

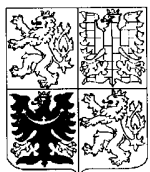
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 3121

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **19.02.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **27.02.1998 19.11.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/076113 1998/109097**

(33) Země priority: **US US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.12.2000**
(Věstník č. 12/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/EP99/01102**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/43657**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 211/26 A 61 P 13/00

C 07 D 405/12 A 61 P 1/00

C 07 D 405/06

C 07 D 405/14

C 07 D 401/06

C 07 D 413/06

A 61 K 31/445

A 61 K 31/495

(71) Přihlašovatel:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, Basle, CH;

(72) Původce:

Caroon Joan Marie, Mountain View, CA, US;
Clark Robin Douglas, Palo Alto, CA, US;
Dillon Michael Patrick, Mountain View, CA, US;
Harris Ralph New III, Redwood City, CA, US;
Hegde Sharathchandra Surendra, Sunnyvale, CA, US;
Lin Clara Jeou Jen, Palo Alto, CA, US;
Maag Hans, Menlo Park, CA, US;
Repke David Bruce, Milpitas, CA, US;

(74) Zástupce:

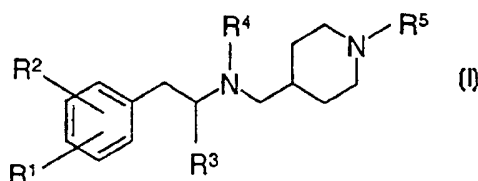
Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**2-Arylethyl-(piperidin-4-ylmethyl)aminové
deriváty jako antagonisty muskarinového
receptoru**

(57) Anotace:

Předkládané řešení se týká antagonistů muskarinového receptoru na bázi sloučenin obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelných solí, jednotlivých izomerů nebo racemických nebo neracemických směsí, farmaceutických prostředků, které je obsahují a způsob jejich použití jako terapeutických činidel.

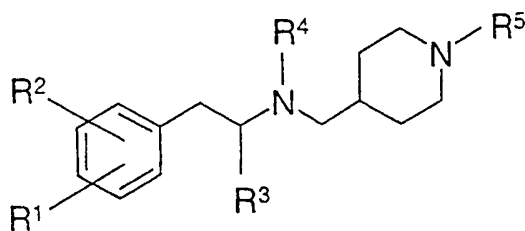


(I)

2-Arylethyl-(piperidin-4-ylmethyl)aminové deriváty jako
antagonisty muskarinového receptoru

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález se týká sloučenin obecného vzorce



I

kde R^1 je vždy nezávisle vodík, alkyl, alkyloxy, halogen,
halogenalkyl nebo amino;

R^2 je vždy nezávisle:

- (1) alkyl,
- (2) alkyloxy,
- (3) halogen,
- (4) halogenalkyl,
- (5) nitro,
- (6) heterocyklyl, případně substituovaný s oxo,
- (7) $-O(CH_2)_pX$, kde p je 0 až 6 a X je nezávisle
vybráno z halogenalkylu nebo arylu,
- (8) $-NR^7R^8$,
- (9) $-NR^6COR^9$,
- (10) $-NR^6CONR^7R^8$,
- (11) $-NR^6CSR^9$,
- (12) $-NR^6CSNR^7R^8$,
- (13) $-NR^6SO_2R^9$,
- (14) $-NR^6SO_2NR^7R^8$,
- (15) $-SR^9$,
- (16) $-SOR^9$,
- (17) $-SO_2R^9$,

19.09.00

(18) $-\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$; nebo

R^1 a R^2 tvoří společně s kruhem ke kterému jsou vázány, 5- nebo 6-členný monocyklický nasycený nebo nenasycený kruh, případně obsahující 0, 1 nebo 2 heteroatomy, nezávisle vybrané z dusíku, kyslíku nebo síry.

R^3 a R^4 jsou vždy nezávisle nižší alkyl, alkenyl nebo cykloalkyl;

R^5 je vždy nezávisle:

- (1) vodík,
- (2) $-\text{COR}^9$,
- (3) $-\text{COOR}^7$,
- (4) $-\text{CONR}^7\text{R}^8$,
- (5) $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{COR}^9$,
- (6) $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{R}^9$,
- (7) $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{CONR}^7\text{R}^8$,
- (8) $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$,
- (9) $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{COR}^9$,
- (10) $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^9$,
- (11) $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{CONR}^7\text{R}^8$,
- (12) $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$,
- (13) $-\text{CSR}^9$,
- (14) $-\text{CSNR}^7\text{R}^8$,
- (15) $-\text{SO}_2\text{R}^9$,
- (16) $-\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$,
- (17) $-\text{SO}_2(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^9$, nebo
- (18) $-\text{SO}_2\text{NR}^6(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^7$;

kde

n je 1 až 6

R^6 a R^7 jsou vždy nezávisle vodík nebo nižší alkyl;

R^8 je vždy nezávisle vodík, nižší alkyl, cykloalkyl, aryl nebo heteroaryl;

R^9 je vždy nezávisle:

- (1) alkyl,
- (2) cykloalkyl,

(3) arylalkyl,

(4) aryl, nesubstituovaný nebo mono-, di-, nebo trisubstituovaný aryl, kde substituenty jsou nezávisle vybrány ze souboru, který zahrnuje nižší alkyl, alkyloxy, halogen, halogenalkyl, kyano, nitro, $-\text{CONR}^7\text{R}^8$, $-\text{COR}^7$, $-\text{COOR}^7$, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NCOR}^9$, $-\text{SO}_2\text{R}^9$, $-\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ nebo $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{X}$, kde p je 0 až 6 a X je halogenalkyl nebo aryl,

(5) heterocyklyl, případně substituovaný jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru, který zahrnuje nižší alkyl, hydroxy, hydroxyalkyl, oxo, $-\text{COR}^7$ nebo $-\text{COOR}^7$, nebo

(6) heteroaryl, případně substituovaný jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru, který zahrnuje nižší alkyl, alkyloxy, halogen, halogenalkyl, kyano, nitro, $-\text{CONR}^7\text{R}^8$, $-\text{COR}^7$, $-\text{COOR}^7$, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NCOR}^9$, $-\text{SO}_2\text{R}^9$, $-\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ nebo $-\text{O}(\text{CH})_p\text{X}$, kde p je 0 až 6 a X je halogenalkyl nebo aryl;

a jednotlivých izomerů nebo racemických nebo neracemických směsí izomerů nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou antagonisty muskarinového receptoru.

Antagonisty receptoru muskarinu brání působení acetylcholinu blokováním jeho vazby k muskarinovým cholinoreceptorům v neuroefektorových místech hladkých svalů, srdečním svalu a žláзовých buňkách; v periferních ganglionech; a v centrálním nervovém systému, a zejména se používají k inhibici účinků aktivity parasymptetického nervového systému. Proto mají antagonisté muskarinového receptoru rozsáhlé fyziologické účinky a léčiva, které selektivně reagují s muskarinovými receptory mají řadu terapeutických aplikací například antagonisty muskarinového receptoru se používají k léčbě řady chorob gastrointestinálního traktu, genitourinárního traktu,

respiračního traktu, kardiovaskulárního systému, centrálního nervového systému a ukázaly se být účinné v anesteziologii a oftalmologii.

Bylo prokázáno, že antagonisty muskarinového receptoru jsou užitečné k léčbě různých gastrointestinálních chorob, včetně stavů, kdy dochází ke zvýšené spasticitě nebo motilitě gastrointestinálního traktu, například při průjmu. Tato činidla redukují tonus a motilitu, pokud jsou stavy způsobeny nadměrnými kontrakcemi hladkých svalů.

Bylo prokázáno, že antagonisty muskarinového receptoru jsou užitečné při léčbě různých chorob genitourinárního traktu. Bylo prokázáno, že tato činidla snižují intravezikální tlak, zvyšují kapacitu močového měchýře a snižují frekvenci kontrakcí močového měchýře antagonistováním parasympatické kontroly tohoto orgánu.

Bylo prokázáno, že antagonisty muskarinového receptoru jsou užitečné při léčbě řady chorob respiračního traktu, zejména těch, které snižují sekreci jak v horních tak nižších respiračních traktech a indukují bronchiální dilataci. Tato činidla mohou mít příznivé výsledky, když obstrukce dýchacích cest je spojena například s chronickou bronchitidou, chronickou obstruktivní pulmonární nemocí, bronchiálním astmatem nebo rozedmou.

Bylo prokázáno, že antagonisté muskarinového receptoru jsou užitečné při léčbě různých kardiovaskulárních chorob, například zahrnující stavy, kde nadměrný vagový tonus způsobuje sinusovou nebo nodální bradykardii.

Bylo prokázáno, že antagonisty muskarinového receptoru jsou užitečné při léčbě chorob centrálního nervového systému. Tato činidla jsou účinná v dystonii nebo Parkinsonových symptomů a jsou vysoce účinné při prevenci pohybových nemocí.

Bylo prokázáno, že antagonisty muskarinového receptoru jsou užitečné v anesteziologii, zejména inhibicí nadměrné salivace a sekrece respiračního traktu indukované podáním obecných anestetických činidel a jejich průvodním bronchodilatačním působením. Rovněž bylo prokázáno, že jsou užitečné v oftalmologii k produkci mydriázy a cykloplegie, pokud jsou aplikovány místně do očí.

Tato a další terapeutická použití jsou popsána v *Godman & Gillman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9. vydání, McGraw-Hill, New York, 1996; kapitola 7, str. 148 až 160.

Určité piperidinaminové sloučeniny byly popsány v patentové literatuře. Například U. S. patenty č. 5 310 743, 5 541 195 a 5 646 144 (Schilling a kol.) popisují 1-acyl-N-(2-chlorfenyl)ethyl-4-piperidinaminové deriváty mající antagonistické vlastnosti na látku P. Další piperidinové deriváty jsou popsány v U.S. patentu č. 5 286 735 (Bonnaud a Bigg), které jsou užitečné jako serotoninergní receptorové ligandy a pro léčbu úzkosti nebo deprese; sloučeniny U.S. patentu č. 5 089 507 (Vecchietti a kol.) jsou užitečné pro léčbu hyponatremických nemocných stavů; Evropská patentová přihláška č. 532 398 (přihlášena Synthelabo) popisuje léčbu psychóz, úzkosti hypertenze a migrény a přihláška PCT č. WO 97/10212 (přihlášena Neurosearch A/S) pro léčbu mrtvice, anoxie, ischemie, migrény, psychóz, epilepsie nebo dalších konvulzivních chorob.

Předmětem předkládaného vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné soli, racemické směsi a jejich odpovídající enantiomery, příprava shora uvedených sloučenin, léčiva, která je obsahují a jejich příprava a rovněž použití shora uvedených sloučenin k regulaci nebo prevenci nemocí, zejména nemocí uvedených shora

nebo pro přípravu odpovídajících léčiv.

Pokud není stanoveno jinak, následující výrazy použité v popisu vynálezu a v patentových nárocích mají následující významy.

"Alkyl" znamená monovalentní rozvětvenou nebo nerozvětvenou nasycenou uhlovodíkovou skupinu, která má 1 až 12 atomů uhlíku včetně, jako je methyl, ethyl, propyl, 1-ethylpropyl, 2-propyl, butyl, terc.butyl, n-oktyl, n-nonyl a podobně.

"Nižší alkyl" znamená alkylovou skupinu s jedním až šesti atomy uhlíku včetně.

"Alkoxy" znamená skupinu -OR, kde R je alkyl jak je definován shora.

"Cykloalkyl" znamená monovalentní nasycenou karbocyklickou skupinu mající tři až čtrnáct atomů uhlíku včetně, jako je například cyklopropylmethyl, cyklopropylethyl, cyklobutyl, 3-ethylcyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl a podobně.

"Alkenyl" znamená lineární jednomocnou uhlovodíkovou skupinu se dvěma až šesti atomy uhlíku včetně nebo rozvětvenou jednomocnou uhlovodíkovou skupinu se třemi až šesti atomy uhlíku včetně, obsahující dvojnou vazbu, jako je ethenyl, allyl, 1-propenyl, 2-butenyl a podobně.

