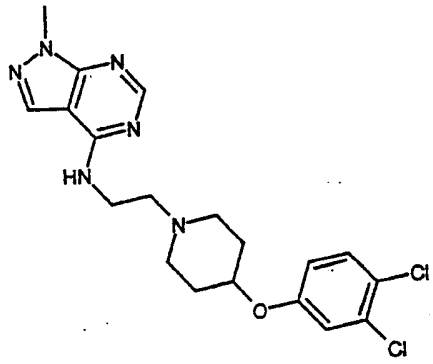
N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-4-(3-furyl)--2-pyrimidinamin



Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 433 (M+1).

Příklad 114

N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-1-methyl--1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin

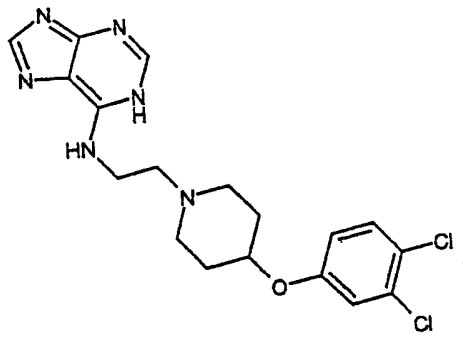


Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 421 (M+1).

Příklad 115

N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-1H-purin--6-amin

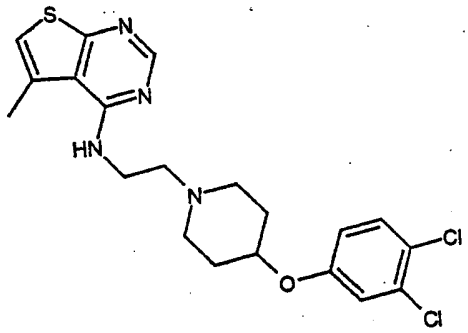
07.01.02



Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 407 (M+1).

Příklad 116

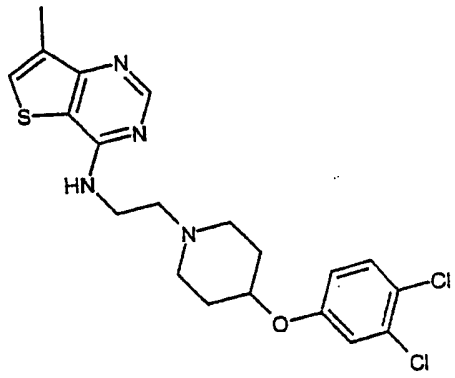
N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-5-methyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-amin



Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 437 (M+1).

Příklad 117

N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-7-methyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-amin

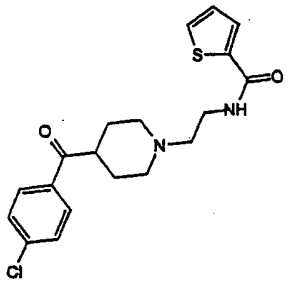


Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 437 (M+1).

07.01.02

Příklad 118

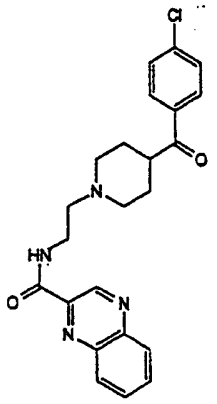
N-{2-[4-(4-Chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}-2-thiofen-karboxamid



Hmotnostní spektroskopie: APC1(+ve) BP 377.

Příklad 119

N-{2-[4-(4-Chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}-2-chinoxalin-karboxamid

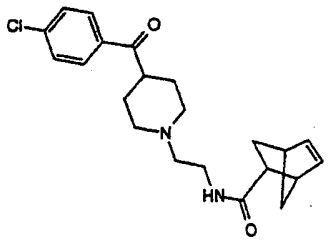


Hmotnostní spektroskopie: APC1(+ve) BP 423.

Příklad 120

N-{2-[4-(4-Chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}bicyklo[2,2,1]-hept-5-en-2-karboxamid

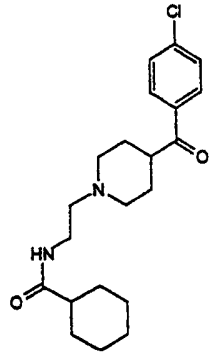
07.01.02



Hmotnostní spektroskopie: APC1(+ve) BP 377.

Příklad 121

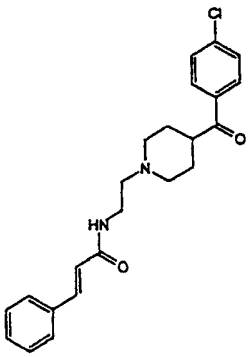
N-{2-[4-(4-Chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}cyklohexan-karboxamid



Hmotnostní spektroskopie: APC1(+ve) BP 377.

Příklad 122

(E)-N-{2-[4-(4-Chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}-3-fenyl--2-propenamid

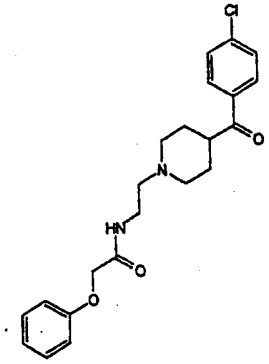


Hmotnostní spektroskopie: APC1(+ve) BP 397.

07.01.02

Příklad 123

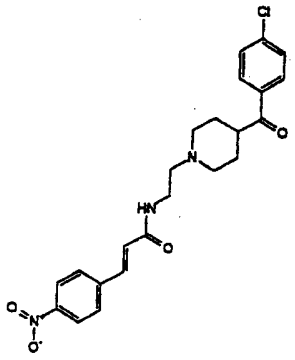
N-{2-[4-(4-Chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}-2-fenoxy-acetamid



Hmotnostní spektroskopie: APCl(+ve) BP 401.

Příklad 124

(E)-N-{2-[4-(4-Chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}-3-(4-nitro-fenyl)-2-propenamid

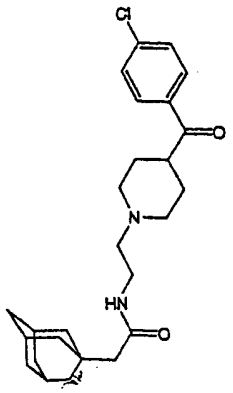


Hmotnostní spektroskopie: APCl(+ve) BP 442.

Příklad 125

2-(1-Adamantyl)-N-{2-[4-(4-chlorbenzoyl)-1-piperidyl]-ethyl}acetamid

07.01.02

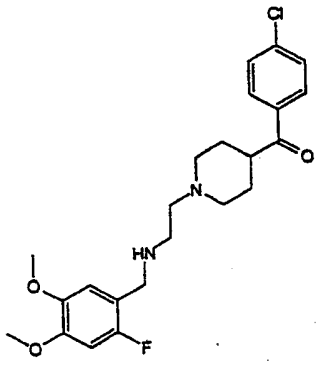


Hmotnostní spektroskopie: APCl(+ve) BP 443.

Sloučeniny z následujících příkladů 126 až 168 se připraví způsoby analogickými se způsoby podle příkladu 30.

Příklad 126

(4-Chlorfenyl)(1-{2-[(2-fluor-4,5-dimethoxybenzyl)amino]-ethyl}-4-piperidyl)methanon

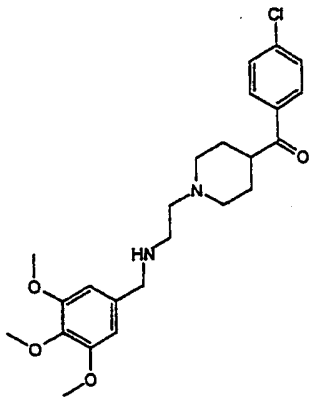


Hmotnostní spektroskopie: APCl(+ve) BP 435.

Příklad 127

(4-Chlorfenyl)(1-{2-[(3,4,5-trimethoxybenzyl)amino]ethyl}--4-piperidyl)methanon

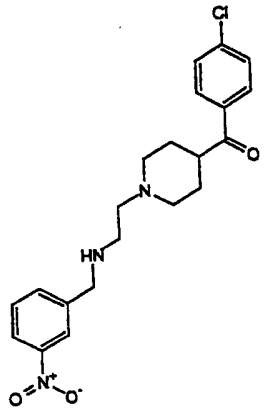
07.01.02



Hmotnostní spektroskopie: APC1(+ve) BP 447.

Příklad 128:

(4-Chlorfenyl)(1-{2-[(3-nitrobenzyl)amino]ethyl}-4-piperidinyl)methanon

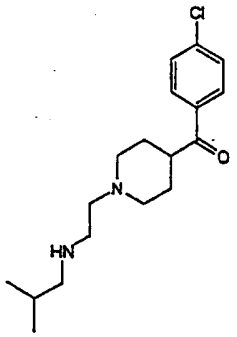


Hmotnostní spektroskopie: APC1(+ve) BP 402.

Příklad 129

(4-Chlorfenyl){1-[2-(isobutylamino)ethyl]-4-piperidyl}methanon

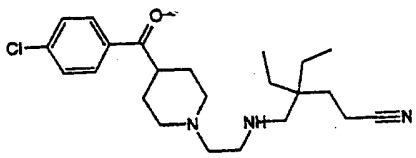
07.01.02



Hmotnostní spektroskopie: APC1(+ve) BP 323.

Příklad 130

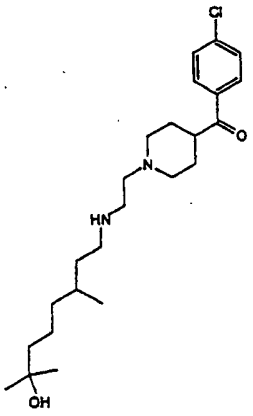
4-[({2-[4-(4-Chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}amino)methyl]--4-ethylhexannitril



Hmotnostní spektroskopie: APC1(+ve) BP 404.

Příklad 131

(4-Chlorfenyl)(1-{2-[(7-hydroxy-3,7-dimethyloktyl)amino]-ethyl}-4-piperidyl)methanon

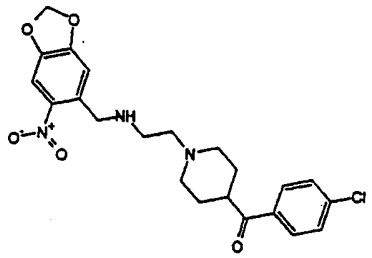


07.01.02

Hmotnostní spektroskopie: APC1(+ve) BP 423.

Příklad 132

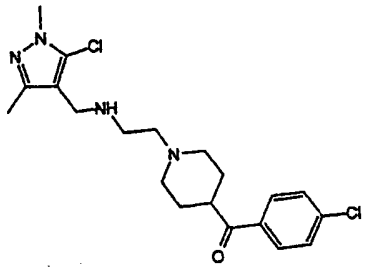
(4-Chlorfenyl)[1-(2-{[(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-yl)methyl]-amino}ethyl)-4-piperidyl]methanon



Hmotnostní spektroskopie: APC1(+ve) BP 446.

Příklad 133

[1-(2-{[(5-Chlor-1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]amino}-ethyl)-4-piperidyl](4-chlorfenyl)methanon

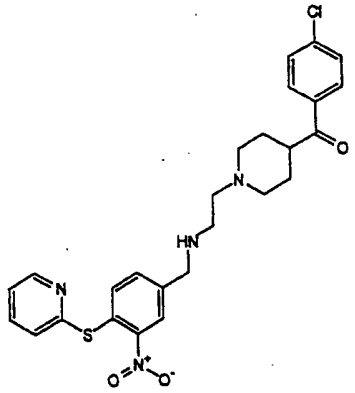


Hmotnostní spektroskopie: APC1(+ve) BP 409.

Příklad 134

(4-Chlorfenyl)[1-(2-{[3-nitro-4-(2-pyridylsulfanyl)benzyl]-amino}ethyl)-4-piperidyl]methanon

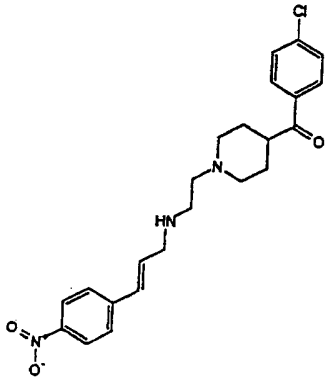
07.01.02



Hmotnostní spektroskopie: APC1(+ve) BP 511.

Příklad 135

(4-Chlorfenyl)[1-(2-{[(E)-3-(4-nitrofenyl)-2-propenyl]amino}-ethyl)-4-piperidyl]methanon

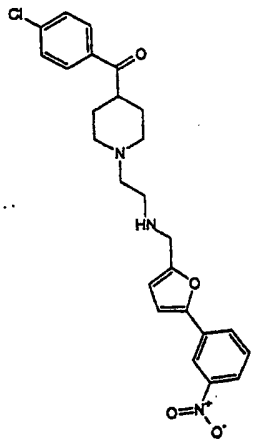


Hmotnostní spektroskopie: APC1(+ve) BP 428.

Příklad 136

(4-Chlorfenyl){1-[2-({[5-(3-nitrofenyl)-2-furyl]methyl}-amino)ethyl]-4-piperidyl}methanon

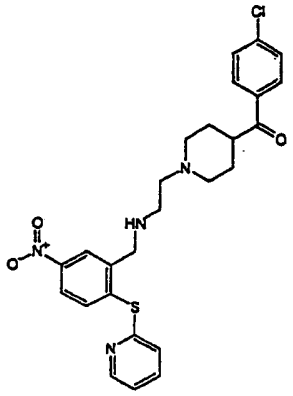
07.01.02



Hmotnostní spektroskopie: APC1(+ve) BP 468.

Příklad 137

(4-Chlorfenyl)[1-(2-{[5-nitro-2-(2-pyridylsulfanyl)benzyl]-amino}ethyl)-4-piperidyl]methanon

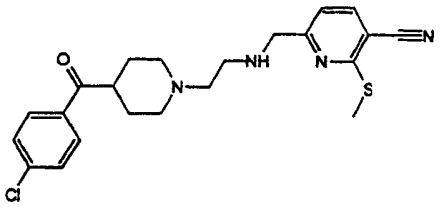


Hmotnostní spektroskopie: APC1(+ve) BP 511.

Příklad 138

6-[({2-[4-(4-Chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}amino)methyl]--2-(methylsulfanyl)nikotinnitril

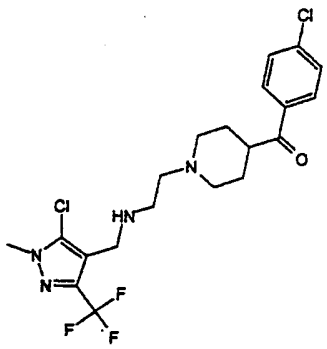
07.01.02



Hmotnostní spektroskopie: APC1(+ve) BP 429.

Příklad 139

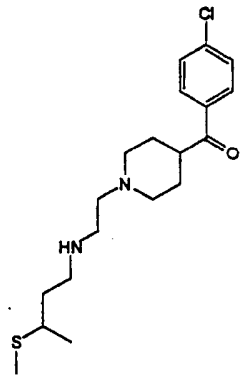
{1-[2-({[5-Chlor-1-methyl-3-(trifluormethyl)-1H-pyrazol-4--yl]methyl}amino)-ethyl]-4-piperidyl}(4-chlorfenyl)--methanon



Hmotnostní spektroskopie: APC1(+ve) BP 463.

Příklad 140

(4-Chlorfenyl)[1-(2-{[3-(methylsulfanyl)butyl]amino}ethyl)--4-piperidyl]methanon

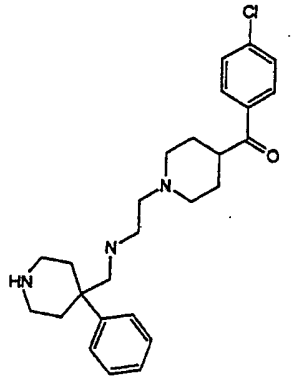


Hmotnostní spektroskopie: APC1(+ve) BP 369.

07.01.02

Příklad 141

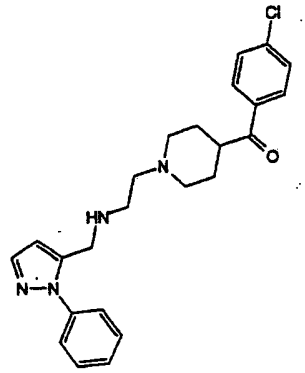
(4-Chlorfenyl)[1-(2-{[(4-fenyl-4-pyperidyl)methyl]amino}-ethyl)-4-piperidyl]methanon



Hmotnostní spektroskopie: APC1(+ve) BP 440.

Příklad 142

(4-Chlorfenyl)[1-(2-{[(1-fenyl-1H-pyrazol-5-yl)methyl]amino}-ethyl)-4-piperidyl]methanon

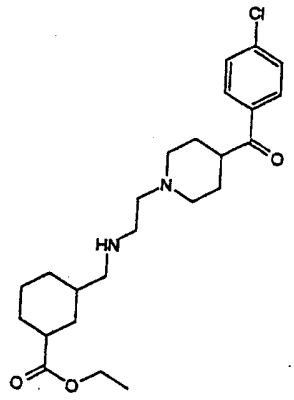


Hmotnostní spektroskopie: APC1(+ve) BP 423

Příklad 143

Ethyl-3-[({2-[4-(4-chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}amino)-methyl]cyklohexankarboxylát

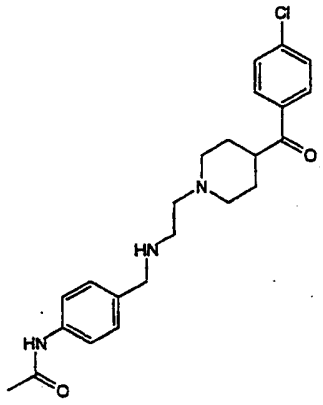
07.01.02



Hmotnostní spektroskopie: APC1(+ve) BP 435.

Příklad 144

N-{4-[({2-[4-(4-Chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}amino)-methyl]fenyl}acetamid

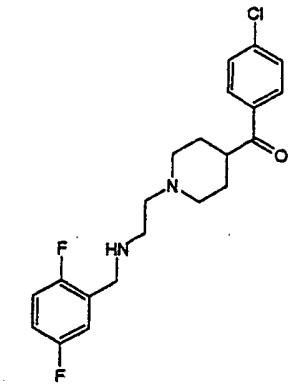


Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) BP 414.

Příklad 145

(4-Chlorfenyl)(1-{2-[(2,5-difluorbenzyl)amino]ethyl}-4-piperidyl)methanon

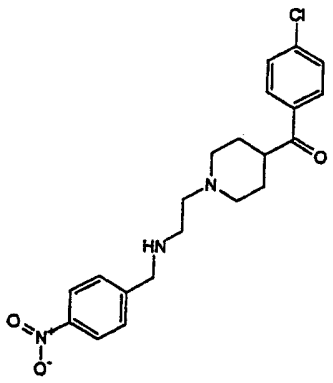
07.01.02



Hmotnostní spektroskopie: APC1(+ve) BP 393.

Příklad 146

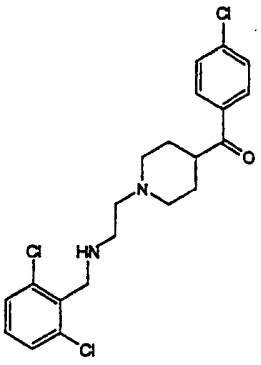
(4-Chlorfenyl)(1-{2-[(4-nitrobenzyl)amino]ethyl}-4-piperidyl)methanon



Hmotnostní spektroskopie: APC1(+ve) BP 402.

Příklad 147

(4-Chlorfenyl)(1-{2-[(2,6-dichlorbenzyl)amino]ethyl}-4-piperidyl)methanon

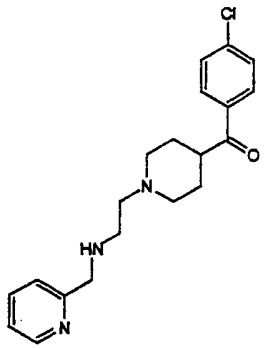


Hmotnostní spektroskopie: APC1(+ve) BP 425.

07.01.02

Příklad 148

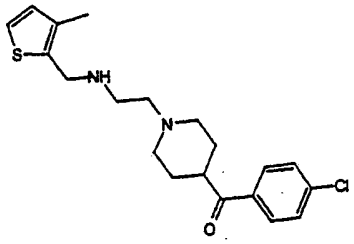
(4-Chlorfenyl)(1-{2-[(2-piridylmethyl)amino]ethyl}-4-piperidyl)methanon



Hmotnostní spektroskopie: APC1(+ve) BP 358.

Příklad 149

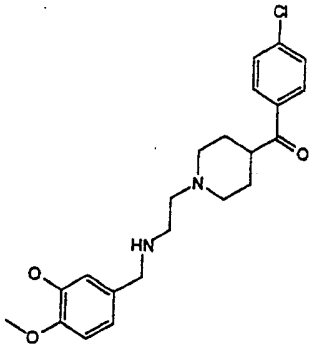
(4-Chlorfenyl)[1-(2-{[(3-methyl-2-thienyl)methyl]amino}ethyl)--4-piperidyl]methanon



Hmotnostní spektroskopie: APC1(+ve) BP 377.

Příklad 150

(4-Chlorfenyl)(1-{2-[(3-hydroxy-4-methoxybenzyl)amino]ethyl}--4-piperidyl)methanon

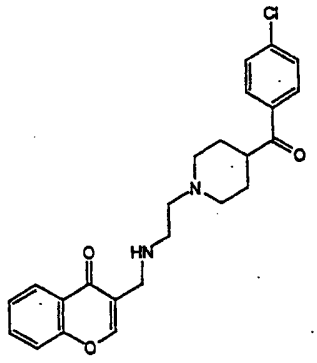


07.01.02

Hmotnostní spektroskopie: APC1(+ve) BP 403.

Příklad 151

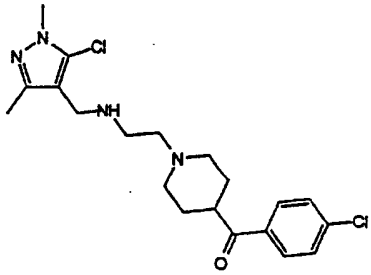
3-[({2-[4-(4-Chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}amino)methyl]--4H-chromen-4-on



Hmotnostní spektroskopie: APC1(+ve) BP 425.

Příklad 152

[1-(2-{[(5-Chlor-1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]amino}-ethyl)-4-piperidyl](4-chlorfenyl)methanon

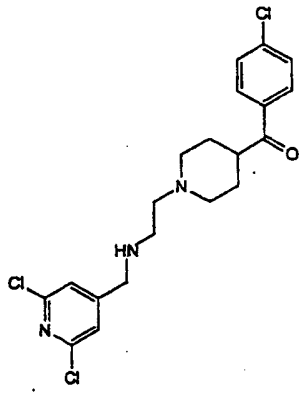


Hmotnostní spektroskopie: APC1(+ve) BP 409.

Příklad 153

(4-Chlorfenyl)[1-(2-{[(2,6-dichlor-4-pyridyl)methyl]amino}-ethyl)-4-piperidyl]methanon

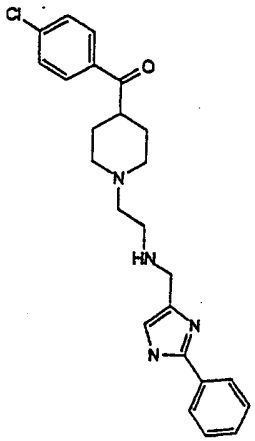
07.01.02



Hmotnostní spektroskopie: APC1(+ve) BP 428.

Příklad 154

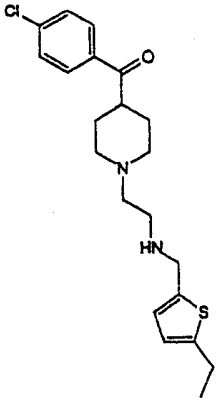
(4-Chlorfenyl)[1-(2-{[(2-fenyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]amino}-ethyl)-4-piperidyl]methanon



Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 423.

Příklad 155

(4-Chlorfenyl)[1-(2-{[(5-ethyl-2-thienyl)methyl]amino}ethyl)--4-piperidyl]methanon

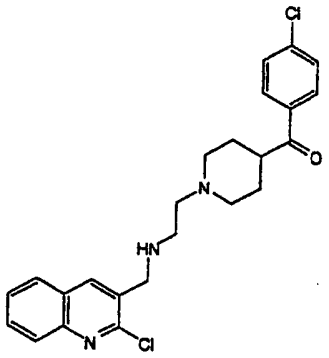


07.01.02

Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 391.

Příklad 156

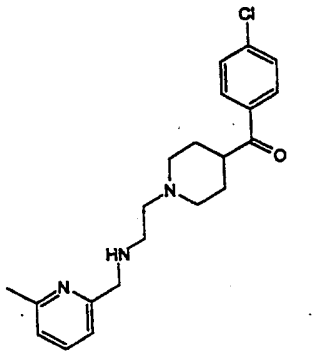
(4-Chlorfenyl)[1-(2-{[(2-chlor-3-chinolyl)methyl]amino}-ethyl)-4-piperidyl]methanon



Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 442.

Příklad 157

(4-Chlorfenyl)[1-(2-{[(6-methyl-2-pyridinyl)methyl]amino}-ethyl)-4-piperidinyl]methanon

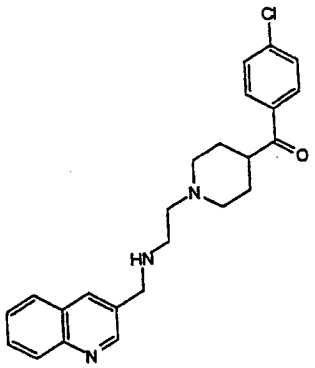


Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 372

Příklad 158

(4-Chlorfenyl)(1-{2-[(3-chinolylmethyl)amino]ethyl}-4--piperidyl)methanon

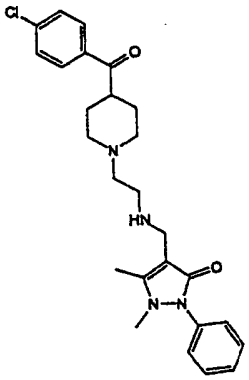
07.01.02



Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 408.

Příklad 159

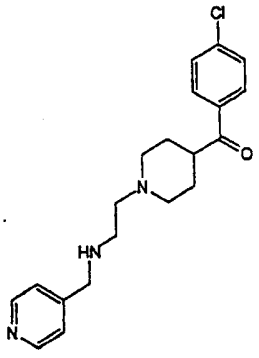
4-[({2-[4-(4-Chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}amino)methyl]--1,5-dimethyl-2-fenyl-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-on



Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 467.

Příklad 160

(4-Chlorfenyl)(1-{2-[(4-piridylmethyl)amino]ethyl}-4--piperidyl)methanon

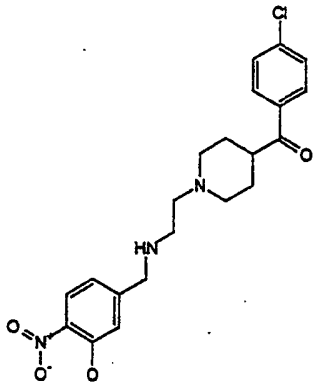


07.01.02

Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 358.

Příklad 161

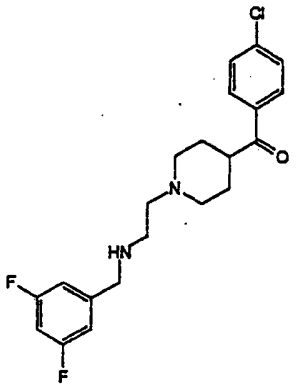
(4-Chlorfenyl)(1-{2-[(3-hydroxy-4-nitrobenzyl)amino]ethyl}-4--piperidyl)methanon



Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 418.

Příklad 162

(4-Chlorfenyl)(1-{2-[(3,5-difluorbenzyl)amino]ethyl}-4--piperidyl)methanon

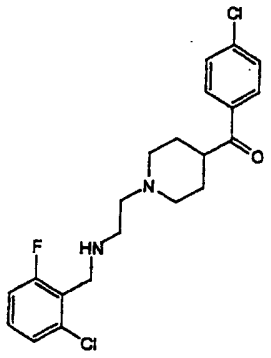


Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 393.