"Halogen" znamená fluor, chlor, brom nebo jod.

"Halogenalkyl" znamená alkyl jak je definován shora, substituovaný jedním, dvěma nebo třemi atomy halogenu jak jsou definovány shora v kterékoliv poloze, jako je 1,2-difluorpropyl, 1,2-dichlorpropyl, trifluormethyl, 2,2,2-trifluorethyl, 2,2,2-trichlormethyl a podobně.

"Hydroxyalkyl" znamená alkyl substituovaný 1, 2 nebo 3 hydroxyskupinami, jako je hydroxymethyl, 1-hydroxyethyl, 2-hydroxyethyl, 1,3-dihydroxybutyl a podobně.

"Aryl" znamená monocyklický aromatický kruh nebo 9 až 14 členný bicyklický nebo tricyklický kruhový systém, ve

kterém je alespoň jeden kruh aromatického původu. Příklady arylových skupin zahrnují, nikoliv však s omezením, fenyl, naftyl, bifenyl, difenylmethyl, 9H-fluorenyl, indanyl a podobně.

"Arylalkyl" znamená skupinu R^aR^b- , kde R^a je aryl definovaný shora a R^b je alkyl definovaný shora, například benzyl, fenylethyl, 3-fenylpropyl a podobně.

"Heteroaryl" znamená monocyklický aromatický kruh nebo 9 až 14 bicyklický kruhový systém, ve kterém alespoň jeden kruh je aromatického původu a zahrnuje heterocykly mající 1, 2 nebo 3 heteroatomy v kruhu, vybrané z dusíku, kyslíku a síry. Příklady heteroarylů zahrnují, nikoliv však s omezením, furyl, 3,3-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuryl, benzofuryl, 2,3-dihydrobenzofuryl, pyran, benzo[1,3]dioxol, 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin, indol, 2,3-dihydroindol, pyrid, pyrazol, pyrazin, chinol, 1,2,4-tetrahydrochinol, isochinol, 1,2,3,4-tetrahydroisochinol, pyrrol, imidazol, 1,2,3,4-tetrahydro[1,5]naftiridin, 2H-3,4-dihydrobenzo[1,4]oxazin, thien, benzo[b]thien a podobně.

"Heterocyklyl" znamená monovalentní nasycenou karbocyklickou skupinu mající 5, 6 nebo 7 atomů v kruhu, z nichž 1 nebo 2 jsou vybrány z dusíku, kyslíku nebo síry. Příklady heterocyklylů zahrnují, nikoliv však s omezením, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, piperidin, piperazin, morfolin, thiomorfolin, 1,1-dioxothiomorfolin, imidazolidin, pyrrolidin, pyrrolidin-2-on, pyrrolidin-2,3-dion a podobně.

"Amino-ochránící skupina nebo "N-ochránící skupina" znamená ochránící skupinu, která má chránit atom dusíku organických skupin během syntézy proti nežádoucím reakcím a zahrnuje například, nikoliv však s omezením, benzyl, benzyloxykarbonyl (karbobenzyloxy, CBZ), p-methoxybenzyloxykarbonyl, p-nitrobenzyloxykarbonyl, terc.butoxykarbonyl (BOC), trifluoracetyl a podobně. Je

výhodné použít buď BOC nebo CBZ jako amino-chránicí skupinu, protože se relativně snadno odstraní, například slabou kyselinou v případě BOC, například kyselinou trifluoroctovou v ethylacetátu; nebo katalytickou hydrogenací v případě CBZ.

"Případný" nebo "případně" znamená, že následně popsaná událost nebo stav se může, ale nemusí vyskytnout, a že popis zahrnuje případy, kde tato událost nebo stav se vyskytují a případy, ve kterých se nevyskytují. Například "případně substituovaný aryl" znamená, že arylová část může nebo nemusí být substituována a že popis zahrnuje jak substituovaný tak nesubstituovaný aryl.

"Inertní organické rozpouštědlo" nebo "inertní rozpouštědlo" znamená rozpouštědlo inertní za podmínek reakce, která je popsána ve spojení s ní, zahrnující například benzen, toluen, acetonitril, tetrahydrofuran, chloroform (CHCl_3), diethylether, ethylacetát, methylethylketon, methanol, ethanol, propanol, isopropanol, terc.butanol, dioxan, pyridin a podobně. Pokud není specifikováno jinak, rozpouštědla použitá při reakcích tohoto vynálezu jsou inertní rozpouštědla.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou mít jedno nebo více asymetrických center; takové sloučeniny mohou být získány jako směsi stereoizomerů nebo jednotlivě izolované nebo čištěné (R)- nebo (S)-stereoizomery. Individuální enantiomery mohou být získány rozštěpením racemické nebo neracemické směsi meziprojektu ve vhodném stupni následovaném dokončením syntézy způsobem, který chrání chiralitu nebo rozštěpením sloučeniny obecného vzorce I konvenčními způsoby. Jednotlivé enantiomery a rovněž jejich racemické nebo neracemické směsi jsou zahrnuty do rozsahu vynálezu a všechny jsou zobrazeny, pokud není uvedeno jinak, strukturami uvedenými v popise. Použití symbolu "(R)" nebo "(S)" předcházející substituent označuje absolutní stereochemii podle Cahn-Ingold-Prelogových pravidel (Cahn a kol. *Angev. Chem. Inter. Edit.* 1966, 5, 385; oprava 511; Cahn

a kol. *Angew. Chem.* 1966, 78, 413; Cahn a Ingold *J. Chem. Soc. (Londýn)*, 1951, 612; Cahn a kol. *Experientia* 1956, 12, 81; Cahn, *J. Chem. Educ.* 1964, 41, 116).

"Farmaceuticky akceptovatelný nosič" znamená nosič, který je užitečný při přípravě farmaceutické směsi, který je obecně kompatibilní s jinými složkami této kompozice, neškodí recipientu a není biologicky ani nijak nežádoucí a zahrnuje nosič, který je akceptovatelný pro veterinární použití stejně jako pro lidské farmaceutické použití. "Farmaceuticky akceptovatelný nosič" jak je použit v popisu a patentových nárocích, zahrnuje jak jeden tak více než jeden takový nosič.

"Farmaceuticky akceptovatelná sůl" sloučeniny znamená sůl, která je farmaceuticky akceptovatelná a která má požadovanou farmakologickou aktivitu rodičovské sloučeniny. takovéto soli zahrnují:

(1) adiční soli s kyselinou vytvořené s anorganickými kyselinami, jako je chlorovodíková kyselina, bromovodíková kyselina, kyselina sírová, kyselina dusičná, kyselina fosforečná a podobně, nebo vytvořené s organickými kyselinami jako je kyselina octová, kyselina propionová, kyselina hexanová, kyselina cyklopentapropionová, kyselina glykolová, kyselina pyrohroznová, kyselina mléčná, kyselina malonová, kyselina jantarová, kyselina jablečná, kyselina maleinová, kyselina fumarová, kyselina vinná, kyselina citronová, kyselina benzoová, kyselina 3-(4-hydroxybenzoyl)benzoová, kyselina skořicová, kyselina mandlová, kyselina methansulfonová, kyselina ethansulfonová, kyselina 1,2-ethandisulfonová, kyselina 2-hydroxyethansulfonová, kyselina benzensulfonová, kyselina 2-naftalensulfonová, kyselina 4-methylbicyklo[2.2.2]okt-2-en-1-karboxylová, kyselina glukohexanová, 4,4'-methylenbis-(3-hydroxy-2-en-1-karboxylová kyselina, kyselina 3-fenylpropionová, kyselina trimethyloctová, terciární butyloctová kyselina, kyselina laurylsírová,

kyselina glutamová, kyselina hydroxynaftoová, kyselina salicylová, kyselina stearová, kyselina mukonová a podobně.

(2) soli vytvořené, když kyselý proton přítomný v mateřské sloučenině je buď nahrazen iontem kovu, například iontem alkalického kovu nebo iontem kovu alkalické zeminy nebo iontem hliníku nebo koordinuje s organickou bází, jako je ethanolamin, diethanolamin, triethanolamin, trimethylamin, N-methylglukamin a podobně. Výhodné farmaceuticky akceptovatelné soli jsou soli tvořené z kyseliny chlorovodíkové, kyseliny fosforečné, kyseliny trifluoroctové a kyseliny dibenzoyl-L-vinné.

"Savec" zahrnuje lidi a všechny domácí a divoce žijící zvířata, zahrnující, nikoliv však s omezením, hovězí dobytek, koně, domácí prasata, ovce, kozy, psy, kočky a podobně.

"Léčení" nebo "léčba" nemocí zahrnuje:

(1) prevenci nemoci, to je způsobení, aby se klinické symptomy nevyvinuly u savců, kteří mohou být vystaveni nebo predisponováni vůči této nemoci, ale nevyvinuly se nebo nezjistily se symptomy této nemoci,

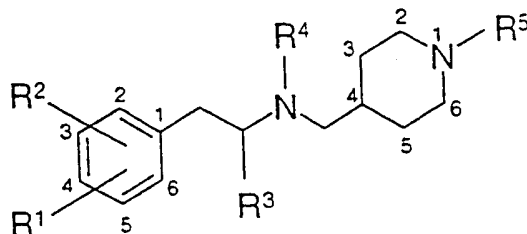
(2) inhibici této nemoci, to je zastavení vývoje nemoci nebo jejích klinických symptomů, nebo

(3) zmírnění nemoci, to znamená vyvolání regrese této nemoci nebo jejích klinických symptomů.

"Terapeuticky účinné množství" znamená množství sloučeniny, které, když se podá savci pro léčení nemoci, je dostatečné k provedení léčení této nemoci. "Terapeuticky účinné množství" se bude měnit v závislosti na sloučenině, stavu nemoci, která se má léčit, závažnosti léčené nemoci, věku a relativním zdraví subjektu, postupu a formě podávání, rozhodnutí lékařského praktika a jiných faktorech.

Pojmenování a očíslování sloučenin tohoto vynálezu je

znázorněno dále.



I

Nomenklatura použitá v této přihlášce je založena na doporučeních IUPAC. Avšak poněvadž přísná adherence k těmto doporučením by vedla ke jménům, která by se podstatně měnila když se změní pouze jeden substituent, sloučeniny byly pojmenovány ve formě, která udržuje konzistenci nomenklatury pro základní strukturu molekuly.

Například sloučenina vzorce I, kde R^1 je vodík, R^2 je trifluormethyl, R^3 je methyl, R^4 je cyklopropylmethyl a R^5 je methansulfonyl je pojmenována N-[2-(4-trifluorfenyl)-1-methylethyl]-N-cyklopropyl(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)amin.

Například sloučenina vzorce I, kde R^1 a R^2 tvoří společně s kruhem, ke kterému jsou vázány 2,3-dihydrobenzofuran-5-yl, R^3 je methyl, R^4 je ethyl a R^5 dimethylaminokarbonyl, je pojmenována N-[2-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(dimethylaminokarbonyl)-piperidin-4-ylmethyl]amin.

Například sloučenina vzorce I, kde R^1 je vodík, R^2 je 4-methoxyfenylkarbonylamino, R^3 je methyl, R^4 je propyl a R^5 je morfolin-4-karbonyl je pojmenována N-{2-[3-(4-methoxyfenylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin.

Z rodiny sloučenin podle vynálezu jsou některé

sloučeniny vzorce I výhodné. Například výhodné sloučeniny vzorce I zahrnují ty sloučeniny, kde R^3 a R^4 jsou vždy nezávisle nižší alkyl nebo cykloalkyl, výhodně když jsou R^3 a R^4 vždy nezávisle methyl, ethyl, propyl, isopropyl nebo cyklopropylmethyl; nejvýhodněji když R^3 je methyl a R^4 je ethyl, propyl, isopropyl nebo cyklopropylmethyl.

V rámci této kategorie jedna z výhodné skupiny zahrnuje sloučeniny, kde R^5 je $-\text{SO}_2\text{R}^9$, kde R^9 je alkyl, výhodněji methyl, ethyl, nebo propyl, nejvýhodněji methyl; kde R^5 je $-\text{COR}^9$, kde R^9 je heterocyklyl nebo heteroaryl, výhodněji morfolino, piperidinyll nebo 1,2,3,4-tetrahydro-[1,5]naftyridinyll; kde R^5 je $-\text{CONR}^7\text{R}^8$, kde R^7 a R^8 jsou vždy nezávisle nižší alkyl, výhodněji methyl, ethyl nebo propyl; kde R^5 je $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^9$, kde n je 1 až 6, R^6 je vodík a R^9 je nižší alkyl, R^9 je výhodněji methyl, ethyl nebo propyl.

Další výhodná skupina zahrnuje ty sloučeniny, kde R^1 a R^2 tvoří společně s kruhem ke kterému jsou vázány 5- nebo 6-členný monocyklický nasycený nebo nenasyčený kruh, případně obsahující 0, 1 nebo 2 heteroatomy nezávisle vybrané z dusíku, kyslíku nebo síry a kde kruh je nesubstituovaný nebo je případně mono- nebo di-substituovaný nižším alkylem nebo oxo; výhodněji R^1 a R^2 tvoří společně s kruhem, ke kterému jsou vázány 5- nebo 6-členný monocyklický nasycený kruh případně obsahující 0, 1 nebo 2 kyslíkové heteroatomy; nejvýhodněji R^1 a R^2 tvoří společně s kruhem, ke kterému jsou vázány indanyl, 2,3-dihydrobenzofuran-5-yl, 2,3-dihydrobenzofuran-6-yl, 3,3-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-6-yl nebo 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl.

Další výhodná skupina zahrnuje sloučeniny, kde R^1 je vodík a R^2 je alkoxy, halogenalkyl nebo halogen; výhodněji je R methoxy, ethoxy, trifluormethyl, chlor nebo fluor; nebo kde R^2 je $-\text{NR}^6\text{COR}^9$, kde R^6 je vodík a R^9 je aryl, nesubstituovaný nebo mono-, di- nebo trisubstituovaný nižším alkylem,

alkyloxylem, halogenem nebo halogenalkylem; výhodněji je R⁷ vodík a R⁹ fenyl, nesubstituovaný nebo mono-, di- nebo trisubstituovaný methylem, ethylem, methoxy, ethoxy, chlorem nebo trifluormethylem.

Další výhodná skupina zahrnuje farmaceuticky akceptovatelné soli sloučenin podle vynálezu, kde farmaceuticky akceptovatelné soli jsou tvořeny z kyseliny chlorovodíkové, kyseliny fosforečné nebo kyseliny dibenzoyl-L-vinné, výhodněji jsou soli tvořeny z kyseliny chlorovodíkové nebo kyseliny fosforečné.

Příklady zvláště výhodných sloučenin jsou:

N-[2-(2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl]-N-ethyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)amin;

N-[2-(2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl]-N-propyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)amin;

N-[2-(2,3-Dihydrobenzofuran-6-yl)-1-methylethyl]-N-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin;

N-[2-(2,3-Dihydrobenzofuran-6-yl)-1-methylethyl]-N-cyklopropylmethyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin;

N-[2-(2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin;

N-[2-(2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl]-N-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin;

N-[2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin;

(S)-N-{3-[4-({[2-(2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl]ethylamino}methyl)piperidin-1-yl]-3-oxopropyl}-methansulfonamid;

N-[2-(Indan-5-yl)-1-methylethyl]-N-ethyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)amin;

N-[2-(Indan-5-yl)-1-methylethyl]-N-propyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)amin;

N-[2-(3,3-Dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-6-yl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin;

N-[2-(3,3-Dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-6-yl)-1-methylethyl]-N-ethyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)amin;

N-[2-(4-Methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(dimethylaminokarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin;

N-[2-(3-Trifluormethylfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(dimethylaminokarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin;

N-[2-(3-Trifluormethylfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(piperidin-1-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin;

N-[2-(4-Trifluormethylfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(piperidin-1-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin;

N-[2-(4-Trifluormethylfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(dimethylaminokarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin;

N-[2-(3-Trifluormethylfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin;

N-[2-(3-Trifluormethylfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(1,2,3,4-tetrahydro[1,5]naftyridin-1-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin;

N-[2-(3-Chlorfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(piperidin-1-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin;

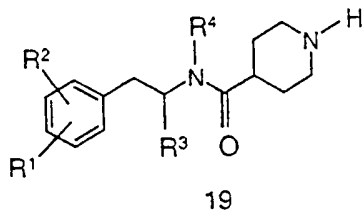
N-[2-(3-Trifluormethylfenyl)-1-methylethyl]-N-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin;

N-{2-[3-(4-Methoxyfenylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin; a

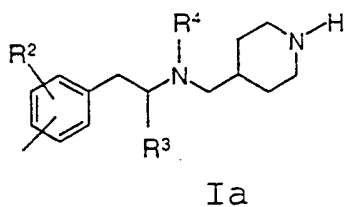
N-{2-[3-(4-Methylfenylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin.

Předkládané sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky akceptovatelné soli se mohou připravit způsoby známými ve stavu techniky, například postupy popsány dále, které zahrnují

a) redukci sloučeniny obecného vzorce

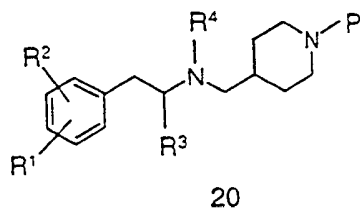


s redukčním činidlem na sloučeninu vzorce

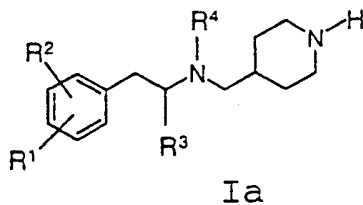


nebo

b) deprotekcí sloučeniny obecného vzorce

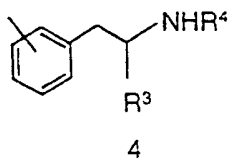


za získání sloučeniny obecného vzorce

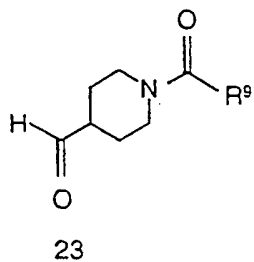


nebo

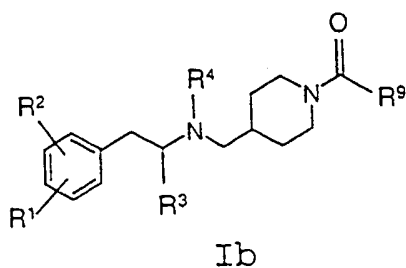
c) reakcí sloučeniny obecného vzorce



se sloučeninou obecného vzorce

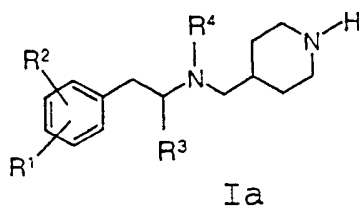


za získání sloučeniny obecného vzorce

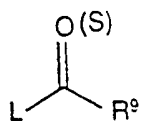


nebo

d) reakci sloučeniny obecného vzorce

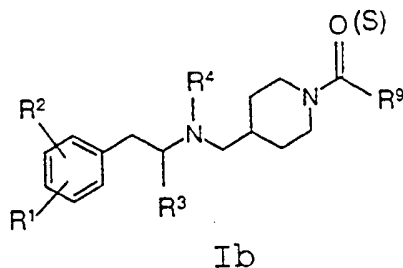


se sloučeninou obecného vzorce



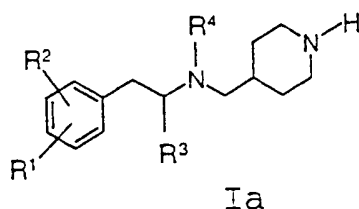
19.09.00

za získání sloučeniny obecného vzorce



nebo

e) nahrazení H-atomu v poloze 1 piperidinového kruhu obecného vzorce



skupinami definovanými pro R⁵,

nebo

f) modifikací jednoho nebo více substituentů R¹ až R⁵ s definicemi uvedenými shora, a

je-li to žádoucí, získané sloučeniny se převedou na farmaceuticky akceptovatelnou kyselou adiční sůl.

Výchozí materiály a činidla používaná pro přípravu těchto sloučenin jsou dostupná od komerčních dodavatelů, jako je Aldrich Chemical Co., nebo se připraví podle postupů známých odborníkům uvedených například v odkazech jako *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*; Wiley & Sons: New York, 1991, díl 1 až 15; *Rood's Chemistry of Carbon Compounds*, Elsevier Science Publishers, 1989, díl 1 až 5 a dodatky; a *Organic Reactions*, Wiley & Sons: New York, 1991,

díl 1 až 40. Tyto odkazy jsou uvedeny pouze pro ilustraci a odborník může navrhnout jejich různé modifikace.

Výchozí materiály a meziprodukty reakce se mohou izolovat a čistit, je-li to žádoucí, konvenčními technikami, za použití, nikoliv však s omezením, filtrace, destilace, krystalizace, chromatografie a podobně. Takové materiály mohou být charakterizovány za použití konvenčních způsobů, včetně fyzikálních konstant a spektrálních dat.

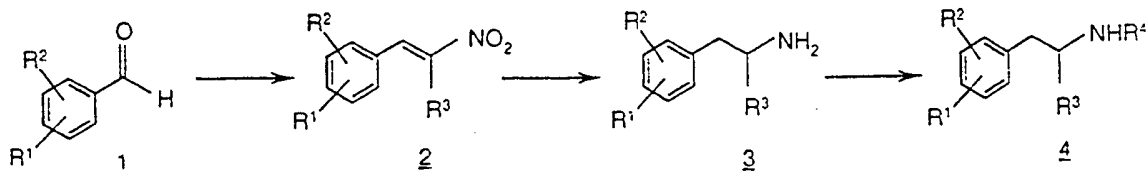
Pokud není uvedeno jinak, reakce zde popsané se provádějí při atmosférickém tlaku nebo při teplotě v rozsahu od okolo -78°C do okolo 150°C , výhodněji od okolo 0°C do okolo 125°C a nejvýhodněji při teplotě místnosti (nebo teplotě okolí), například okolo 20°C .

Obecně se sloučeniny obecného vzorce I připraví reakcí aldehydu (piperidin-4-karboxyaldehydu) s R^4 -substituovaným aminem při podmínkách reduktivní aminace za vzniku odpovídajících ethylpiperidin-4-ylmethylaminů nebo acylací R^4 -substituovaného aminu při acylačních podmínkách a následnou redukcí. Schémata A a B popisují způsoby vzniku R^4 -substituovaných aminů a piperidin-4-karboxyaldehydů. Schémata C až K popisují způsoby přípravy sloučenin obecného vzorce I s různými R^5 . Schémata L až P popisují způsoby vzniku sloučenin obecného vzorce I s různými R^2 .

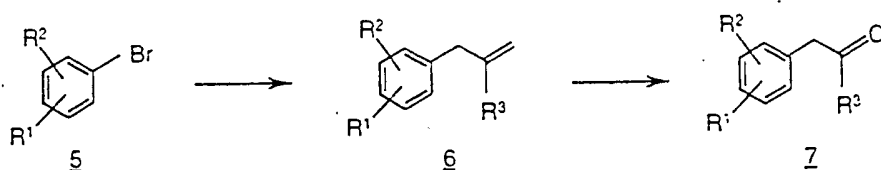
Schéma A

Schéma A popisuje způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I z odpovídajícího R^4 -substituovaného aminu obecného vzorce 4, kde R^1 , R^2 , R^3 a R^4 mají význam uvedený v podstatě vynálezu.