Příklad 163

(1-{2-[(2-Chlor-6-fluorbenzyl)amino]ethyl}-4-piperidyl)-(4-chlorfenyl)methanon

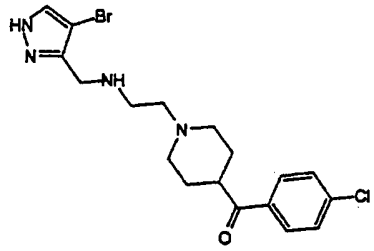
07.01.02



Hmotnostní spektroskopie: APCl (+ve) BP 409.

Příklad 164

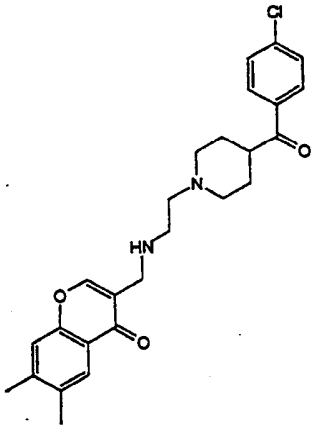
[1-(2-{[(4-Brom-1H-pyrazol-3-yl)methyl]amino}ethyl)-4-
-piperidyl](4-chlorfenyl)methanon



Hmotnostní spektroskopie: APCl (+ve) BP 427.

Příklad 165

3-[({2-[4-(4-Chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}amino)methyl]-
-6,7-dimethyl-4H-chromen-4-on

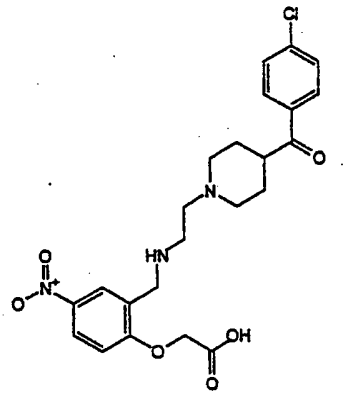


07.01.02

Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 453.

Příklad 166

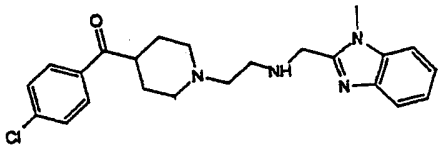
2-{2-[({2-(4-Chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}amino)methyl]--4-nitrofenoxy}kyselina octová



Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 476.

Příklad 167

(4-Chlorfenyl)[1-(2-{[(1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)methyl]-amino}ethyl)-4-piperidyl]methanon

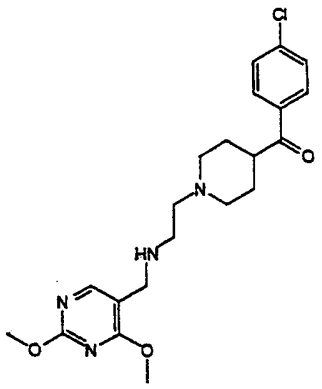


Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 411.

Příklad 168

(4-Chlorfenyl)[1-(2-{[(2,4-dimethoxy-5-pyrimidinyl)methyl]-amino}ethyl)-4-piperidyl]methanon

07.01.02

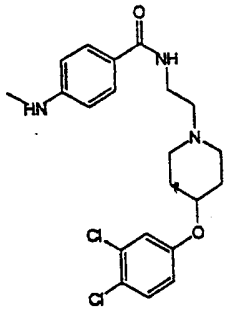


Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 419.

Sloučeniny z následujících příkladů 169 až 209 se připraví způsoby anologickými se způsobem podle příkladu 2.

Příklad 169

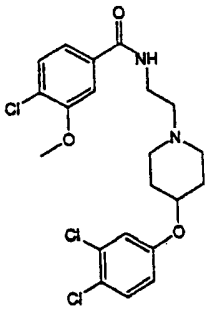
N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-4-(methyl-amino)benzamid



Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 422.

Příklad 170

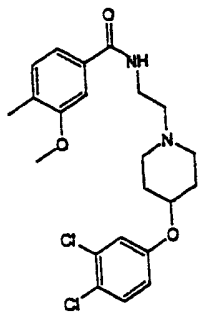
4-Chlor-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-3--methoxybenzamid



Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 459.

Příklad 171

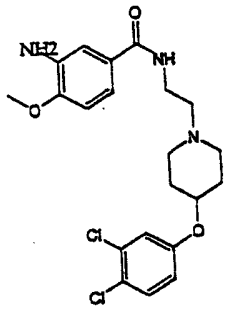
N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-3-methoxy--4-methylbenzamid



Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 437.

Příklad 172

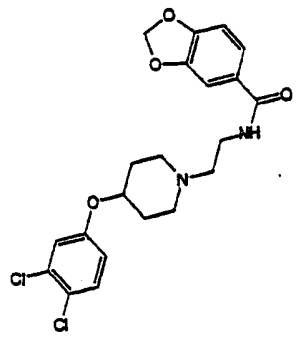
3-Amino-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-4--methoxybenzamid



Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 438.

Příklad 173

N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-1,3-benz-dioxol-5-karboxamid

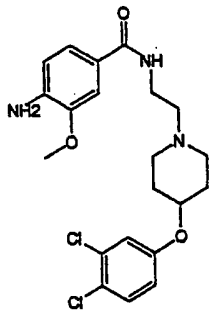


07.01.02

Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 437.

Příklad 174

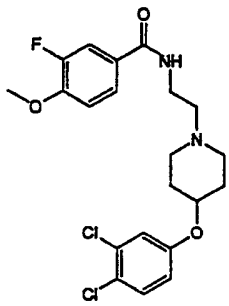
4-Amino-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-3--methoxybenzamid



Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 438.

Příklad 175

N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-3-fluor-4--methoxybenzamid

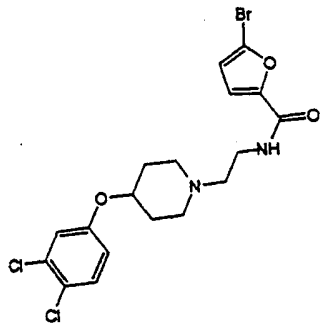


Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 441.

Příklad 176

5-Brom-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2--furamid

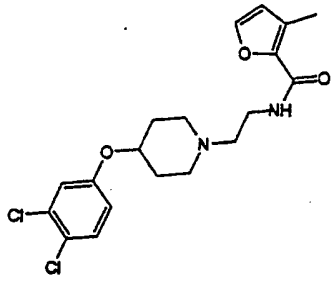
07.01.02



Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 463.

Příklad 177

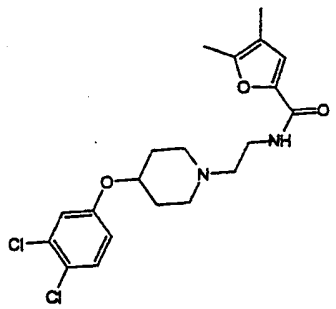
N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-3-methyl-2--furamid



Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 397.

Příklad 178

N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-4,5-dimethyl-2-furamid

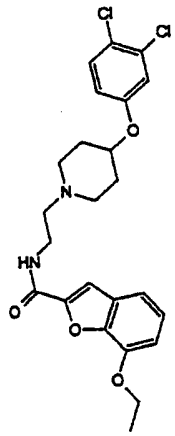


Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 411.

07.01.02

Příklad 179

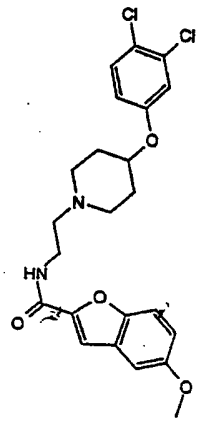
N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-7-ethoxy-1--benzofuran-2-karboxamid



Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 477.

Příklad 180

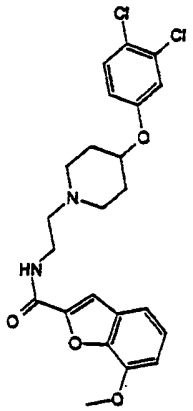
N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-5-methoxy-1--benzofuran-2-karboxamid



Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 463.

Příklad 181

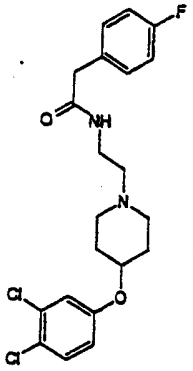
N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-7-methoxy-1--benzofuran-2-karboxamid



Hmotnostní spektroskopie: APCl (+ve) BP 463.

Příklad 182

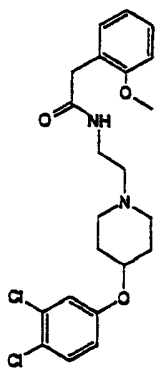
N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-(4-fluorfenyl)acetamid



Hmotnostní spektroskopie: APCl (+ve) BP 425.

Příklad 183

N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-(2-methoxyfenyl)acetamid

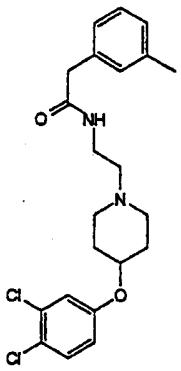


07.01.02

Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 437.

Příklad 184

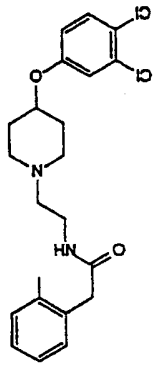
N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-(3-methyl-fenyl)acetamid



Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 421.

Příklad 185

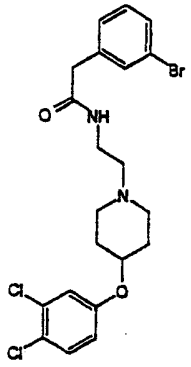
N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-(2-methyl-fenyl)acetamid



Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) 421-

Příklad 186

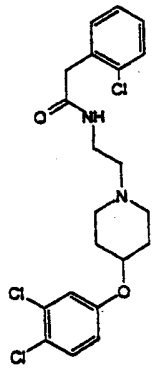
2-(3-Bromfenyl)-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]-ethyl}acetamid



Hmotnostní spektroskopie: APCl (+ve) BP 487.

Příklad 187

2-(2-Chlorfenyl)-N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidinyl]-ethyl}acetamid

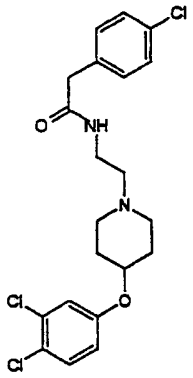


Hmotnostní spektroskopie: APCl (+ve) BP 441.

07.01.02

Příklad 188

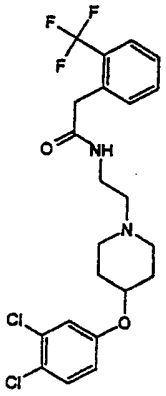
2-(4-Chlorfenyl)-N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]-ethyl}acetamid



Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 443.

Příklad 189

N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-[2-(trifluormethyl)fenyl]acetamid

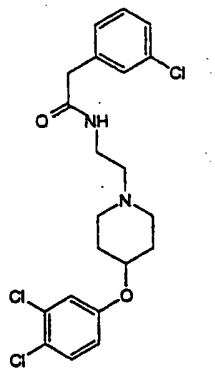


Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 475.

Příklad 190

2-(3-Chlorfenyl)-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]-ethyl}acetamid

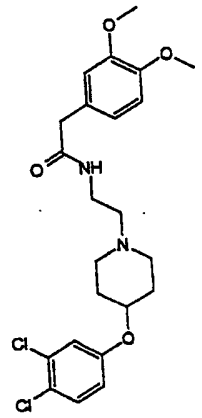
07.01.02



Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 441.

Příklad 191

N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidinyl]ethyl}-2-(3,4-dimethoxyfenyl)acetamid

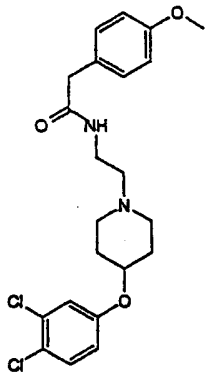


Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 467.

Příklad 192

N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-(4-methoxyfenyl)acetamid

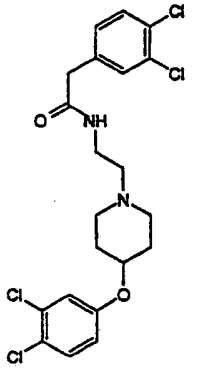
07.01.02



Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 437.

Příklad 193

N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-(3,4-dichlorfenyl)acetamid

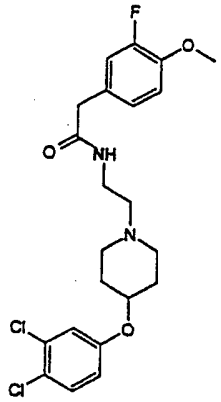


Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 477.

Příklad 194

N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-(3-fluor--4-methoxyfenyl)acetamid

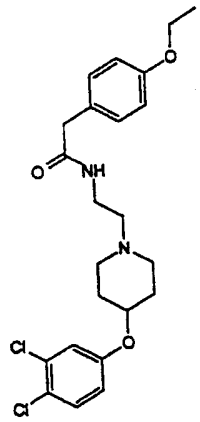
07.01.02



Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 455.

Příklad 195

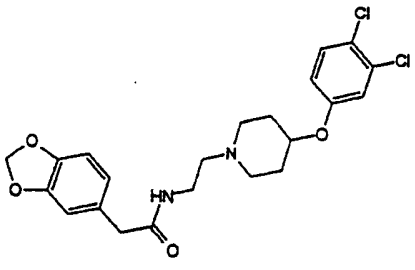
N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-(4-ethoxy-fenyl)acetamid



Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 451.

Příklad 196

2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}acetamid

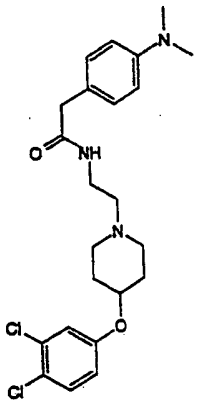


07.01.02

Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 451.