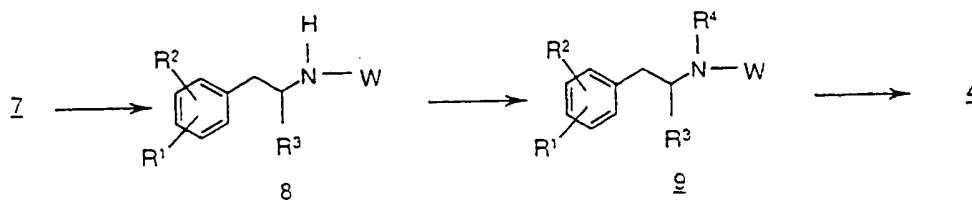
Cesta (a)



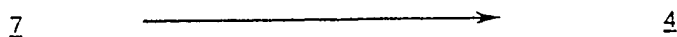
Cesta (aa)



Cesta (b)



Cesta (c)



V cestě (a) se může R⁴-substiuovaný amin připravit z odpovídajícího aldehydu 1 způsoby, které jsou odborníkům známe. Aldehyd 1 je komerčně dostupný nebo se může připravit odborníkem.

Nitrostyren 2 se může připravit reakcí odpovídajícího aldehydu 1 s nitroalkanem při podmínkách Knoevenagelo-vy nebo Henry-ho reakce, například jak popsali Hass a Riley *Chem. Reviews* 1943, 22, 406. Primární amin 3 se může připravit redukcí nitrostyrenu 2 na nasycený amin. Vhodné redukční podmínky zahrnují lithiualuminiumhydrid v diethyletheru nebo tetrahydrofuran nebo boran/hydrid sodný v tetrahydrofuranu.

R⁴-substiuovaný amin 4 se může připravit reakcí sloučeniny 3 s aldehydem R⁴CHO při reduktivních aminačních

podmínkách; nebo s acylačním činidlem $R^4C(O)L$, kde L je odštěpující se skupina, jako je chlor, a následně redukcí; nebo s alkylačním činidlem R^4L , kde L je odštěpující se skupina, jako je chlor při alkylačních podmínkách.

V cestě (aa) se keton 7 může připravit například z bromované sloučeniny 5. Bromovaná sloučenina 5 se převede na organokovové činidlo, například Grignardovo činidlo způsoby známými ve stavu techniky. Reakce se provádí v přítomnosti kovu, jako je hořčík, zinek nebo hliník, výhodně hořčík a aktivačního činidla, jako je 1,2-dibromethan. Vhodná inertní organická rozpouštědla pro reakci zahrnují tetrahydrofuran, benzen, toluen a podobně, výhodně tetrahydrofuran. Alkenová sloučenina 6 se připraví kopulací organokovové sloučeniny s alkenylhalogenidem, například 3-brom-2-methylpropenem. Keton 7 vzniká oxidací alkenové sloučeniny 6, například ozonolýzou následovanou zpracováním s redukčním činidlem jako je thiomocovina, dimethylsulfid, trimethylfosfit, výhodně thiomocovina. Reakce se provádí ve směsi vhodných organických rozpouštědel, jako je dichlormethan a methanol. Alternativně, keton 7 je komerčně dostupný nebo se může připravit odborníkem, například jak je popsáno Stoemer-em a Stroh-em v *Chemische Berichte* 1935, 68, 2112.

Alternativně v cestě (b) R^4 -substituovaný amin 4 nebo jeho enantiomery čistě izomery se mohou připravit z odpovídajícího ketonu 7 způsoby popsány v literatuře, například Nichols-em a kol. v *J. Med. Chem.* 1973, 16, 480-483; *J. Med. Chem.* 1986, 29, 2009-2015; a *J. Med. Chem.* 1991, 34, 1662-1668.

Sloučenina 8, kde W je odstranitelná chirální pomocná skupina vzniká reakcí odpovídajícího ketonu 7 s chirální pomocnou látkou, jako je 1-fenylethylamin nebo 1-(2-naftalenyl)ethylamin při redukčních podmínkách. Vhodné redukční podmínky zahrnují například vodík a hydrogenační

katalyzátor, jako je Raney nikl, platinové nebo palladiové katalyzátory (například PtO_2 nebo Pd/C); nebo jiná redukční činidla, jako kyanborohydrid sodný, triacetoxyborohydrid sodný, borohydrid sodný a podobně. Vhodná rozpouštědla pro kyanborohydrid sodný zahrnují alkoholická rozpouštědla, jako je methanol nebo ethanol, výhodně ethanol. Vhodná rozpouštědla pro triacetoxyborohydrid sodný zahrnují aprotická organická rozpouštědla, jako je tetrahydrofuran, acetonitril nebo dichlorethan.

R^4 -substituovaná sloučenina 9 se připraví zpracováním aminové sloučeniny 8 s aldehydem při reduktivních aminačních podmínkách, acylačním činidlem a následně redukcí nebo alkylačním činidlem.

R^4 -substituovaný amin 4 se připraví odstraněním chirální pomocné skupiny W ze sloučeniny 9 katalytickou hydrogenolýzou. Vhodné podmínky katalytické hydrogenolýzy zahrnují platinový nebo palladiový katalyzátor v přítomnosti donorů vodíku, například formiátu amonného. Vhodná rozpouštědla pro reakci zahrnují alkoholová rozpouštědla, jako methanol nebo ethanol.

Alternativně se v cestě (c) může připravit R^4 -substituovaný amin 4 z odpovídajícího ketonu 7 způsoby známými v chemické literatuře. Keton 7 reaguje s primárním aminem R^4NH_2 jako je ethylamin při reduktivních aminačních reakčních podmínkách. Vhodné reduktivní aminační postupy jsou popsány v chemické literatuře. Například Magid A. a kol. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 3849-386 popisuje způsob využívající triacetoxyborohydrid sodný jako redukční činidlo; a Borch, R a kol. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 2897-2904 popisuje způsob využití kyanborohydridu sodného jako redukčního činidla.

Exemplární přípravy sloučeniny obecného vzorce 7 využívající reakčních podmínek popsaných v schématu A, cesta

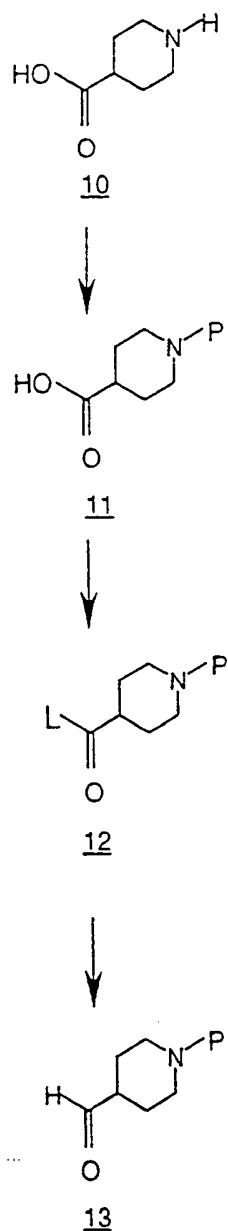
19.09.00

(aa) jsou uvedeny v přípravě 1; sloučenina vzorce 4 popsaná v cestě (b) a (c) je uvedena v přípravách 2 a 3.

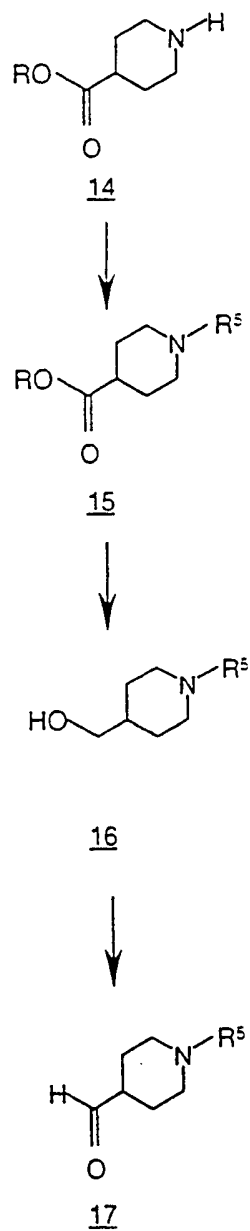
Schéma B

Schéma B popisuje způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I z odpovídajících piperidin-4-karboxaldehydů obecného vzorce 13 nebo 17, kde P je amin-chránicí skupina.

Cesta (a)



Cesta (b)



19.09.00

Piperidinkarboxylová kyselina 10, N-chráněný aktivovaný derivát 12 a ester piperidinkarboxylové kyseliny 14 jsou komerčně dostupné nebo se mohou připravit odborníkem.

V cestě (a) se připraví N-chráněná piperidin-4-karboxylová kyselina 11, kde P je amin-chránicí skupina připojením vhodné amin-chránicí skupiny jako je benzyl, terc.butoxykarbonyl (BOC) nebo karbobenzyloxy (CBZ) na 4-piperidinkarboxylovou kyselinu 10 způsoby, které jsou odborníkům známe. Vhodná rozpouštědla pro reakci zahrnují dichlormethan, dichlorethan, xyleny a podobně.

N-chráněný aktivovaný derivát 12, kde L je odštěpující se skupina, jako N-methoxy-N-methylamino se připraví zpracováním sloučeniny 11 s N,O-dimethylhydroxylaminhydrochloridem způsoby, které jsou odborníkům známe.

N-chráněný piperidin-4-karboxaldehyd 13 se připraví zpracováním sloučeniny 12 s redukčním činidlem jako je lithiualuminiumhydrid, natriumaluminiumhydrid nebo diisobutylaluminiumhydrid. Vhodná rozpouštědla pro reakci zahrnují aprotická organická rozpouštědla, jako je diethylether, dioxan, tetrahydrofuran a podobně.

Alternativně se připraví v cestě (b) ester N-substituované 4-piperidin karboxylové kyseliny 15 zpracováním sloučeniny 14 se sulfonylačním činidlem R^5SO_2L nebo acylačním činidlem R^5COL , kde L je odštěpující se skupina, jako je halogen, výhodně chlor. Reakce se provádí v přítomnosti báze, jako je například triethylamin, ve vhodném inertoním organickém rozpouštědle, jako je dichlormethan, dichlorethan, sulfid uhličitý a podobně, výhodně dichlormethan.

N-substituovaný 4-hydroxymethylpiperidin 16 se připraví zpracováním sloučeniny 15 s redukčním činidlem, jako je lithiualuminiumhydrid, diisobutylaluminiumhydrid,

lithiumtriborohydrid, výhodně lithiumaluminiumhydrid. Výhodná organická rozpouštědla pro reakci zahrnují aprotická organická rozpouštědla jako je diethylether, dioxan, tetrahydrofuran a podobně.

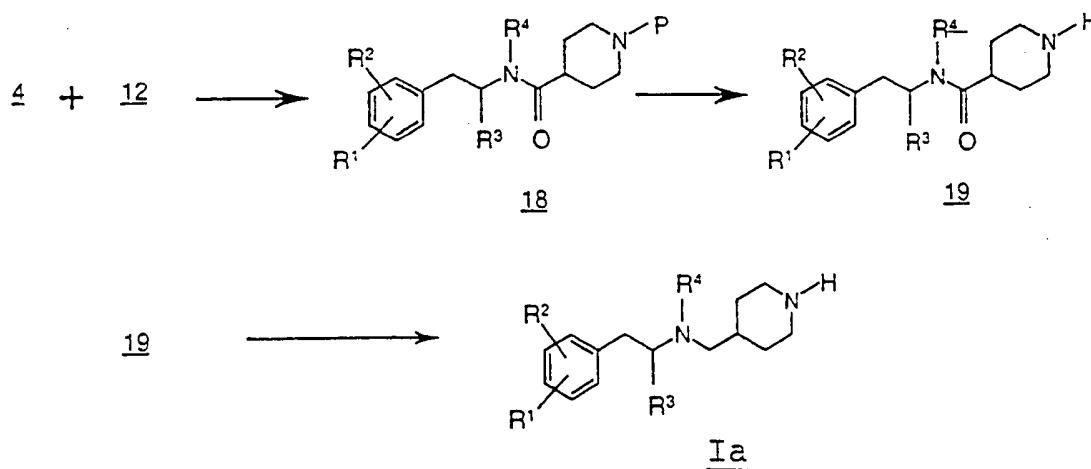
N-substituovaný piperidin-4-karboxaldehyd 17 se připraví zpracováním 4-hydroxymethylpiperidinu 16 s oxidačním činidlem jako je dimethylsulfoxid v přítomnosti oxalylchloridu. Vhodná rozpouštědla pro reakci zahrnují inertní organická rozpouštědla, jako jsou halogenované uhlovodíky, například dichlormethan nebo dichlorethan.

Exemplární přípravy sloučenin vzorce 13 a 17 využívající reakčních podmínek popsanych ve schématu B jsou uvedeny v přípravách 4 a 5.

Schéma C

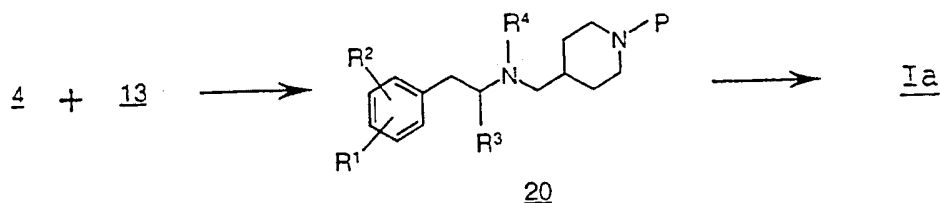
Schéma C obecně popisuje způsoby přípravy sloučeniny obecného vzorce I, kde R^5 je vodík. Tato sloučenina je označena jako sloučenina obecného vzorce Ia.

Cesta (a)



19.09.00

Cesta (b)



V cestě (a) se připraví N-chráněný piperidin-4-karboxamid 18 kde P je amino-chránicí skupina, výhodně CBZ, reakcí R^4 -substituovaného aminu 4 s aktivovaným derivátem 12 při acylačních podmínkách, kde L je chlor. Reakce se provádí v přítomnosti báze, jako je vodný uhličitán draselný nebo vodný uhličitán sodný. Vhodná rozpouštědla pro reakci zahrnují inertní organická rozpouštědla, jako je dichlormethan, dichlorethan, toluen nebo ethylacetát, výhodně toluen.

Piperidin-4-karboxamid 19 se připraví odstraněním N-chránicí skupiny z 18. Jestliže je N-chránicí skupina CBZ, sloučenina 19 se připraví při hydrogenačních podmínkách, jako je Raney nikl nebo platínový nebo palladiový katalyzátor v alkoholickém rozpouštědle, jako je methanol nebo ethanol. Jestliže je N-chránicí skupina BOC, sloučenina 19 se připraví zpracováním silnou organickou kyselinou jako je kyselina trifluoroctová v inertním organickém rozpouštědle jako jsou halogenované uhlovodíky, jako dichlormethan nebo dichlorethan, výhodně dichlormethan.

Sloučenina obecného vzorce Ia se připraví zpracováním sloučeniny 19 s redukčním činidlem, jako je lithiualuminiumhydrid, diboran a podobně, výhodně lithiualuminiumhydrid. Reakce se provádí při teplotě zpětného toku v inertním organickém rozpouštědle, jako je diethylether, dioxan, tetrahydrofuran a podobně, výhodně tetrahydrofuran.

Alternativně, v cestě (b) se připraví N-chráněný piperidin-4-ylmethylamin 20 kde P je výhodně BOC, reakcí

19.09.00

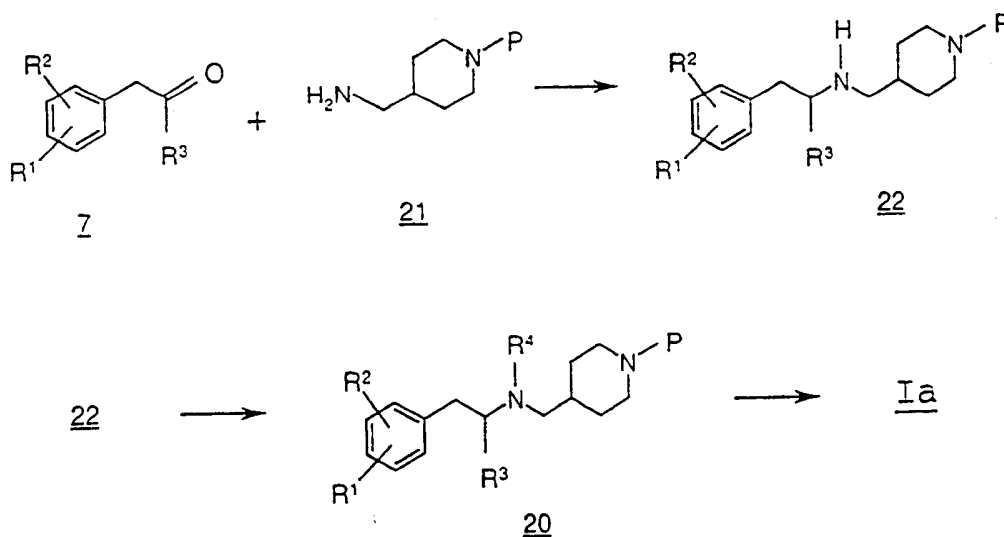
R^4 -substituovaného aminu 4 s piperidin-4-karboxaldehydem 13 při redukčních aminačních podmínkách. Reakce se provádí v přítomnosti redukčního činidla jako je triaceoxyborohydrid sodný. Vhodná rozpouštědla pro reakci jsou inertní organická rozpouštědla, jako jsou halogenované uhlovodíky, například dichlormethan nebo dichlorethan, výhodně dichlorethan.

Sloučenina obecného vzorce Ia se připraví deprotekcí sloučeniny 20 v přítomnosti silné organické kyseliny jako je kyselina trifluoroctová. Reakce se provádí při teplotě okolí. Vhodná rozpouštědla pro reakci jsou halogenované uhlovodíky, například dichlormethan nebo dichlorethan a podobně, výhodně dichlormethan.

Exemplární přípravy sloučeniny obecného vzorce Ia, využívající reakční podmínky popsané ve schématu C jsou uvedeny v příkladu 1.

Schéma D

Schéma D popisuje alternativní způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I, kde R^5 je vodík. Tato sloučenina je označena jako sloučenina obecného vzorce Ia.



Keton 7 se může připravit jak bylo popsáno ve schématu A, cestě (aa).

N-chráněný 4-aminomethylpiperidin 21, kde P je amin-chránicí skupina, zejména BOC se připraví způsobem, který popsal Prugh, J. D. *Synth. Commun.* 1992, 22, 2357-2360.

N-chráněný amin 22 se připraví kopulací ketonu 7 se sloučeninou 21 při redukčních aminačních podmínkách. Reakce se provádí v přítomnosti redukčního činidla jako je kyanborohydrid sodný. Vhodná rozpouštědla pro reakci jsou alkoholická rozpouštědla, jako je methanol nebo ethanol.

R⁴-substituovaný amin 20 se připraví reakcí sloučeniny 22 s aldehydem R⁴CHO při redukčních aminačních podmínkách v přítomnosti redukčního činidla jako je triacetoxyborohydrid sodný. Vhodná rozpouštědla pro reakci zahrnují inertní organická rozpouštědla, jako dichlormethan, dichlorethan, tetrahydrofuran nebo acetonitril.

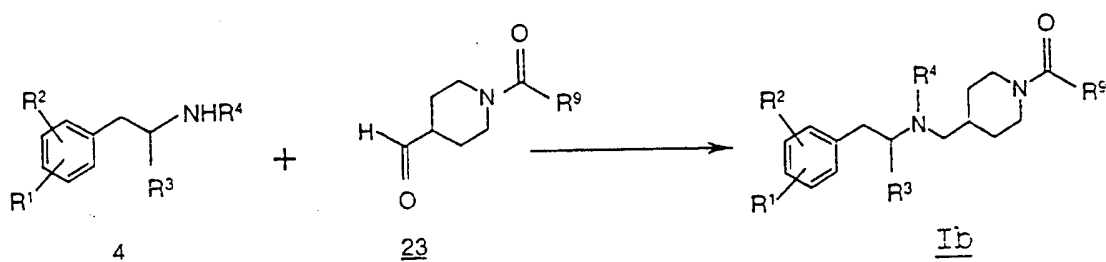
Sloučenina obecného vzorce Ia se připraví odstraněním N-chránicí skupiny ze sloučeniny 20. Jestliže N-chránicí skupina je CBZ, sloučenina 20 se připraví při hydrogenačních podmínkách, jako je Raney nikl nebo platinový nebo palladiový katalyzátor v alkoholickém rozpouštědle jako je methanol nebo ethanol. Jestliže je N-chránicí skupina BOC, sloučenina 20 se připraví zpracováním silnou organickou kyselinou, jako je kyselina trifluotetová v inertním organickém rozpouštědle jako je dichlormethan nebo dichlorethan, výhodně dichlormethan. Reakce se výhodně provádí při okolní teplotě.

Exemplární přípravy sloučeniny obecného vzorce Ia vyžívající reakčních podmínek popsaných ve schématu D jsou uvedeny v příkladu 2.

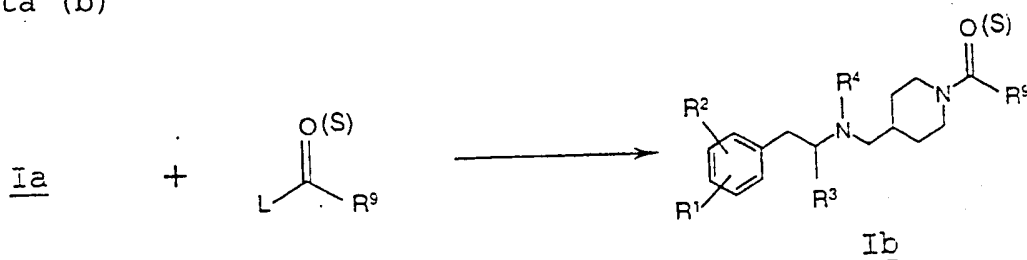
Schéma E

Schéma E popisuje alternativní způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I, kde R^5 je $-\text{COR}^9$ nebo $-\text{CSR}^9$. Tato sloučenina je označena jako sloučenina obecného vzorce Ib.

Cesta (a)



Cesta (b)



V cestě (a) se připraví sloučenina obecného vzorce Ib reakcí R^4 -substituovaného aminu 4 s piperidin-4-karboxaldehydem 23 při redukčních aminačních podmínkách popsanych ve schématu C.

Alternativně se v cestě (b) připraví sloučenina obecného vzorce Ib reakcí sloučeniny obecného vzorce Ia s acylačním činidlem $\text{R}^9\text{C}(\text{O})\text{L}/\text{R}^9\text{C}(\text{S})\text{L}$ kde L je odštěpující se skupina, zejména chlor. Reakce se provádí v přítomnosti báze, jako vodný uhličitán sodný nebo draselný v inertním organickém rozpouštědle, jako aromatické uhlovodíky, například toluen, benzen a podobně.

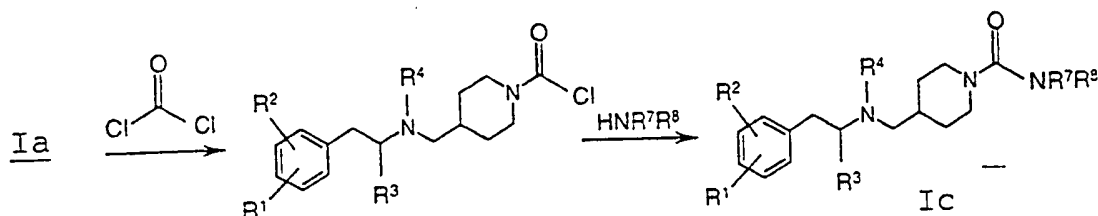
Exemplární přípravy sloučeniny obecného vzorce Ib

využívající reakčních podmínek popsaných ve schématu E jsou uvedeny v příkladu 3.