Příklad 197

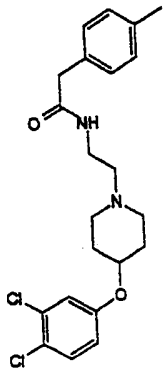
N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-[4-(dimethylamino)fenyl]acetamid



Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 450.

Příklad 198

N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-(4-methylfenyl)acetamid

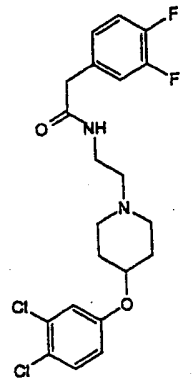


Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 421.

Příklad 199

N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-(3,4-difluorfenyl)acetamid

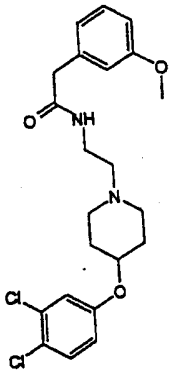
07.01.02



Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 443.

Příklad 200

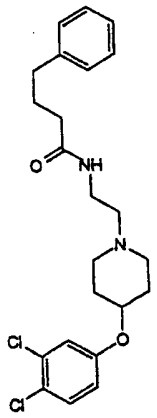
N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-(3-methoxy-fenyl)acetamid



Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 437.

Příklad 201

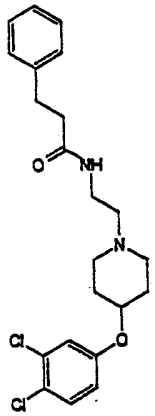
N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-4-fenyl-butanamid



Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 435.

Příklad 202

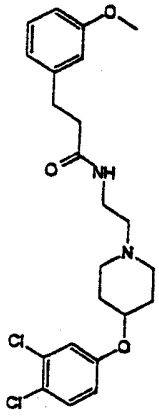
N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-3-fenyl-propanamid



Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 421.

Příklad 203

N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-3-(3-methoxy-fenyl)propanamid

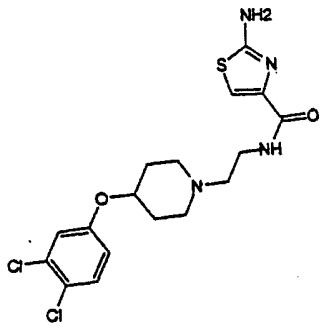


Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 451.

Příklad 204

2-Amino-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-1,3-thiazol-4-karboxamid

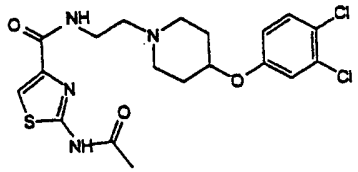
07.01.02



Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 416.

Příklad 205

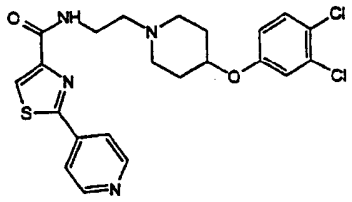
2-(Acetylamino)-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]-ethyl}-1,3-thiazol-4-karboxamid



Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 457.

Příklad 206

N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-(4-pyridyl)--1,3-thiazol-4-karboxamid

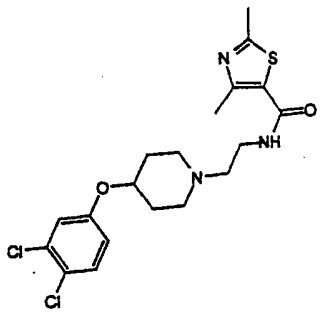


Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 477.

07.01.02

Příklad 207

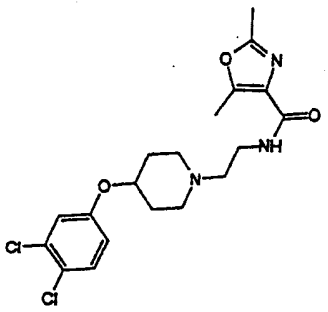
N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2,4-dimethyl-1,3-thiazol-5-karboxamid



Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 428.

Příklad 208

N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2,5-dimethyl-1,3-oxazol-4-karboxamid

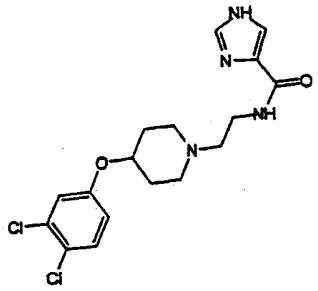


Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 412.

Příklad 209

N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-1H-imidazol--4-karboxamid

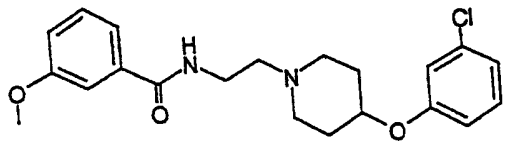
07.01.02



Hmotnostní spektroskopie: APC1 (+ve) BP 385.

Příklad 210

N-{2-[4-(3,4-Chlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-3-methoxybenzamid-hydrochlorid



(i) 2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidinyl]ethylamin--trifluoracetát

Připraví se způsobem podle příkladu 1, kroky (i) až (iv), za použití 3-chlorfenolu, čímž se získá produkt jako olej (0,5 g), který se používá přímo v dalším kroku bez dalšího čištění.

(ii) N-{2-[4-(3,4-Chlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-3-methoxybenzamid-hydrochlorid

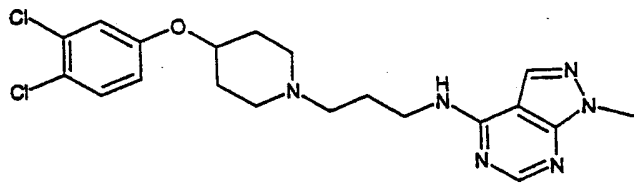
Produkt z výše uvedeného kroku (i) (0,3 g) se rozpustí v dichlormethanu (490 ml), přidá se triethylamin (4 ekv.) a 3--methoxybenzoylchlorid (1 ekv.). Po 72 hodinách při teplotě místnosti se přidá voda, oddělí se organická fáze, suší se a odpaří na gumovitou látku. Produkt se rozpustí v dichlormethanu a zpracuje se 1,0M etherickým roztokem

07.01.02

chlorovodíku, čímž se získá produkt z podtitulku jako pevná látka (0,1 g).

Teplota tání: 175 až 176 °C.
Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 389 (M+H).
^{1}H NMR: δ(DMSO) 8,87 (triplet, 1H), 7,5 (multiplet, 2H), 7,42 (multiplet, 1H), 7,32 (multiplet, 1H), 7,13 (multiplet, 2H), 6,98 (multiplet, 2H), 4,82 (multiplet, 1/2H), 4,61 (multiplet, 1/2H), 3,81 (singlet, 3H), 3,69 (multiplet, 3H), 3,68 (multiplet, 3H), 3,47 (multiplet, 1H), 3,13 až 3,22 (multiplet, 4H), 2,27 (multiplet, 1H), 2,14 (multiplet, 1H), 2,03 (multiplet, 1H), 1,90 (multiplet, 1H).

Příklad 211
N-{3-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-1-methyl--1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin



(i) 2-{3-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-1H--isoindol-1,3(2H)-dion

Roztok produktu z příkladu 1, krok (ii), (2,0 g), 2--(3-brompropyl)-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (1,61 g) a triethylamin (2,5 ml) v dichlormethanu (40 ml) se zahřívají pod refluxem po 48 hodin. Reakční směs se rozdělí mezi ethylacetát/vodu, oddělí se organická vrstva, suší se a odpařuje za sníženého tlaku. Čištění se provádí chromatografickou elucí s 4 % methanolem/dichlormethanem. Výtěžek 0,839 g.

Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 433 (M+1).

07.01.02

(ii) Dihydrochloridová sůl 3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidinyl]propylaminu

Produkt z kroku (i) (0,83 g) a hydrazinhydrát (0,1 ml) v ethanolu se zahřívají pod refluxem po 6 hodin. Sraženina se odfiltruje a rozdělí mezi 2M kyselinu chlorovodíkovou a dichlormethan, pevná látka se odfiltruje a vodná vrstva se alkalizuje vodným roztokem hydroxidu draselného a extrahuje dichlormethanem. Organická vrstva se suší, odpaří za sníženého tlaku a pomocí etherického chlorovodíku se vytvoří dihydrochloridová sůl. Výtěžek 0,28 g.

^{1}H NMR: δ(DMSO-d_6) 11,11 (široký singlet, 1H), 8,13 (široký singlet, 3H), 7,56 (dublet, 1H), 7,37 (singlet, 1H), 7,10 až 7,06 (široký multiplet, 1H), 4,84 (široký singlet, 0,5H), 4,65 (široký singlet, 0,5H), 3,60 až 2,90 (multiplet, 8H), 2,24 až 2,01 (multiplet, 6H).

(iii) N-{3-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidinyl]propyl}-1--methyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin

Produkt z kroku (ii) (0,08 g), 4-chlor-1-methyl-1H--pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (0,054 g) a diisopropylethylamin (0,082 g) v 1-methyl-2-pyrrolidinonu (2 ml) se zahřívá při 50 °C$_C$ po 3 hodiny. Reakční směs se zředí ethylacetátem a promyje se vodou. Organická vrstva se suší a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Čištění se provádí chromatografickou elucí s 9 % methanolem/dichlormethanem. Výtěžek 0,052 g.

Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 435 (M+1).
^{1}H NMR: δ(DMSO-d_6) 8,25 až 8,22 (multiplet, 2H), 8,07 (singlet, 1H), 7,49 (dublet, 1H), 7,25 (dublet, 1H), 6,97 (dvojitý dublet, 1H), 4,46 až 4,42 (multiplet, 1H), 3,88 (singlet, 3,49 (kvadruplet, 2H), 2,70 až 2,66 (multiplet, 2H), 2,40 až 2,36 (multiplet, 2H), 2,27 až 2,22 (multiplet, 2H),

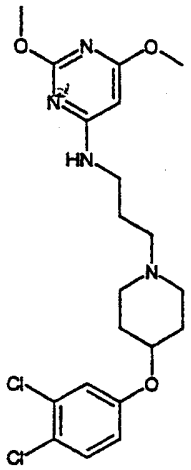
1,92 až 1,88 (multiplet, 2H), 1,81 až 1,74 (multiplet, 2H), 1,62 až 1,59 (multiplet, 2H).
Teplota tání: 120 až 124 °C.

Příklady 212 až 255

Produkt z příkladu 211, krok (ii) (1,5 g), odpovídající aktivovaný halogenaromát (1,25 ekvivalentu) a diisopropylethylamin (10 ekvivalentů) v 1-methyl-2-pyrrolidinonu (0,15 ml) se zahřívají při 100 °C po 24 hodin. Reakční směs se odpaří do sucha a odparek se rozpustí v dimethylsulfoxidu (0,4 ml).

Příklad 212

N-{3-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-2,6-dimethoxy-4-pyrimidinamin

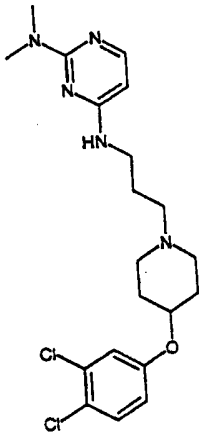


Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 441 (M+1).

Příklad 213

N~4~-{3-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-N~2~,N~2~-dimethyl-2,4-pyrimidindiamin

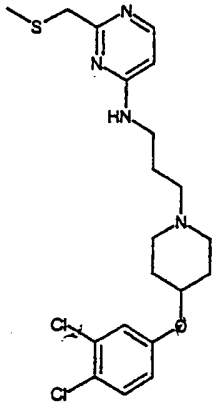
07.01.02



Hmotnostní spektroskopie: ACPI(+ve) 424 (M+1).

Příklad 214

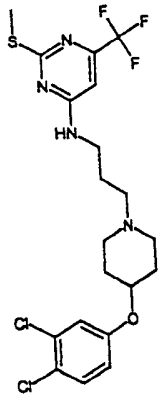
N-{3-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-2-[(methylsulfanyl)methyl]-4-pyrimidinamin



Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 441 (M+1).

Příklad 215

N-{3-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-2-(methylsulfanyl)-6-(trifluormethyl)-4-pyrimidinamin

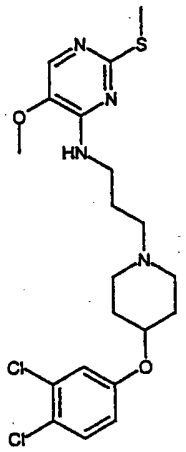


07.01.02

Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 495 (M+1).

Příklad 216

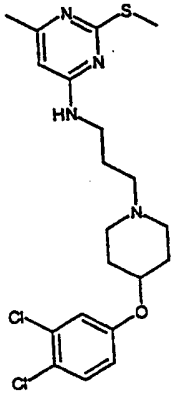
N-{3-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-5-methoxy--2-(methylsulfanyl)-4-pyrimidinamin



Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 457 (M+1).

Příklady 217

N-{3-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-6-methyl--2-(methylsulfanyl)-4-pyrimidinamin

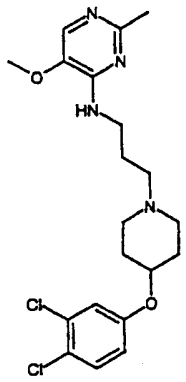


Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 441 (M+1).

Příklad 218

N-{3-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-5-methoxy--2-methyl-4-pyrimidinamin

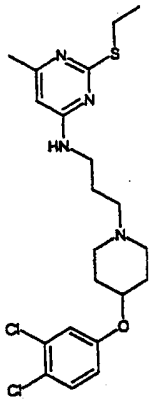
07.01.02



Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 425 (M+1).

Příklad 219

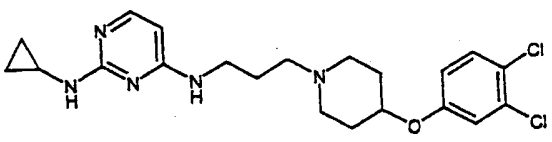
N-{3-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-2-(ethyl-sulfanyl)-6-methyl-4-pyrimidinamin



Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 455 (M+1).