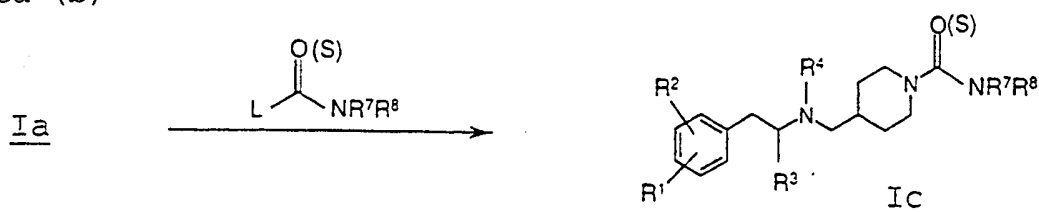
Schéma F

Schéma F popisuje alternativní způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I, kde R^5 je $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ nebo $-\text{CSNR}^7\text{R}^8$. Tato sloučenina je označena jako sloučenina obecného vzorce Ic.

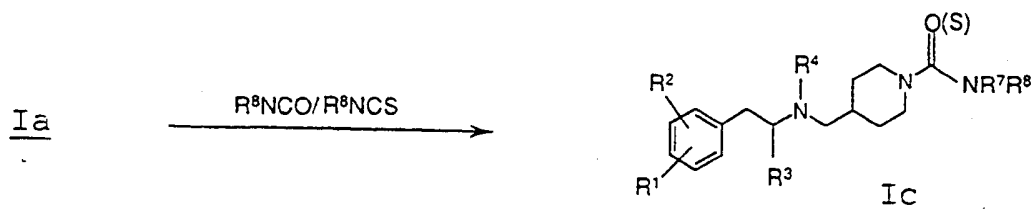
Cesta (a)



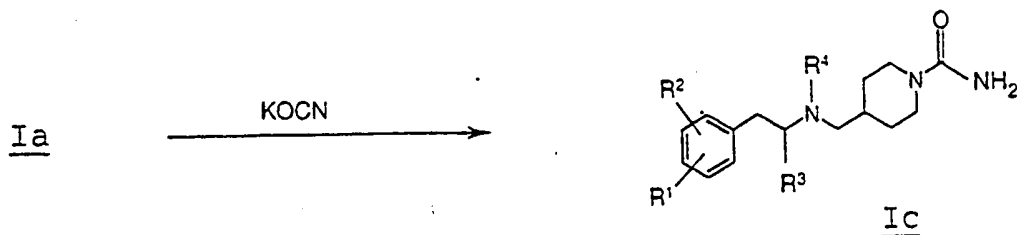
Cesta (b)



Cesta (c)



Cesta (d)



V cestě (a) se připraví sloučenina obecného vzorce Ic reakcí sloučeniny obecného vzorce Ia s fosgenem nebo ekvivalentní sloučeninou fosgenu, jako trifosgen následovanou zpracováním s primárním nebo sekundárním aminem. Reakce se provádí při teplotě okolí. Vhodná rozpouštědla jsou aprotická organická rozpouštědla, jako diethylether, dioxan, tetrahydrofuran a podobně.

Alternativně se v cestě (b) připraví sloučenina obecného vzorce Ic reakcí sloučeniny obecného vzorce Ia s karbamyl/thiokarbamylhalogenidem. Reakce se provádí v přítomnosti báze, jako je triethylamin a při teplotě okolí. Vhodná rozpouštědla zahrnují halogenované uhlovodíky, jako dichlorethan nebo dichlormethan.

Alternativně se v cestě (c) připraví sloučenina obecného vzorce Ic reakcí sloučeniny obecného vzorce Ia s isokyanát/isothiokyanátem v aprotickém organickém rozpouštědle, jako je diethylether, tetrahydrofuran, toluen a podobně.

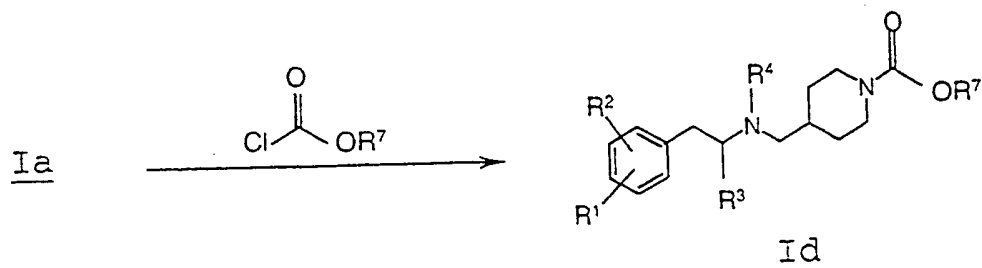
Alternativně se v cestě (d) připraví sloučenina obecného vzorce Ic reakcí sloučeniny obecného vzorce Ia s vodným roztokem kyanátové/thiokyanátové soli, jako je kyanát/thiokyanát draselný nebo kyanát/thiokyanát sodný při Wohlerových reakčních podmínkách. Reakce se provádí při teplotě zpětného toku.

Exemplární přípravy sloučeniny obecného vzorce Ic využívající reakční podmínky popsané ve schématu F jsou uvedeny v příkladu 4.

Schéma G

Schéma G popisuje alternativní způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I, kde R^5 je $-COOR^7$. Tato

sloučenina se označuje jako sloučenina obecného vzorce Id.

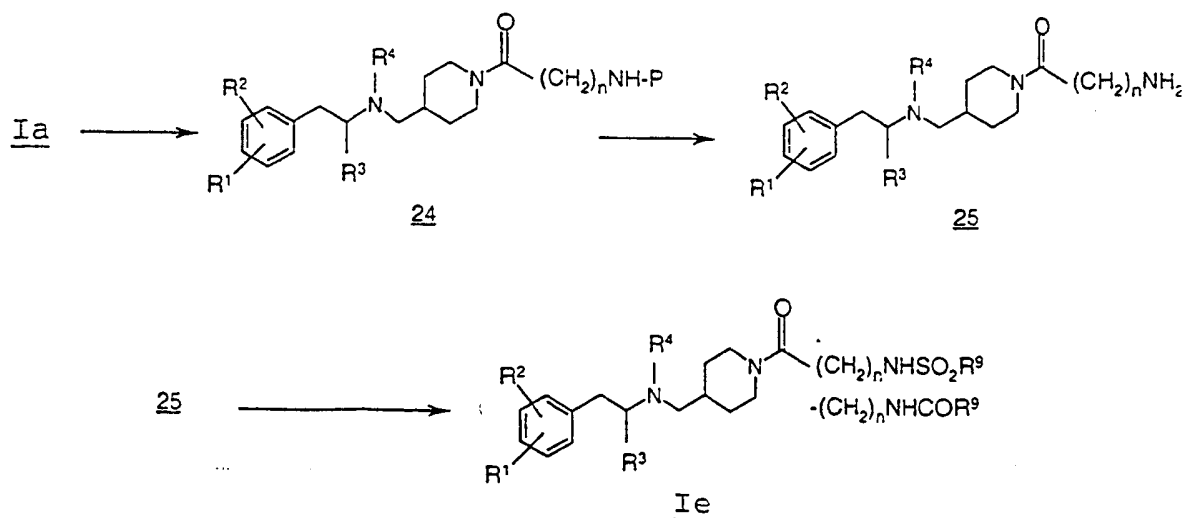


Sloučenina obecného vzorce Id se může připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce Ia s acylačním činidlem $\text{R}^7\text{OC}(\text{O})\text{Cl}$. Reakce se provádí v přítomnosti báze jako triethylamin při teplotě okolí. Vhodná rozpouštědla pro reakci zahrnují halogenované uhlovodíky, jako dichlorethan, dichlormethan a podobně.

Exemplární příprava sloučeniny obecného vzorce Id využívající reakční podmínky popsané ve schématu G je uvedena v příkladu 5.

Schéma H

Schéma H popisuje alternativní způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I, kde R^5 je $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{SOR}^9$ nebo $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{COR}^9$, kde R^6 je vodík. Tato sloučenina je označena jako sloučenina obecného vzorce Ie.



N-chráněná sloučenina vzorce 24 se připraví reakcí sloučeniny obecného vzorce Ia s N-chráněnou aminokyselinou v přítomnosti peptidového kopulačního činidla, jako je karbonyldiimidazol. Reakce se provádí při teplotě okolí. Vhodná rozpouštědla pro reakci zahrnují halogenované uhlovodíky, jako je dichlormethan a dichlorethan.

Deprotektovaná sloučenina vzorce 25 se připraví buď zpracováním sloučeniny 24 silnou organickou kyselinou jako je kyselina trifluoroctová při teplotě okolí, jestliže je amin-chránicí skupina BOC; nebo s využitím hydrogenačních podmínek, jestliže je amin-chránicí skupina CBZ.

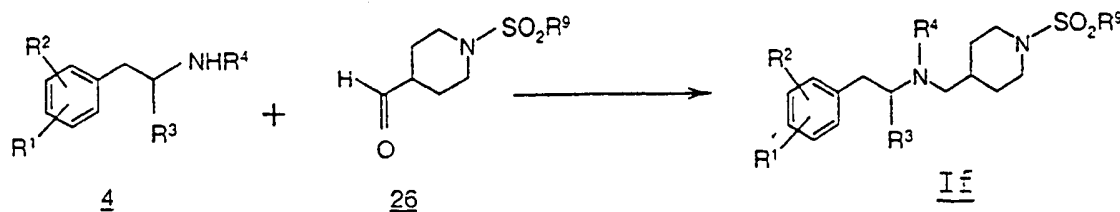
Sloučenina obecného vzorce Ie se připraví reakcí sloučeniny 25 se sulfonylhalogenidem nebo acylhalogenidem v přítomnosti báze, jako je diisopropylethylamin. Vhodná rozpouštědla pro reakci zahrnují halogenovaná organická rozpouštědla, jako dichlormethan, dichlorethan a podobně.

Exemplární příprava sloučeniny obecného vzorce Ie využívající reakční podmínky popsané ve schématu H je uvedena v příkladu 6.

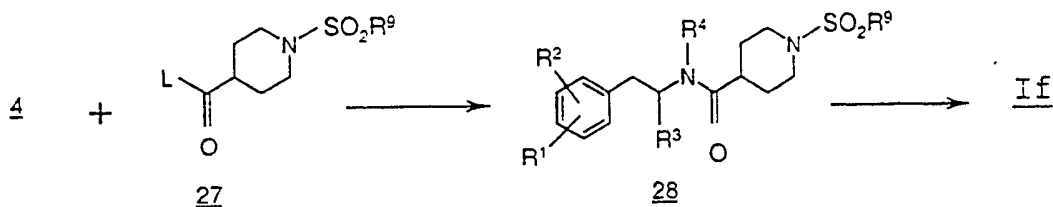
Schéma I

Schéma I popisuje alternativní způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I, de R^5 je $-\text{SO}_2\text{R}^9$. Tato sloučenina je označena jako sloučenina obecného vzorce If.

Cesta (a)



Cesta (b)



Cesta (c)



V cestě (a) se připraví sloučenina obecného vzorce If reakcí R^4 -substituovaného aminu 4 s piperidin-4-karboxaldehydem 26 a za využití reduktivních aminačních podmínek popsanych ve schématu C.

Alternativně se v cestě (b) připraví karboxamid 28 reakcí R^4 -substituovaného aminu 4 s aktivovaným derivátem 27, kde L je odštěpující se skupina, zejména chlor, v přítomnosti báze, jako je triethylamin. Vhodná rozpouštědla pro reakci zahrnují dichlormethan, dichlorethan nebo pyridin.

Sloučenina obecného vzorce If se připraví zpracováním sloučeniny 28 s redukčním činidlem, jako je lithiualuminiumhydrid nebo diboran. Reakce se provádí při teplotě okolo 0 °C pod inertní atmosférou. Vhodná rozpouštědla pro reakci zahrnují aprotická organická rozpouštědla jako diethylether, dioxan nebo tetrahydrofuran.