Příklad 220

N~2~-Cyklopropyl-N~4~-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-2,4-pyrimidindiamin

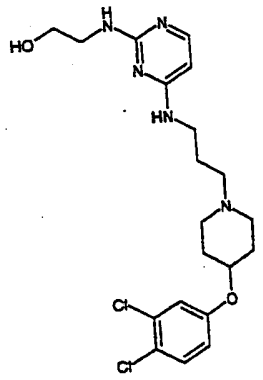


Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 436 (M+1).

07.01.02

Příklad 221

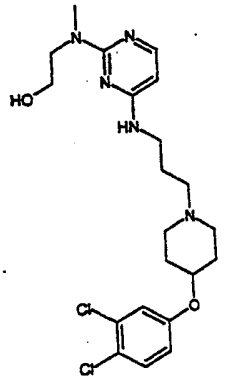
2-{[4-({3-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}amino)--2-pyrimidinyl]amino}-1-ethanol



Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 440 (M+1).

Příklad 222

2-{[4-({3-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}amino)--2-pyrimidinyl](methyl)amino]-1-ethanol

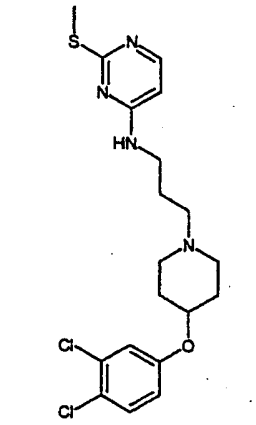


Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 454 (M+1).

Příklad 223

N-{3-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-2-(methylsulfanyl)-4-pyrimidinamin

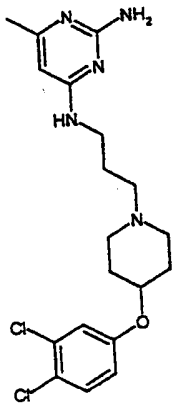
07.01.02



Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 427 (M+1).

Příklad 224

N~4~-{3-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-6-methyl--2,4-pyrimidindiamin

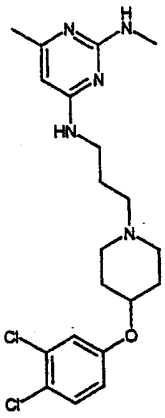


Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 410 (M+1).

Příklad 225

N~4~-{3-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-N~2~,-6-dimethyl-2,4-pyrimidindiamin

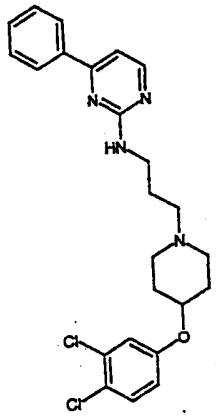
07.01.02



Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 424 (M+1).

Příklad 226

N-{3-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-4-fenyl-2--pyrimidinamin

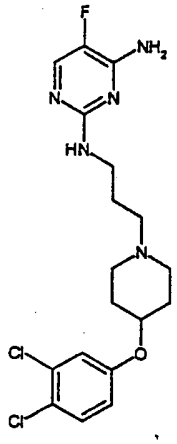


Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 457 (M+1).

Příklad 227

N~2~-{3-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-5-fluor--2,4-pyrimidindiamin

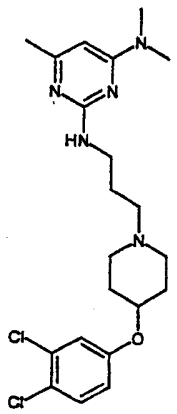
07.01.02



Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 414 (M+1).

Příklad 228

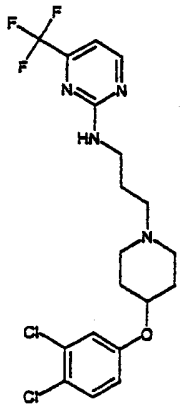
N~2~-{3-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-N~4~,-N~4~,6-trimethyl-2,4-pyrimidindiamin



Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 438 (M+1).

Příklad 229

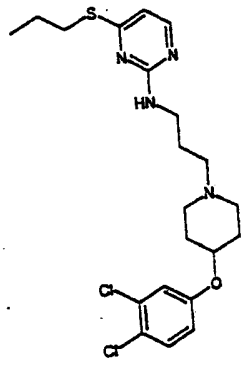
N-{3-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-4-(trifluormethyl)-2-pyrimidinamin



Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 449 (M+1).

Příklad 230

N-{3-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-4-(propyl-sulfanyl)-2-pyrimidinamin

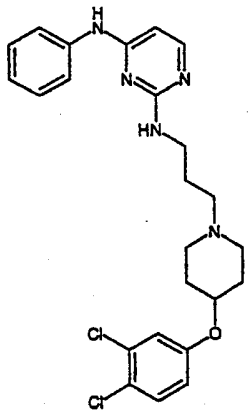


Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 455 (M+1).

Příklad 231

N~2~-{3-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-N~4~-fenyl-2,4-pyrimidindiamin

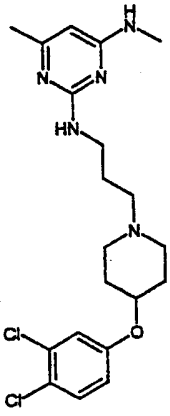
07.01.02



Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 472 (M+1).

Příklad 232

N~2~-{3-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-N~4~,6-dimethyl-2,4-pyrimidindiamin

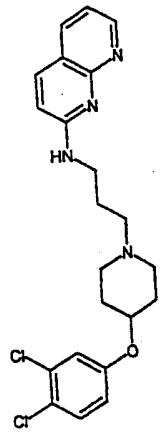


Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 424 (M+1).

Příklad 233

N-{3-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}[1,8]naftyridin-2-amin

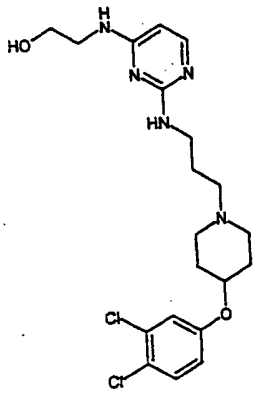
07.01.02



Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 431 (M+1).

Příklad 234

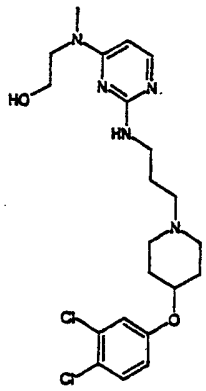
2-{[2-({3-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}amino)--4-pyrimidinyl]amino}-1-ethanol



Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 440 (M+1).

Příklad 235

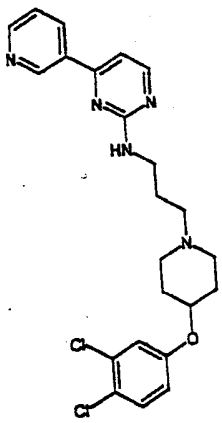
2-[[4-({3-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}amino)--4-pyrimidinyl](methyl)amino]-1-ethanol



Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 454 (M+1).

Příklad 236

N-{3-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamin

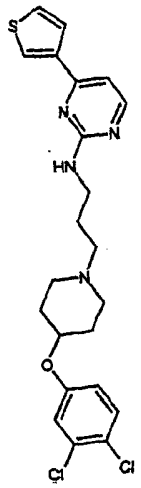


Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 458 (M+1).

CZ 01-02

Příklad 237

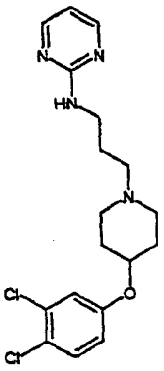
N-{3-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-4-(3-thienyl)-2-pyrimidinamin



Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 463 (M+1).

Příklad 238

N-{3-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-2--pyrimidinamin

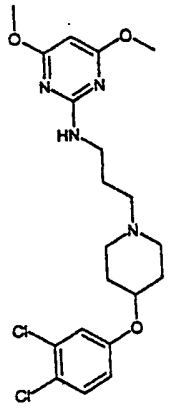


Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 381 (M+1).

07.01.02

Příklad 239

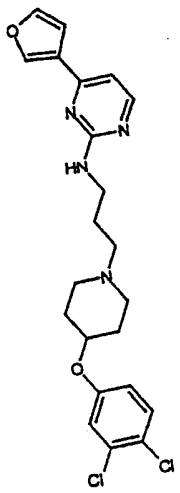
N-{3-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-4,6-dimethoxy-2-pyrimidinamin



Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 441 (M+1).

Příklad 240

N-{3-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-4-(3-furyl)--2-pyrimidinamin

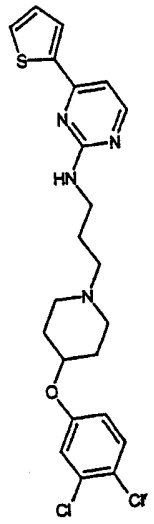


Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 447 (M+1).

07.01.02

Příklad 241

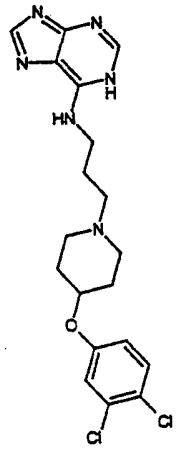
N-{3-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-4-(2-thienyl)-2-pyrimidinamin



Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 463 (M+1).

Příklad 242

N-{3-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-1H-purin--6-amin

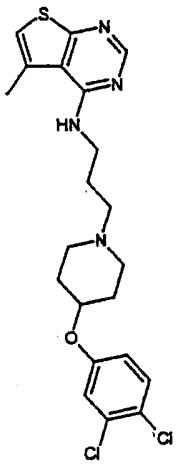


Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 421 (M+1).

07.01.02

Příklad 243

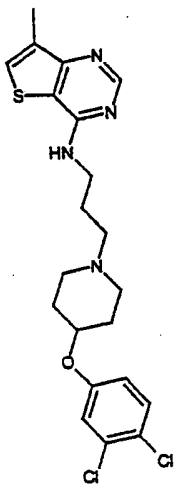
N-{3-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-5-methyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-amin



Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 451 (M+1).

Příklad 244

N-{3-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-7-methyl-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-amin

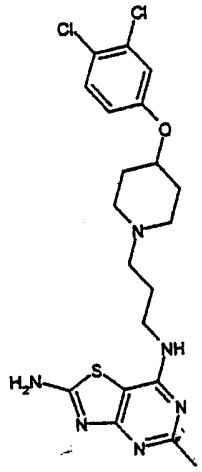


Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 451 (M+1).

07.01.02

Příklad 245

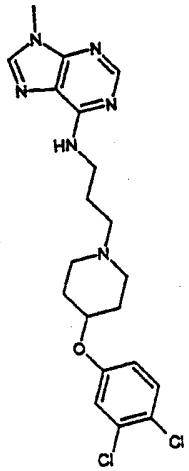
N~7~-{3-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-5-methyl-[1,3]thiazolo[4,5-d]pyrimidin-2,7-diamin



Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 476 (M+1).

Příklad 246

N-{3-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-9-methyl--9H-purin-6-amin

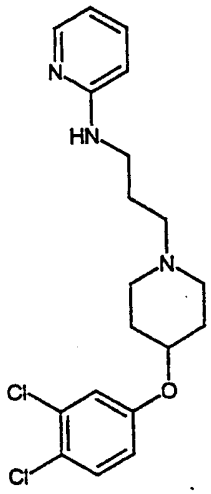


Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 435 (M+1).

07.01.02

Příklad 247

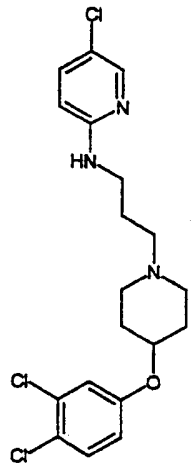
N-{3-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-2-pyridinamin



Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 379 (M+1).

Příklad 248

5-Chlor-N-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-2--pyridinamin

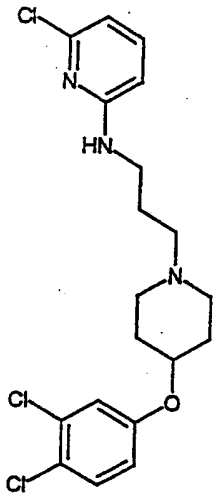


Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 414 (M+1).

07.01.02

Příklad 249

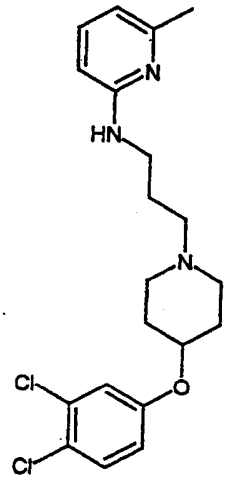
6-Chlor-N-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-2-
-pyridinamin



Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 414 (M+1).

Příklad 250

N-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-6-methyl-
-2-pyridinamin

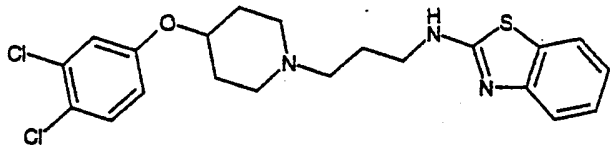


Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 494 (M+1).

07.01.02

Příklad 251

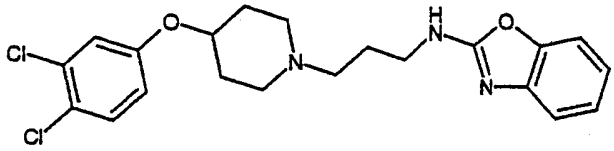
N-{3-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-1,3-benzthiazol-2-amin



Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 436 (M+1).

Příklad 252

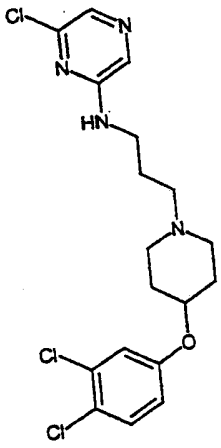
N-{3-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-1,3-benzoxazol-2-amin



Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 420 (M+1).

Příklad 253

6-Chlor-N-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-2--pyrazinamin

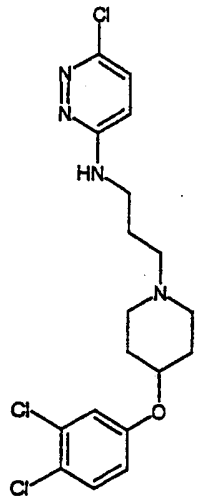


Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 415 (M+1).