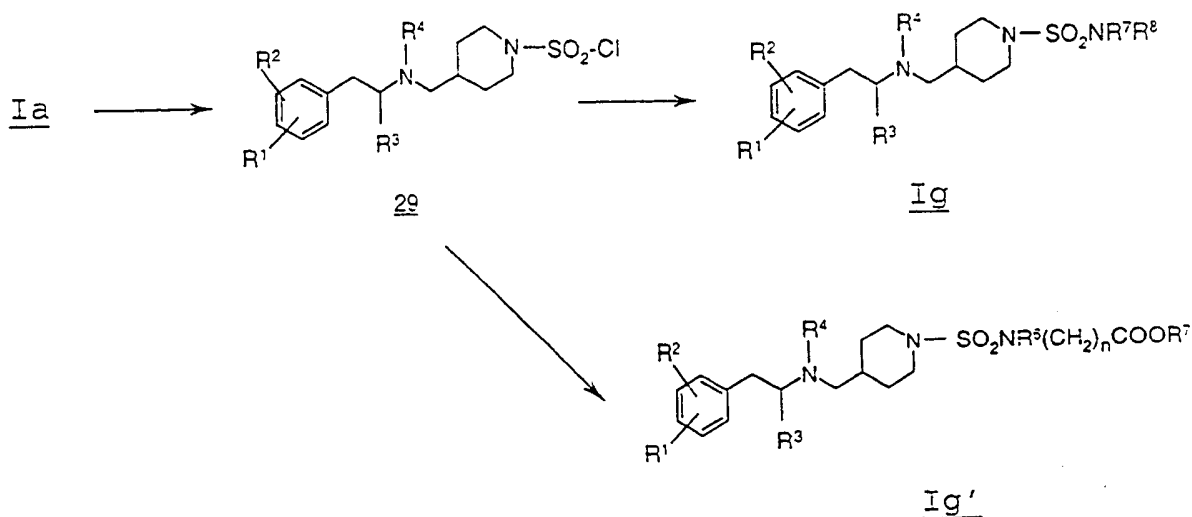
Alternativně se v cestě (c) připraví sloučenina obecného vzorce If reakcí sloučeniny obecného vzorce Ia se sulfonylhalogenidem $\text{R}^9\text{SO}_2\text{L}$ kde L je odštěpující se skupina, zejména chlor. Sulfonylhalogeniny jsou komerčně dostupné nebo se mohou připravit metodami, které popsali Langer, R.F. Can.

J. Chem. 1983, 61, 1583-1592; Aveta, R a kol. *Gazetta Chimica Italiana* 1986, 116, 649-652; King, J.F. a Hillhouse, J.H. *Can. J. Chem.* 1976, 498; a Szymonifka, M.J. a Heck, J.V. *Tetrahedron Lett.* 1989, 2680-2872. Reakce se provádí v přítomnosti báze jako je triethylamin ve vhodném rozpouštědle, jako je dichlormethan, dichlorethan a podobně.

Exemplární příprava sloučeniny obecného vzorce If využívající reakční podmínky popsané ve schématu I je uvedena v příkladu 7.

Schéma J

Schéma J popisuje alternativní způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I, kde R^5 je $-\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ nebo $-\text{SO}_2\text{NR}^6(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^7$. Tyto sloučeniny jsou označeny jako sloučenina obecného vzorce Ig a vzorce Ig'.



Sulfonylová sloučenina 29 se připraví reakcí sloučeniny obecného vzorce Ia s kyselinou chlorsulfonovou a poté s oxychloridem fosforečným. Reakce se provádí v

přítomnosti báze jako je triethylamin. Vhodná rozpouštědla pro reakci zahrnují halogenované uhlovodíky, jako dichlormethan, dichlorethan a podobně.

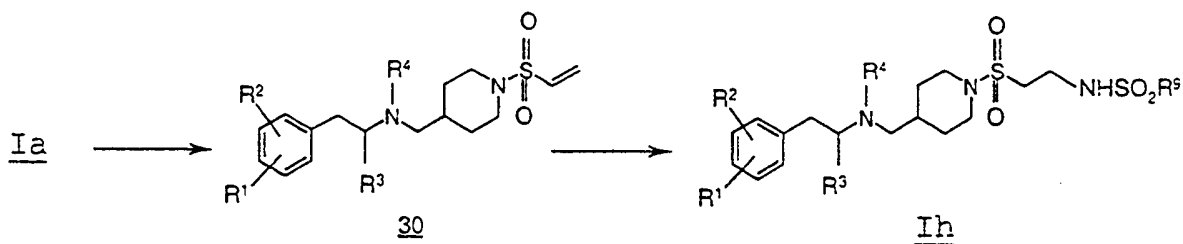
Sloučenina obecného vzorce Ig se připraví reakcí sloučeniny 29 s primárním nebo sekundárním aminem. Reakce se provádí v přítomnosti báze, jako je diisopropylethylamin. Vhodná rozpouštědla pro reakci zahrnují aprotická rozpouštědla, jako tetrahydrofuran, methylenchlorid a podobně.

Případně se sloučenina obecného vzorce Ig' může připravit reakcí sloučeniny 29 s aminokyselinou. Reakce se provádí při teplotě zpětného toku v přítomnosti alkylsilylkyanidu. Vhodná rozpouštědla pro reakci zahrnují aprotická polární rozpouštědla, jako acetonitril, tetrahydrofuran a podobně.

Exemplární přípravy sloučeniny obecného vzorce Ig nebo Ig' využívající reakčních podmínek popsaných ve schématu J jsou uvedeny v příkladu 8.

Schéma K

Schéma K popisuje alternativní způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I, kde R^5 je $-\text{SO}_2(\text{CH}_2)_2\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^9$ kde R^6 je vodík. Tato sloučenina je označena jako sloučenina obecného vzorce Ih.



Vinylsulfonamidová sloučenina 30 se připraví reakcí sloučeniny obecného vzorce Ia se sulfonylačním činidlem, jako je 2-chlorethylsulfonylchlorid ve vhodném rozpouštědle, jako je dichlormethan nebo dichlorethan.

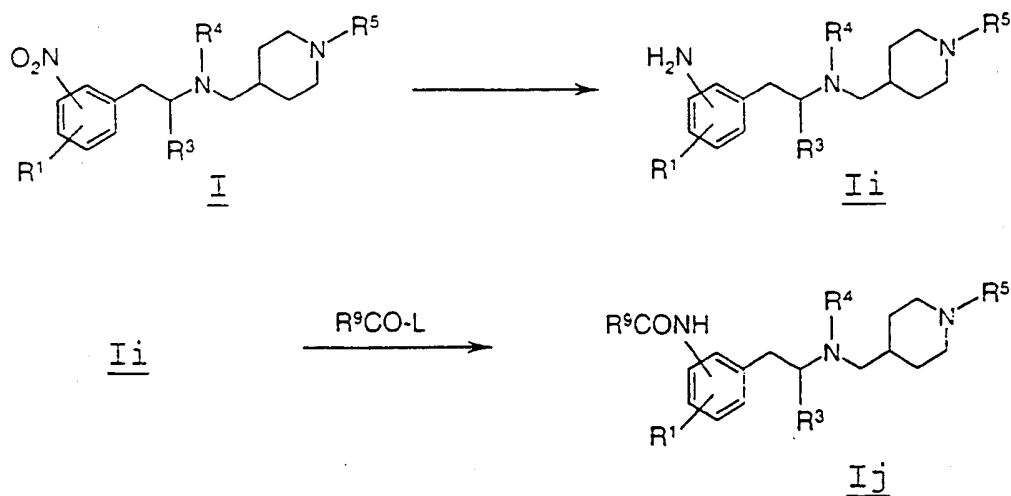
Sloučenina obecného vzorce Ih se připraví reakcí sloučeniny 30 se sulfonamidem $\text{H}_2\text{NSO}_2\text{R}^9$ v přítomnosti silné báze, jako je hydrid sodný. Vhodná rozpouštědla pro reakci zahrnují aprotická polární rozpouštědla, jako je tetrahydrofuran nebo dimethylformamid.

Exemplární přípravy sloučenin obecného vzorce Ih využívající reakční podmínky popsané ve schématu K jsou uvedeny v příkladu 9.

Schéma L

Schéma L popisuje alternativní způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I, kde R^2 je $-\text{NR}^6\text{COR}^9$, kde R^6 je vodík. Tato sloučenina je označena jako sloučenina obecného vzorce Ij.

Cesta (a)



$$\text{Ii} \xrightarrow{\text{R}^{\circ}\text{COOH}} \text{Ij}$$

V cestě (a) se sloučenina obecného vzorce Ij může připravit reakcí anilinu obecného vzorce Ii s acylačním činidlem $R^9C(O)L$, kde L je odštěpující se skupina, zejména chlor a za použití reakčních podmínek popsaných ve schématu E.

Alternativně se v cestě (b) sloučenina obecného vzorce Ij může připravit kopulací sloučeniny obecného vzorce Ii s derivátem karboxylové kyseliny R^9COOH v přítomnosti kopulačního činidla, jako je N,N'-karbonyldiimidazol (CDI), dicyklohexylkarbodiimid (DCC) nebo hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (EDCI). Reakce se provádí ve spojení s aditivem jako je hydrát 1-hydroxybenzotriazolu. Vhodná rozpouštědla pro reakci zahrnují aprotická organická rozpouštědla, jako je tetrahydrofuran, N,N-dimethylformamid a podobně.

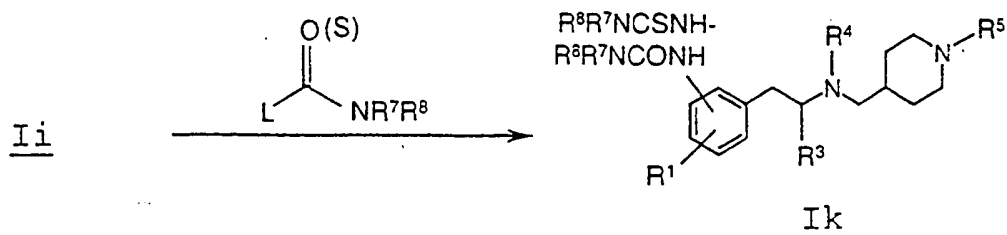
Alternativně se v cestě (c) připraví sloučenina obecného vzorce 4' přípravou odstraněním chirální pomocné skupiny W ze sloučeniny obecného vzorce 9'' za použití reakčních podmínek popsaných ve schématu A, cestě (b). Sloučenina obecného vzorce Ij se potom připraví reakcí aminu 4' s piperidin-4-karboxaldehydem 17 a za využití podmínek reduktivní aminace popsaných ve schématu C, cestě (b).

Exemplární přípravy sloučenin obecného vzorce Ij využívající reakční podmínky popsané ve schématu L jsou uvedeny v příkladu 10.

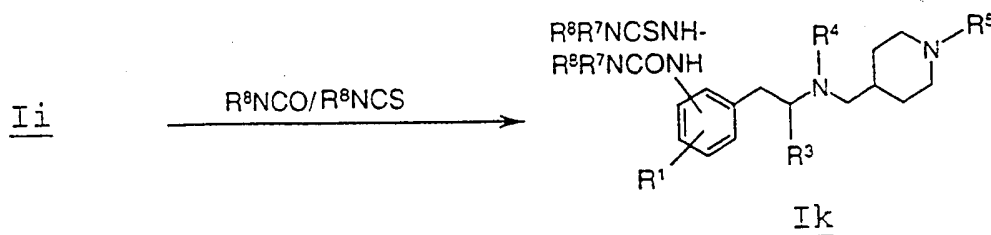
Schéma M

Schéma M popisuje způsoby přípravy sloučeniny obecného vzorce I kde R^2 je $-NR^6CONR^7R^8$ nebo $-NR^6CSNR^7R^8$, kde R^6 je vodík. Tato sloučenina je označena jako sloučenina obecného vzorce Ik.