07.01.02

Příklad 254

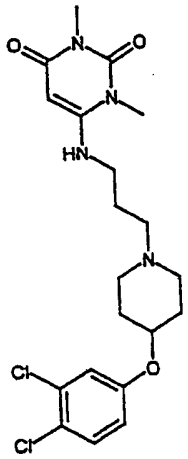
6-Chlor-N-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-3--pyridazinamin



Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 417 (M+1).

Příklad 255

6-({3-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidinyl]propyl}amino)-1,3--dimethyl-2,4(1H,3H)pyrimidindion



Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 441 (M+1).

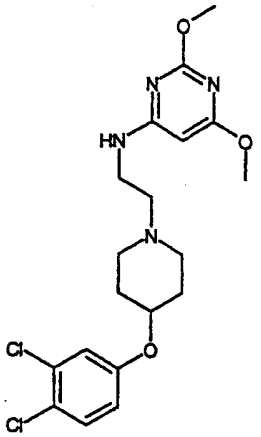
07.01.02

Příklady 256 až 292

Produkt z příkladu 1, krok (iv) (2,07 g), odpovídající aktivovaný halogenaromát (1,25 ekvivalentu) a diisopropylethylamin (10 ekvivalentů) v 1-methyl-2-pyrrolidinonu (0,15 ml) se zahřívá při 100 °C po 24 hodin. Reakční směs se odpaří do sucha a odparek se rozpustí v dimethylsulfoxidu (0,4 ml).

Příklad 256

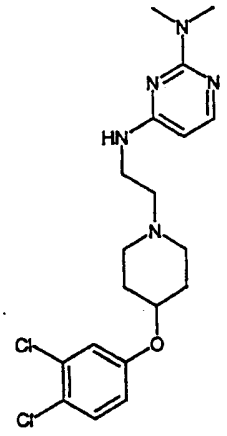
N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2,6-dimethoxy--4-pyrimidinamin



Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 427 (M+1).

Příklad 257

N~4~-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-N~2~,N~2~--dimethyl-2,4-pyrimidindiamin

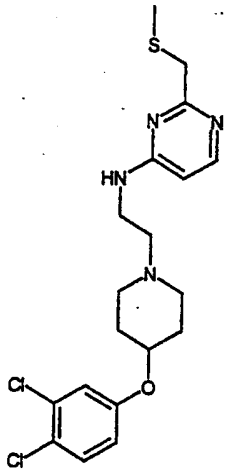


07.01.02

Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 410 (M+1).

Příklad 258

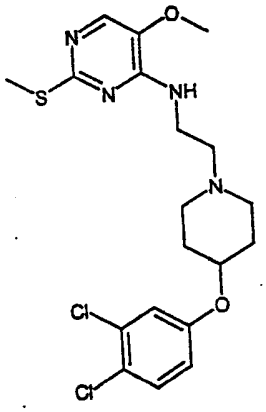
N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-[(methylsulfanyl)methyl]-4-pyrimidinamin



Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 427 (M+1).

Příklad 259

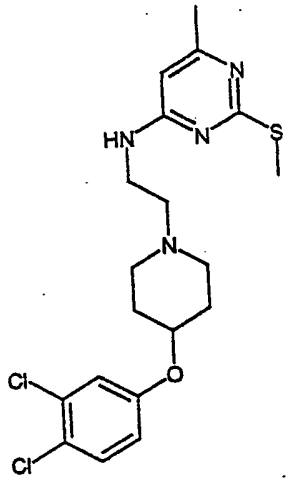
N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-5-methoxy--2-(methylsulfanyl)-4-pyrimidinamin



Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 443 (M+1).

Příklad 260

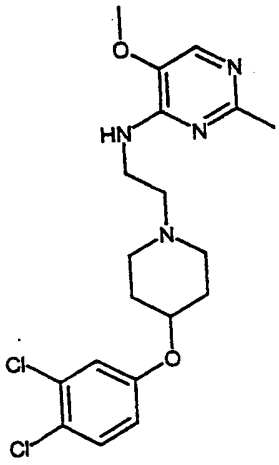
N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-6-methyl--2-(methylsulfanyl)-4-pyrimidinamin



Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 427.

Příklad 261

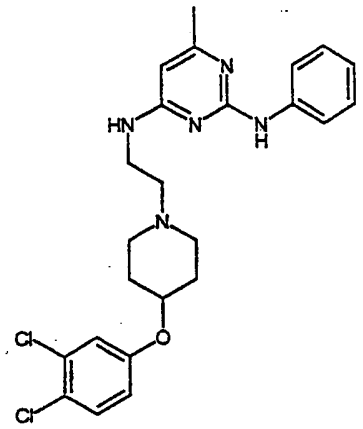
N-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-5-methoxy--2-methyl-4-pyrimidinamin



Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 411 (M+1).

Příklad 262

N~4~-{2-[4-(3,4-Dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-6-methyl-N~2~-fenyl-2,4-pyrimidindiamin



Hmotnostní spektroskopie: APCI(+ve) 472 (M+1).

Farmakologická analýza

Zkouška toku vápníku $[Ca^{2+}]_i$

a) Lidské eozinofily (dále eozinofilní leukocyty)

Lidské eozinofilní leukocyty se izolují z periférní krve antikoagulačně ošetřené EDTA (ethylendiamintetraoctovou kyselinou) jak bylo dříve popsáno (Hansel a kol., J. Immunol. Methods, 145, 105 až 110 (1991)). Buňky se po jednu hodinu při teplotě místnosti resuspendují ($5x10^6$ ml^{-1}) a nasytí se 5 µM FLUO-3/AM + Pluronic F127 2,2 µl/ml (molekulární činidla) v nízko koncentrovaném roztoku draslíku (LKS; NaCl 118 mM, $MgSO_4$ 0,8 mM, glukóza 5,5 mM, Na_2CO_3 8,5 mM, KCl 5 mM, HEPES 20 mM, $CaCl_2$ 1,8 mM, BSA 0,1 %, pH 7,4). Po nasycení se buňky odstřeďují při 200 x g po 5 minut a resuspendují se v nízko koncentrovaném roztoku draslíku (LKS) při $2,5x10^6$ ml^{-1}. Buňky se převedou do 96-ti jamkových ploten vybavených fluometrickým zobrazujícím čtecím zařízením (poly-D-lysinové plotny od společnosti Becton Dickinson, předinkubované 5 µM

07.01.02

fibronektinem po 2 hodiny) při 100 ml/jamku. Plotny se odstřeďují při 200 x g po 5 minut a buňky se dvakrát promyjí LKS (200 µl; teplota místnosti).

Sloučenina z příkladů se předem rozpustí v DMSO a DMSO se přidá do konečné koncentrace 0,1 % DMSO (objem/objem). Zkoušky se zahájí přídavkem A_{50} koncentrace eotaxinu a přechodným zvýšením fluorescence Fluo-3 (l_{Ex} = 490 nm a l_{Em} = 520 nm) sledované za použití fluometrického zobrazujícího čtecího zařízení plotny (FLIPR) od Molecular Devices, Sunnyvale, USA).

b) Lidské monocyty

Lidské monocyty se izolují z periferní krve antikoagulačně ošetřené EDTA, jak bylo dříve popsáno (Cunoosamy & Holbrook, J. Leukocyte Biology, 2, 13 (1998)). Buňky se po jednu hodinu při teplotě místnosti resuspendují ($5x10^6$ ml^{-1}) v LKS a nasytí 5µM FLUO-3/AM + Pluronic F127 2,2 µl/ml (molekulární činidla). Po nasycení se buňky po 5 minut odstředí při 200 x g a resuspendují se v LKS při $0,5x10^6$ ml^{-1}. Buňky se pak převedou do 96-ti jamkových FLIPR ploten (Costar). Do každé jamky se vloží 100 µl roztoku buněk při koncentraci $0,5x10^6$ ml^{-1}. Plotny se odstřeďují (200 x g; 5 minut; teplota místnosti), aby buňky ulpěly. Po odstředění se buňky dvakrát promyjí LKS (200 µl; teplota místnosti).

Sloučenina z příkladů se předem rozpustí v DMSO a DMSO se přidá do konečné koncentrace 0,1 % DMSO (objem/objem). Zkoušky se zahájí přídavkem A_{50} koncentrace MIP-1α, a přechodným zvýšením fluorescence Fluo-3 (l_{Ex} = 490 nm a l_{Em} = 520 nm) sledované za použití fluometrického zobrazujícího čtecího zařízení plotny (FLIPR) od Molecular Devices, Sunnyvale, USA).

Zjistí se, že sloučeniny z příkladů jsou antagonisty eotaxinem přenášeného $[Ca^{2+}]_i$ v lidských eozinofilních

leukocytech a/nebo antagonisty MIP-1α přenášeného $[Ca^{2+}]_i$ v lidských monocytech.

Chemotaxe lidských eozinofilních leukocytů

Lidské eozinofilní leukocyty se izolují z periférní krve antikoagulačně ošetřené EDTA, jak bylo dříve popsáno (Hansel a kol., J. Immunol. Methods, 145, 105 až 110 (1991)). Buňky se po jednu hodinu při teplotě místnosti resuspendují při $10x10^6$ ml^{-1} v RPMI obsahujícím 200 mezinárodních jednotek/ml penicilinu, 200 µg/ml streptomycinsulfátu a doplněném 10 % HIFCS.

Eozinofilní leukocyty (700 µl) se předinkubují po 15 minut při 37 °C 7 µl buď vehikula nebo sloučeniny (100x požadovaná konečná koncentrace v 10 % DMSO). Plotny pro chemotaxi (ChemoTx, póry 3 µm, Neuprobe) se naplní přidáním 28 µl koncentrovaného eotaxinu (od 0,1 do 100 nM), obsahujícího koncentraci sloučeniny z příkladů nebo rozpouštědlo, do dolních jamek plotny pro chemotaxi. Přes jamky se pak položí filter a na vrch filtru se přidá 25 µl suspenze eozinofilních leukocytů. Plotna se pro umožnění chemotaxe inkubuje po 1 hodinu při 37 °C ve zvlhčovaném inkubátoru s atmosférou 95 % vzduchu/5 % CO_2.

Prostředí, obsahující buňky, které nemigrují, se opatrně nasaje z horní části filtru a odstraní se. Filtr se jednou promyje roztokem chloridem sodného fosfátem pufrovaného (PBS) obsahujícím 5 mM EDTA k odstranění všech ulpělých buněk. Buňky, které migrují skrz filtr se peletizují odstředěním (300 x g po 5 minut při teplotě místnosti) a filtr se odstraní a kapalina nad sedlinou se převede do každé jamky z 96-ti jamkové plotny (Costar). Peletizované buňky se lyzují přidáním 28 µl PBS obsahujícího 0,5 % Tritonu x 100, po kterých následují dva cykly zmrazení/tání. Buněčný lyzát se pak přidá

07.01.02

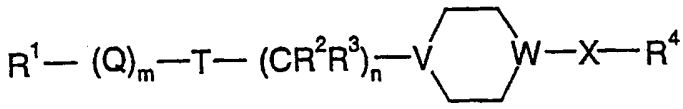
ke kapalině nad sedlinou. Počet migrujících eozinofilních leukocytů se kvantifikuje podle metody, kterou popsal Strath a kol., J. Immunol. Methods, 83, 209 (1985), měřením aktivity eozinofilní peroxidázy v kapalině nad sedlinou.

Zjistilo se, že jisté sloučeniny z příkladů jsou antagonisty eotaxinem zprostředkované chemotaxe lidských eozinofilních leukocytů.

07.01.02
PV 2001-3451

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučenina obecného vzorce



(I)

ve kterém:

R^1 představuje C_1-C_{12} alkylovou skupinu popřípadě substituovanou jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupin kyanové, hydroxylové, C_1-C_6 alkoxylové, C_1-C_6 alkylthiové a C_1-C_6 alkoxykarbonylové, nebo

R^1 představuje 3- až 10-ti členný nasycený nebo nenasycený kruhový systém, který může obsahovat až do dvou atomů uhlíku kruhu, které tvoří karbonylovou skupinu, a který může obsahovat až do 4 heteroatomů kruhu, nezávisle vybraných z dusíku, kyslíku a síry, kruhový systém je popřípadě substituovaný jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými z atomů halogenu a kyanové, nitro, hydroxylové, C_1-C_6 alkylové, C_3-C_6 cykloalkylové, C_1-C_6 alkoxylové, C_1-C_6 alkoxykarbonylové, C_1-C_6 halogenalkylové, C_1-C_6 halogenalkoxylové, $-NR^5R^6$, C_3-C_6 cykloalkylaminové, C_1-C_6 alkylthiové, C_1-C_6 alkylthio-C_1-C_6 alkylové, C_1-C_6 alkylkarbonylaminové, $-C(O)NR^7R^8$, sulfonamidové, (di)-C_1-C_6 sulfonamidové, fenylové, fenylaminové, nitrofenylové, pyridylové, pyridylthiové, benzodioxanylové, thienylové, furanylové skupiny a skupiny $C(O)R^9$-substituované C_1-C_6 alkylové skupiny nebo C_1-C_6 alkoxylové skupiny;

m je 0 nebo 1;

Q představuje skupinu OCH_2, C_1-C_4 alkylen nebo C_2-C_4 alkenylen;

T představuje skupinu C(O)NH, nebo když m je 0, může T navíc představovat vazbu nebo skupinu NH, nebo když m je 1 a Q představuje C_1-C_4 alkylen, může T navíc představovat skupinu NH;

n je 1, 2, 3 nebo 4;

každý R^2 nezávisle představuje atom vodíku nebo C_1-C_4 alkylovou skupinu;

každý R^3 nezávisle představuje atom vodíku nebo C_1-C_4 alkylovou skupinu;

V představuje atom dusíku;

W představuje atom dusíku nebo skupinu CH;

X představuje atom kyslíku nebo skupinu C(O), CH(OH), NH nebo N(C_1-C_6 alkyl), za předpokladu, že W představuje atom dusíku, pak X představuje C(O);

R^4 představuje fenylovou skupinu popřípadě substituovanou jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými z atomů halogenu a skupin aminové, nitro, kyano, sulfonylové, sulfonamidové, C_1-C_6 alkylové, C_1-C_6 halogen-alkylové, C_1-C_6 halogenalkoxylové a C_1-C_6 alkylsulfonylové;

R^5 a R^6 každý nezávisle představuje atom vodíku nebo C_1-C_6 alkylovou nebo hydroxy-C_1-C_6 alkylovou skupinu nebo

R^5 a R^6 společně s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny tvoří 4- až 7-mi členný nasycený heterocyklický kruh;

07.01.02

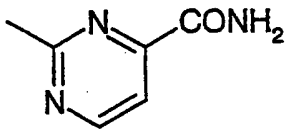
R^7 a R^8 každý nezávisle představuje atom vodíku nebo C_1-C_6 alkylovou skupinu; a

R^9 představuje hydroxylovou skupinu nebo skupinu $-NR^7R^8$;
za předpokladu, že

(a) když m je 0, T je CONH, n je 2, 3 nebo 4 a každý z R^2 a R^3 představuje vodík, W je CH, X je C(O) nebo CH(OH) a R^1 představuje substituovaný 3- až 10-členný nenasycený kruhový systém, pak jeden nebo více substituentů v kruhovém systému neobsahuje hydroxyl, halogen, C_1-C_6 alkoxy- nebo C_1-C_6 halogenalkoxyskupinu, a

(b) když W je N, X je C(O), R^4 představuje 3-trifluor-methyfenyl, m je 0 a T je vazba, pak R^1 a $(CR^2R^3)_n$ pojímané společně nepředstavují C_1-C_6 alkylovou skupinu, a

(c) když W je CH, X je O, n je 2 nebo 3 a každý R^2 a R^3 představuje vodík, m je 0 a T je NH, pak R^1 nepředstavuje skupinu



;

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát.

2. Sloučenina podle nároku 1, kde R^1 představuje C_1-C_{10} alkylovou skupinu popřípadě substituovanou jedním nebo dvěmi substituenty nezávisle vybranými ze skupin kyanové, hydroxylové, C_1-C_4 alkoxylové, C_1-C_4 alkylthiové a C_1-C_4 alkoxykarbonylové, nebo

R^1 představuje 3- až 10-ti členný nasycený nebo nenasycený kruhový systém, obsahující až do 2 atomů uhlíku kruhu, které tvoří karbonylové skupiny, a obsahující až do 4

07.01.02

heteroatomů kruhu, nezávisle vybraných z dusíku, kyslíku a síry, přičemž je kruh popřípadě substituovaný jedním, dvěmi nebo třemi substituenty nezávisle vybranými z atomů halogenu a skupiny kyanové, nitro, hydroxylové, C_1-C_4 alkylové, C_3-C_6 cykloalkylové, C_1-C_4 alkoxylové, C_1-C_4 alkoxykarbonylové, C_1-C_3 halogenalkylové, C_1-C_3 halogenalkoxylové, $-NR^5R^6$, C_3-C_6 cykloalkylaminové, C_1-C_4 alkylthiové, C_1-C_4 alkylthio-C_1-C_4 alkylové, C_1-C_4 alkylkarbonylaminové, $-C(O)NR^7R^8$, fenylové, fenylaminové, nitrofenylové, pyridylové, pyridylthiové, benzodioxanylové, thienylové, furanylové skupiny a skupiny $C(O)R^9$-substituované C_1-C_4 alkylové skupiny nebo C_1-C_4 alkoxyskupiny.

3. Sloučeninu podle nároků 1 nebo 2, kde m je 1 a Q představuje skupinu OCH_2, C_1-C_3 alkylenovou nebo C_2-C_3 alkenylenovou.

4. Sloučeninu podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, kde T představuje skupinu C(O)NH.

5. Sloučeninu podle kteréhokoliv z předchozích nároků, kde n je 2 nebo 3.

6. Sloučeninu podle kteréhokoliv z předchozích nároků, kde V představuje atom dusíku a W představuje skupinu CH.

7. Sloučeninu podle kteréhokoliv z předchozích nároků, kde X představuje atom kyslíku nebo skupinu C(O) nebo NH.

8. Sloučeninu podle kteréhokoliv z předchozích nároků, kde R^4 představuje fenylovou skupinu popřípadě substituovanou jedním nebo dvěmi atomy halogenu.

07.01.02

9. Sloučeninu obecného vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl nebo solvát podle nároku 1, která je vybrána z:

4-chlor-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2--[2-(dimethylamino)-2-oxoethoxy]benzamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-3-ethoxy-benzamid-hydrochlorid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-4-isopropoxy-benzamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-4-ethoxy-benzamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-3-(trifluor-methoxy)benzamid-hydrochlorid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-4-methoxy-benzamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-4-(trifluor-methoxy)benzamid-hydrochlorid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-furamid--hydrochlorid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-fenyl-acetamid-hydrochlorid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-3-methoxy-benzamid-hydrochlorid,
3-chlor-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}benz-amid-hydrochlorid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-4-fluor-benzamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-3-fluor-benzamid-hydrochlorid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-3-hydroxy-benzamid-hydrochlorid,
N-{2-[4-(4-chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}-3-[2-(methyl-amino)-2-oxoethoxy]benzamid-hydrochlorid,

07.01.02

2-[3-{2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}-2,4-dioxo--3,4-dihydro-1(2H)-chinazolinyl]-N,N-dimethylacetamid-hydrochlorid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorbenzoyl)-1-piperazinyl]ethyl}-3-methoxybenzamid-hydrochlorid,
3,4-dichlor-N-{2-[4-(3,4-dichlorbenzoyl)-1-piperazinyl]ethyl}-benzamid,
4-chlor-N-{2-[4-(3,4-dichlorbenzoyl)-1-piperazinyl]ethyl}-2--[2-(dimethylamino)-2-oxoethoxy]benzamid-hydrochlorid,
N~7~-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-5-methyl-[1,3]thiazolo[4,5-d]pyrimidin-2,7-diamin,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-9-methyl-9H--purin-6-amin,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-1,3-benzthiazol-2-amin,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-1,3-benzoxazol-2-amin,
6-chlor-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2--pyrazinamin,
6-chlor-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-3--pyridazinamin,
6-({2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}amino)-1,3--dimethyl-2,4(1H,3H)-pyrimidindion,
N-{1-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-piperidin-1-yl-methyl]-2-methyl--propyl}-4-methylbenzamid, hydrochloridová sůl,
N-{1-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-piperidin-1-yl-methyl]-2-methyl--propyl}-3-methoxybenzamid, hydrochloridová sůl,
N-{2-[4-(3,4-dichloranilin)-1-piperidyl]ethyl}-3-methoxybenzamid-dihydrochlorid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-N-(3--methoxybenzyl)amin-dihydrochlorid,
3-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-6-methoxy--2,4(1H, 3H)-chinazolindion,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-3-fluorbenzamid,

07.01.02

N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}benzamid,
4-chlor-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-benzamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-4-methoxy-benzamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-methoxy-benzamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-3-methoxy-benzamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-nitro-benzamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-methyl-benzamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-3-(trifluormethyl)benzamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-3,5-dinitrobenzamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-jod-benzamid,
4-kyan-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-benzamid,
4-brom-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-benzamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-4-methyl-benzamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-4-nitro-benzamid,
3-brom-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}benzamid,
3,4-dichlor-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-benzamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-4-fluor-benzamid,
2,4-dichlor-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-benzamid,

07.01.02

N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-3-methyl-benzamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-4-jodbenz-amid,
4-chlor-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-3--nitrobenzamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-4-methyl-3--nitrobenzamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-fluor-5--(trifluormethyl)benzamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-3-(trifluor-methoxy)benzamid,
3,5-dichlor-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-benzamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-4-(trifluor-methyl)benzamid,
3-kyan-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}benz-amid,
2-brom-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-5--methoxybenzamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-furamid,
3-chlor-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}benz-amid,
2-chlor-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}benz-amid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-3,5-difluor-benzamid,
2,3-dichlor-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-benzamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-naftamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-(methyl-sulfanyl)nikotinamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-fluor-6--(trifluormethyl)benzamid,

N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2,4-difluor-benzamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-thiofen-karboxamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-chinoxalin-karboxamid,
methyl-4-({2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-amino)-4-oxobutanoát,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}bicyklo-[2,2,1]hept-5-en-2-karboxamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}cyklobutan-karboxamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-methoxy-acetamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}cyklohexan-karboxamid,
(E)-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-3-fenyl--2-propenamid,
2-chlor-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-nikotinamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-fenyl-acetamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-cyklopentan-karboxamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-fenoxy-acetamid,
N-{2-[4-(4-chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}benzamid,
N-{2-[4-(4-chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}-3-(trifluor-methyl)benzamid,
4-(terc.butyl)-N-{2-[4-(4-chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}-benzamid,
N-{2-[4-(4-chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}-4-methylbenz-amid,
N-{2-[4-(4-chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}-4-nitrobenz-amid,

07.01.02

N-{2-[4-(4-chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}-3-methylbenz-amid,
N-{2-[4-(4-chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}-4-methyl-3-nitrobenzamid,
N-{2-[4-(4-chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}-3-kyanbenz-amid,
N-{2-[4-(4-chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}-2-furamid,
N-{2-[4-(4-chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}-3-nitrobenz-amid,
N-{2-[4-(4-chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}-2-naftamid,
N-{2-[4-(4-chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}-2-(methyl-sulfanyl)nikotinamid,
N-{2-[4-(4-chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}-2-(2,3-dihydro--1,4-benzdioxin-2-yl)-1,3-thiazol-4-karboxamid,
N~2~-cyklopropyl-N-4~-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperi-dyl]ethyl}-2,4-pyridindiamin,
2-{[4-({4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}amino)-2--pyrimidinyl]amino}-1-ethanol,
2-[[4-({2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}amino)--2-pyrimidinyl](methyl)amino]-1-ethanol,
N~4~-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-N~2~--fenyl-2,4-pyrimidindiamin,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-(methyl-sulfanyl)-4-pyrimidinamin,
N~4~-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-6-methyl-2,4-pyrimidindiamin,
N~4~-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-N~2~,6--dimethyl-2,4-pyrimidindiamin,
2-chlor-N~4~-cyklopropyl-N~6~-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1--piperidyl]ethyl}-4,6-pyrimidindiamin,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-4-fenyl-2--pyrimidinamin,
N~2~-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-N~4~,-N~4~,6-trimethyl-2,4-pyrimidindiamin,

07.01.02

N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-4-(trifluor-
methyl)-2-pyrimidinamin,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-4-(propyl-
sulfanyl)-2-pyrimidinamin,
N~2~-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-N~4~-
-fenyl-2,4-pyrimidindiamin,
N~4~-cyklopropyl-N~2~-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperi-
dyl]ethyl}-2,4-pyrimidindiamin,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}[1,8]naft-
hyridin-2-amin,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-4-(3-pyri-
dyl)-2-pyrimidinamin,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-pyrimidin-
amin,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-4,6-di-
methoxy-2-pyrimidinamin,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-4-(3-furyl)-
-2-pyrimidinamin,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-1-methyl-
-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-1H-purin-
-6-amin,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-5-methyl-
thieno[2,3-d]pyrimidin-4-amin,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-7-methyl-
thieno[3,2-d]pyrimidin-4-amin,
N-{2-[4-(4-chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}-2-thiofen-
karboxamid,
N-{2-[4-(4-chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}-2-chinoxalin-
karboxamid,
N-{2-[4-(4-chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}bicyklo[2,2,1]-
hept-5-en-2-karboxamid,
N-{2-[4-(4-chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}cyklohexan-
karboxamid,
(E)-N-{2-[4-(4-chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}-3-fenyl-

07.01.02

-2-propenamid,
N-{2-[4-(4-chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}-2-fenoxy-
acetamid,
(E)-N-{2-[4-(4-chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}-3-(4-nitro-
fenyl)-2-propenamid,
2-(1-adamantyl)-N-{2-[4-(4-chlorbenzoyl)-1-piperidyl]-
ethyl}acetamid,
(4-chlorfenyl)(1-{2-[(2-fluor-4,5-dimethoxybenzyl)amino]-
ethyl}-4-piperidyl)methanon,
(4-chlorfenyl)(1-{2-[(3,4,5-trimethoxybenzyl)amino]ethyl}-
-4-piperidyl)methanon,
(4-chlorfenyl)(1-{2-[(3-nitrobenzyl)amino]ethyl}-4-piperi-
dyl)methanon,
(4-chlorfenyl){1-[2-(isobutylamino)ethyl]-4-piperidyl}metha-
non,
4-[({2-[4-(4-chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}amino)methyl]-
-4-ethylhexanitril,
(4-chlorfenyl)(1-{2-[(7-hydroxy-3,7-dimethyloktyl)amino]-
ethyl}-4-piperidyl)methanon,
(4-chlorfenyl)[1-(2-{[(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-yl)methyl]-
amino}ethyl)-4-piperidyl]methanon,
[1-(2-{[(5-chlor-1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]amino}-
ethyl)-4-piperidyl](4-chlorfenyl)methanon,
(4-chlorfenyl)[1-(2-{[3-nitro-4-(2-pyridylsulfanyl)benzyl]-
amino}ethyl)-4-piperidyl]methanon,
(4-chlorfenyl)[1-(2-{[(E)-3-(4-nitrofenyl)-2-propenyl]amino}-
ethyl)-4-piperidyl]methanon,
(4-chlorfenyl){1-[2-({[5-(3-nitrofenyl)-2-furyl]methyl}-
amino)ethyl]-4-piperidyl}methanon,
(4-chlorfenyl)[1-(2-{[5-nitro-2-(2-pyridylsulfanyl)benzyl]-
amino}ethyl)-4-piperidyl]methanon,
6-[({2-[4-(4-chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}amino)methyl]-
-2-(methylsulfanyl)nikotinnitril,
{1-[2-({[5-chlor-1-methyl-3-(trifluormethyl)-1H-pyrazol-4-
yl]methyl}amino)ethyl]-4-piperidyl}(4-chlorfenyl)methanon,

07.01.02

(4-chlorfenyl)[1-(2-{[3-(methylsulfanyl)butyl]amino}ethyl)-
-4-piperidyl]methanon,
(4-chlorfenyl)[1-(2-{[(4-fenyl-4-piperidyl)methyl]amino}-
ethyl)-4-piperidyl]methanon,
(4-chlorfenyl)[1-(2-{[(1-fenyl-1H-pyrazol-5-yl)methyl]amino}-
ethyl)-4-piperidyl]methanon,
ethyl-3-[({2-[4-(4-chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}amino)-
methyl]cyklohexankarboxylát,
N-{4-[({2-[4-(4-chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}amino)-
methyl]fenyl}acetamid,
(4-chlorfenyl)(1-{2-[(2,5-difluorbenzyl)amino]ethyl}-4-pipe-
ridyl)methanon,
(4-chlorfenyl)(1-{2-[(4-nitrobenzyl)amino]ethyl}-4-piperi-
dinyl)methanon,
(4-chlorfenyl)(1-{2-[(2,6-dichlorbenzyl)amino]ethyl}-4-piperi-
dyl)methanon,
(4-chlorfenyl)(1-{2-[(2-piridylmethyl)amino]ethyl}-4-piperi-
dyl)methanon,
(4-chlorfenyl)[1-(2-{[(3-methyl-2-thienyl)methyl]amino}ethyl)-
-4-piperidyl]methanon,
(4-chlorfenyl)(1-{2-[(3-hydroxy-4-methoxybenzyl)amino]ethyl}-
-4-piperidyl)methanon,
3-[({2-[4-(4-chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}amino)methyl]-
-4H-chromen-4-on,
[1-(2-{[(5-chlor-1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]amino}-
ethyl)-4-piperidyl](4-chlorfenyl)methanon,
(4-chlorfenyl)[1-(2-{[(2,6-dichlor-4-pyridyl)methyl]amino}-
ethyl)-4-piperidyl]methanon,
(4-chlorfenyl)[1-(2-{[(2-fenyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]amino}-
ethyl)-4-piperidyl]methanon,
(4-chlorfenyl)[1-(2-{[(5-ethyl-2-thienyl)methyl]amino}ethyl)-
-4-piperidyl]methanon,
(4-chlorfenyl)[1-(2-{[(2-chlor-3-chinolyl)methyl]amino}-
ethyl)-4-piperidyl]methanon,
(4-chlorfenyl)[1-(2-{[(6-methyl-2-pyridyl)methyl]amino}-

07.01.02

ethyl)-4-piperidyl]methanon,
(4-chlorfenyl)(1-{2-[(3-chinolylmethyl)amino]ethyl}-4-
-piperidyl)methanon,
4-[({2-[4-(4-chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}amino)methyl]-
-1,5-dimethyl-2-fenyl-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-on,
(4-chlorfenyl)(1-{2-[(4-piridylmethyl)amino]ethyl}-4-
-piperidyl)methanon,
(4-chlorfenyl)(1-{2-[(3-hydroxy-4-nitrobenzyl)amino]ethyl}-4-
-piperidyl)methanon,
(4-chlorfenyl)(1-{2-[(3,5-difluorbenzyl)amino]ethyl}-4-
-piperidyl)methanon,
(1-{2-[(2-chlor-6-fluorbenzyl)amino]ethyl}-4-piperidyl)-
(4-chlorfenyl)methanon,
[1-(2-{[(4-brom-1H-pyrazol-3-yl)methyl]amino}ethyl)-4-
-piperidyl](4-chlorfenyl)methanon,
3-[({2-[4-(4-chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}amino)methyl]-
-6,7-dimethyl-4H-chromen-4-on,
2-{2-[({2-(4-chlorbenzoyl)-1-piperidyl]ethyl}amino)methyl]-
-4-nitrofenoxy}kyselina octová,
(4-chlorfenyl)[1-(2-{[(1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)methyl]-
amino}ethyl)-4-piperidyl]methanon,
(4-chlorfenyl)[1-(2-{[(2,4-dimethoxy-5-pirimidinyl)methyl]-
amino}ethyl)-4-piperidyl]methanon,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-4-(methyl-
amino)benzamid,
4-chlor-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-3-
-methoxybenzamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-3-methoxy-
-4-methylbenzamid,
3-amino-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-4-
-methoxybenzamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-1,3-benz-
dioxol-5-karboxamid,
4-amino-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-3-
-methoxybenzamid,

07.01.02

N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-3-fluor-4--methoxybenzamid,
5-brom-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2--furamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-3-methyl-2--furamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-4,5-dimethyl--2-furamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-7-ethoxy-1--benzofuran-2-karboxamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-5-methoxy-1-benzofuran-2-karboxamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-7-methoxy-1--benzofuran-2-karboxamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-(4-fluor-fenyl)acetamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-(2-methoxy-fenyl)acetamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-(3-methyl-fenyl)acetamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-(2-methyl-fenyl)acetamid,
2-(3-bromfenyl)-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]-ethyl}acetamid,
2-(2-chlorfenyl)-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]-ethyl}acetamid,
2-(4-chlorfenyl)-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]-ethyl}acetamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-[2-(tri-fluormethyl)fenyl]acetamid,
2-(3-chlorfenyl)-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]-ethyl}acetamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-(3,4-di-methoxyfenyl)acetamid,

07.01.02

N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-(4-methoxyfenyl)acetamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-(3,4-dichlorfenyl)acetamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-(3-fluor--4-methoxyfenyl)acetamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-(4-ethoxyfenyl)acetamid,
2-(1,3-benzdioxol-5-yl)-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}acetamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-[4-(dimethylamino)fenyl]acetamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-(4--methylfenyl)acetamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-(3,4-difluorfenyl)acetamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-(3--methoxyfenyl)acetamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-4-fenylbutanamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-3-fenylpropanamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-3-(3--methoxyfenyl)propanamid,
2-amino-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-1,3-thiazol-4-karboxamid,
2-(acetylamino)-N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]-ethyl}-1,3-thiazol-4-karboxamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-(4-pyridyl)--1,3-thiazol-4-karboxamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2,4-dimethyl-1,3-thiazol-5-karboxamid,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2,5-dimethyl-1,3-oxazol-4-karboxamid,

07.01.02

N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-1H-imidazol--4-karboxamid,
N-{2-[4-(3,4-chlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-3-methoxybenzamid, hydrochloridová sůl,
N-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-1-methyl-1H--pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin,
N-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-2,6--dimethoxy-4-pyrimidinamin,
N~4~-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}--N~2~,N~2~-dimethyl-2,4-pyrimidindiamin,
N-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-2-[(methylsulfanyl)methyl]-4-pyrimidinamin,
N-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-2-(methylsulfanyl)-6-(trifluormethyl)-4-pyrimidinamin,
N-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-5-methoxy--2-(methylsulfanyl)-4-pyrimidinamin,
N-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-6-methyl--2-(methylsulfanyl)-4-pyrimidinamin,
N-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-5-methoxy--2-methyl-4-pyrimidinamin,
N-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-2-(ethylsulfanyl)-6-methyl-4-pyrimidinamin,
N~2~-cyklopropyl-N~4~-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]-propyl}-2,4-pyrimidindiamin,
2-{[4-({3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}amino)--2-pyrimidinyl]amino}-1-ethanol,
2-{[4-({3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}amino)--2-pyrimidinyl](methyl)amino}-1-ethanol,
N-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-2-(methylsulfanyl)-4-pyrimidinamin,
N~4~-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-6-methyl--2,4-pyrimidindiamin,
N~4~-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-N~2~,-6-dimethyl-2,4-pyrimidindiamin,

07.01.02

N-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-4-fenyl-2--pyrimidinamin,
N~2~-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-5-fluor--2,4-pyrimidindiamin,
N~2~-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-N~4~,-N~4~,6-trimethyl-2,4-pyrimidindiamin,
N-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-4-(trifluormethyl)-2-pyrimidinamin,
N-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-4-(propylsulfanyl)-2-pyrimidinamin,
N~2~-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-N~4~--fenyl-2,4-pyrimidindiamin,
N~2~-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-N~4~,6--dimethyl-2,4-pyrimidindiamin,
N-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}[1,8]naftthyridin-2-amin,
2-{[2-({3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}amino)--4-pyrimidinyl]amino}-1-ethanol,
2-[[2-({3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}amino)--4-pyrimidinyl](methyl)amino]-1-ethanol,
N-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamin,
N-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-4-(3-thienyl)-2-pyrimidinamin,
N-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-2-pyrimidinamin,
N-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-4,6-dimethoxy-2-pyrimidinamin,
N-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-4-(3-furyl)--2-pyrimidinamin,
N-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-4-(2-thienyl)-2-pyrimidinamin,
N-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-1H-purin--6-amin,

07.01.02

N-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-5-methyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-amin,
N-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-7-methyl-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-amin,
N~7~-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-5-methyl-[1,3]thiazolo[4,5-d]pyrimidin-2,7-diamin,
N-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-9-methyl--9H-purin-6-amin,
N-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-2-pyridinamin,
5-chlor-N-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-2--pyridinamin,
6-chlor-N-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-2--pyridinamin,
N-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-6-methyl--2-pyridinamin,
N-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-1,3-benzthiazol-2-amin,
N-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-1,3-benzoxazol-2-amin,
6-chlor-N-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-2--pyrazinamin,
6-chlor-N-{3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}-3--pyridazinamin,
6-({3-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]propyl}amino)-1,3--dimethyl-2,4(1H,3H)pyrimidindion,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2,6-dimethoxy --4-pyrimidinamin,
N~4~-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-N~2~,N~2~--dimethyl-2,4-pyrimidindiamin,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-2-[(methylsulfanyl)methyl]-4-pyrimidinamin,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-5-methoxy--2-(methylsulfanyl)-4-pyrimidinamin,

07.01.02

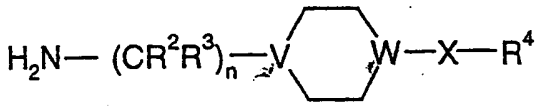
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-6-methyl--2-(methylsulfanyl)-4-pyrimidinamin,
N-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-5-methoxy--2-methyl-4-pyrimidinamin, a
N~4~-{2-[4-(3,4-dichlorfenoxy)-1-piperidyl]ethyl}-6-methyl--N~2~-fenyl-2,4-pyrimidindiamin.

10. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce (I), podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že zahrnuje

(i) když T představuje skupinu C(O)NH, reakci sloučeniny obecného vzorce

$$R^1\text{-}(Q)_m\text{-}COL^1 \qquad (II)$$

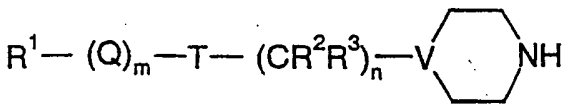
ve kterém L^1 představuje odstupující skupinu (např. hydroxylovou nebo halogenidovou skupinu, jako je chloridová) a R^1, m a Q mají význam jako v obecném vzorci (I), se sloučeninou obecného vzorce



(III)

nebo její adiční solí s kyselinou (např. trifluoracetátem), ve kterém n, R^2, R^3, V, W, X a R^4 mají význam jako v obecném vzorci (I); nebo

(ii) když T představuje skupinu C(O)NH a W představuje atom dusíku, reakci sloučeniny obecného vzorce



(IV)

07.01.02

ve kterém R^1, m, Q, T, n, R^2, R^3 a V mají význam jako v obecném vzorci (I), se sloučeninou obecného vzorce

$$L^2 - X - R^4 \qquad (V)$$

ve kterém L^2 představuje odstupující skupinu (např. atom halogenu) a X a R^4 mají význam uvedený v obecném vzorci (I); nebo

(iii) když T představuje skupinu NH a m je 0, reakci sloučeniny obecného vzorce

$$R^1 - L^3 \qquad (VI)$$

ve kterém L^3 představuje odstupující skupinu (např. atom halogenu) a R^1 má význam jako v obecném vzorci (I), se sloučeninou obecného vzorce (III) definovanou v bodě (i) výše; nebo

(iv) když T představuje skupinu NH, m je 1 a Q představuje C_1-C_4 alkylen, reakci sloučeniny obecného vzorce

$$R^1-(CH_2)_p-CHO \qquad (VII)$$

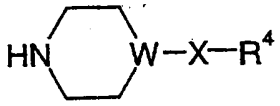
ve kterém p je 0, 1, 2 nebo 3 a R^1 má význam jako v obecném vzorci (I), se sloučeninou obecného vzorce (III) definovanou v bodě (i) výše; nebo

(v) když T představuje vazbu a m je 0, reakci sloučeniny obecného vzorce

$$R^1-(CR^2R^3)_n-L^4 \qquad (VIII)$$

07.01.02

ve kterém L^4 představuje odstupující skupinu jako je atom halogenu (např. chloru) a n, R^1, R^2 a R^3 mají význam jako v obecném vzorci (I), se sloučeninou obecného vzorce



(IX)

ve kterém W, X a R^4 mají význam jako v obecném vzorci (I);

a popřípadě po (i), (ii), (iii), (iv) nebo (v) konverzí sloučeniny obecného vzorce (I) na další sloučeninu obecného vzorce (I) a/nebo přípravu farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu sloučeniny obecného vzorce (I).

11. Farmaceutický prostředek **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl nebo solvát podle kteréhokoliv z nároků 1 až 9 ve spojení s farmaceuticky přijatelným adjuvans, ředidlem nebo nosičem.

12. Způsob přípravy farmaceutického prostředku podle nároku 11, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že zahrnuje míchání sloučeniny obecného vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu podle kteréhokoliv z nároků 1 až 9 s farmaceuticky přijatelným adjuvans, ředidlem nebo nosičem.

13. Sloučenina obecného vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát podle kteréhokoliv z nároků 1 až 9 pro použití při léčbě.

14. Použití sloučeniny obecného vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu, podle kteréhokoliv z nároku 1 až 9, pro výrobu léčiva pro použití při léčbě.

15. Použití sloučeniny obecného vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu, podle kteréhokoliv z nároků 1 až 9 pro výrobu léčiva pro léčení nemocí nebo stavů lidí, při kterých je ovlivnění aktivity receptorů chemokinů prospěšné.

16. Způsob léčby zánětlivého onemocnění u pacienta, který jím trpí nebo je v nebezpečí onemocnění uvedenou nemocí, **v y - z n a č u j í c í s e t í m**, že zahrnuje podávání pacientovi terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu, podle kteréhokoliv z nároků 1 až 9.