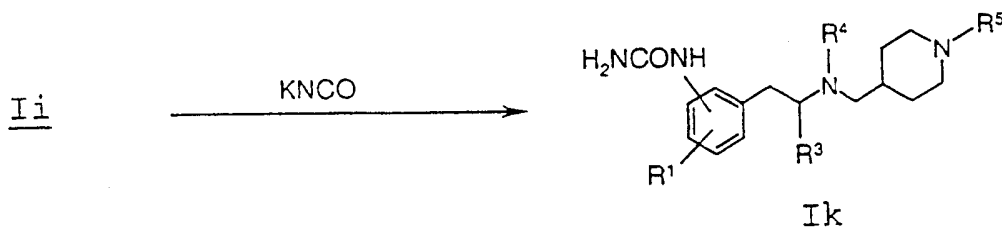
Cesta (a)



Cesta (b)



Cesta (c)



V cestě (a) se sloučenina obecného vzorce Ik připraví reakcí anilinové sloučeniny obecného vzorce Ii s karbamyl/thiokarbamyl halogenidem a za využití reakčních podmínek popsanych ve schématu F, cesta (b).

Alternativně v cestě (b) se sloučenina obecného vzorce Ik připraví reakcí anilinové sloučeniny obecného vzorce Ii s isokyanátem/isothiokyanátem a za využití reakčních podmínek popsanych ve schématu F, cestě (c).

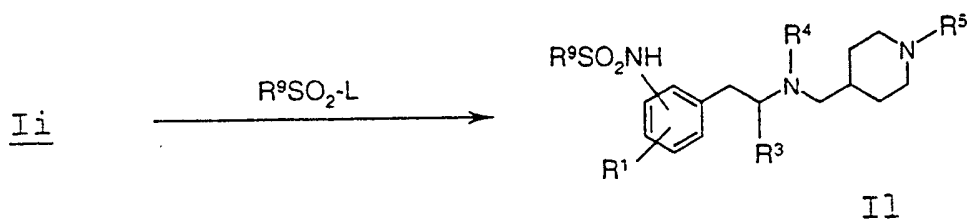
Alternativně v cestě (c) se sloučenina obecného vzorce Ik připraví reakcí anilinové sloučeniny obecného vzorce Ii s vodným roztokem kyanátové/thiokyanátové soli jako je kyanát/thiokyanát draselný a za použití reakčních podmínek popsanych ve schématu F, cestě (c).

Exemplární přípravy sloučenin obecného vzorce Ik využívající reakčních podmínek popsanych ve schématu M jsou uvedeny v příkladu 11.

Schéma N

Schéma N popisuje způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I, kde R^2 je $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^9$ kde R^6 je vodík. Tato

sloučenina je označena jako sloučenina obecného vzorce II.

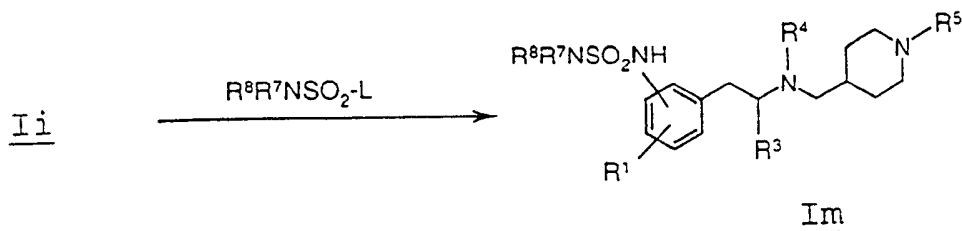


Sloučenina obecného vzorce II se může připravit reakcí anilinové sloučeniny Ii se sulfonačním činidlem R^9SO_2L kde L je odštěpující se skupina, zejména chlor a za využití reakčních podmínek popsaných ve schématu I, cestě (c).

Exemplární přípravy sloučenin obecného vzorce II využívající reakčních podmínek popsaných ve schématu N jsou uvedeny v příkladu 12.

Schéma O

Schéma O popisuje způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I, kde R^2 je $-NR^6SO_2NR^7R^8$ kde R^6 je vodík. Tato sloučenina je označena jako sloučenina obecného vzorce Im.

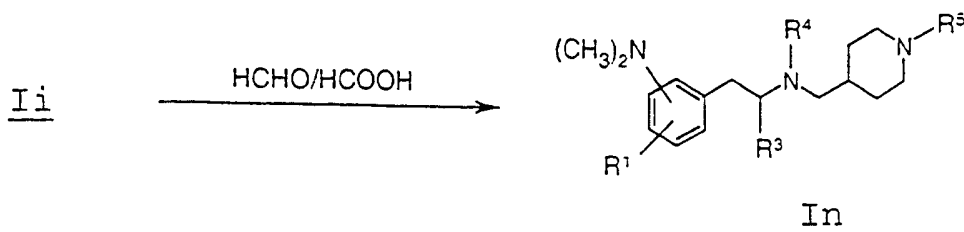


Sloučenina obecného vzorce Im se může připravit reakcí anilinové sloučeniny Ii se sulfonačním činidlem $R^8R^7NSO_2L$ kde L je odštěpující se skupina, zejména chlor a za využití reakčních podmínek popsaných ve schématu J.

Exemplární přípravy sloučenin obecného vzorce Im využívající reakčních podmínek popsanych ve schématu O jsou uvedeny v příkladu 13.

Schéma P

Schéma P popisuje způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I, kde R^2 je $-NR^7R^8$, kde R^7 a R^8 jsou vždy methyl. Tato sloučenina je označena jako sloučenina obecného vzorce In



Sloučenina obecného vzorce In se může připravit reakcí anilínové sloučeniny obecného vzorce Ii s kyselinou mravenčí a formaldehydem za podmínek reduktivní methylace, například při Eschweiler-Clarke-ových podmínkách. Reakce se provádí při teplotě okolo 50 až 120 °C.

Exemplární přípravy sloučenin obecného vzorce In využívající reakčních podmínek popsanych ve schématu P jsou uvedeny v příkladu 14.

Muskarinové receptory zprostředkovávají buněčná působení acetylcholinu v centrálním nervovém systému a periferních tkání inervovaných parasymptetickým nervovým systémem (Caufield, M.P. *Pharmacol. Ther.* 1993, 58, 319-379). Muskarinové receptory hrají klíčovou roli při regulaci funkce hladkých svalů v nižším urogenitálním, gastrointestinálním a respiračním traktu (Eglen, R.M. a kol. *Pharmacol. Rev.*, 1996,

48, 531-565). Proto antagonisté muskarinového receptoru, jak jsou popsány v předkládaném vynálezu, jsou užitečné pro léčbu stavů, které mohou být zlepšeny blokováním muskarinových receptorů. Takové stavy zahrnují nemoci a choroby spojené se změnou motility a/nebo tonu hladkých svalů, gastrointestinálního traktu, genitourinárního traktu a respiračního traktu.

Choroby gastrointestinálního traktu, které mohou být léčeny sloučeninami podle vynálezu zahrnují iritabilní střevní syndrom, divertikulární chorobu, achalazii, choroby gastrointestinální hypermotility a průjem; choroby genitourinárního traktu, které lze léčit sloučeninami podle vynálezu zahrnují hyperaktivní močový měchýř (a jeho symptomy, jako je naléhání, frekvence a inkontinence) a stresová inkontinence; choroby respiračního traktu léčitelné těmito sloučeninami zahrnují chronickou obstruktivní pulmonární nemoc, astma a pulmonární fibrózu.

Dále, vzhledem k tomu, že muskarinové receptory v srdci hrají klíčovou úlohu při regulaci sinusového rytmu, očekává se, že sloučeniny podle vynálezu budou užitečné při léčbě různých forem bradyarytmií, včetně bradykardie. Jelikož muskarinové receptory hrají důležitou úlohu ve zprostředkování synaptických přenosů v centrálním nervovém systému, očekává se, že sloučeniny podle vynálezu budou užitečné při léčbě chorob nervového systému, včetně Parkinsonovy choroby, Alzheimerovy choroby a pohybových nemocí. Konečně sloučeniny podle vynálezu budou užitečné při anestézii, například jako pre-anestetická medikace a v oftalmologii k produkci mydriázy a cykloplegie.

Testování

Sloučeniny podle vynálezu jsou antagonisty muskarinového receptoru. Afinita testovaných sloučenin k

muskarinovému receptoru se stanoví *in vitro* zkouškou vazby na receptor, která využívá buněčné membrány připravené z vaječnickových buněk čínských křečků, exprimujících rekombinantní lidské muskarinové receptory (m_1 - m_5) a je podrobně popsána v příkladu 16.

Muskarinové antagonistické vlastnosti testovaných sloučenin se mohou stanovit *in vivo* zkouškou stanovením inhibiční aktivity proti kontrakcím močového měchýře zprostředkovaných muskarinovým receptorem a slinění u anestetizovaných krys, jak je popsáno podrobněji v příkladu 17.

Muskarinové antagonistické vlastnosti testovaných sloučenin se mohou stanovit *in vivo* zkouškou stanovením inhibiční aktivity proti kontrakcím močového měchýře zprostředkovaných muskarinovým receptorem a slinění u anestetizovaných psů, jak je popsáno podrobněji v příkladu 18.

Podávání a farmaceutické kompozice

Vynález zahrnuje farmaceutické kompozice obsahující sloučeninu tohoto vynálezu nebo její farmaceuticky akceptovatelnou sůl nebo krystalickou formu společně s jedním nebo více farmaceuticky akceptovatelnými nosiči a případně jinými terapeutickými a/nebo profylaktickými složkami.

Obecně sloučeniny tohoto vynálezu budou podávány v terapeuticky účinném množství jakýmkoli z akceptovaných způsobů podávání pro prostředky, které slouží podobným využitím. Vhodná dávková rozmezí jsou 1 až 500 mg denně, výhodně 1 až 100 mg denně a nejvýhodněji 1 až 30 mg denně v závislosti na početných faktorech, jako je závažnost onemocnění, které má být léčeno, věk a relativní zdraví subjektu, potence použité sloučeniny, postup a forma

podávání, indikace, vůči které je podávání nasměrováno a preference a zkušenost praktického lékaře. Člověk běžně zběhlý v léčení takovýchto nemocí bude schopen bez nežádoucí experimentace a při spolehnutí na osobní znalosti a popisu této přihlášky vynálezu, zjistit terapeuticky účinné množství sloučeniny tohoto vynálezu pro danou nemoc.

Obecně sloučeniny tohoto vynálezu budou podávány ve formě farmaceutických formulací včetně těch, které jsou vhodné pro orální (včetně bukalních a sublinguálních), rektální, nasální, topické, pulmonární, vaginální nebo parenterální (včetně intramuskulární, intraarteriální, intratekální, subkutánní a intravenózní) administrace nebo ve formě vhodné pro podávání inhalací nebo insuflací. Výhodný způsob podávání je orální, využívající běžný denní dávkový režim, který může být nastaven podle stupně ovlivnění.

Sloučeniny tohoto vynálezu spolu s konvenčním adjuvantem, nosičem nebo ředidlem, mohou být uloženy do formy farmaceutických kompozic a jednotkových dávek. Farmaceutické kompozice a jednotkové dávkové formy mohou zahrnovat konvenční složky v konvenčních podílech s nebo bez dalších aktivních sloučenin nebo principů a jednotkové dávkové formy mohou obsahovat jakékoli účinné množství účinné složky úměrné s požadovaným denním dávkovacím rozmezím, které má být využito.

Farmaceutická kompozice může být využita jako tuhá látka, tak jako jsou tablety nebo plněné tobolky, polotuhé látky, prášky, formulace trvalého uvolňování nebo kapaliny jako jsou roztoky, suspenze, emulze, elixíry nebo plněné tobolky pro orální použití, nebo ve formě čípků pro rektální nebo vaginální podávání, nebo ve formě sterilních injektovatelných roztoků pro parenterální použití. Formulace obsahující jeden (1) mg aktivní složky nebo šířeji 0,01 až sto (100) mg na tabletu jsou v soulase s tím vhodnými

reprezentativními jednotkovými dávkovými formami.

Sloučeniny tohoto vynálezu mohou být formulovány rozmanitě pro orální podávání dávkových forem. Farmaceutické kompozice a dávkové formy mohou zahrnovat sloučeniny tohoto vynálezu nebo farmaceuticky akceptovatelnou sůl jako aktivní složku. Farmaceuticky akceptovatelné nosiče mohou být buď tuhé nebo kapalné. Tuhé přípravky zahrnují prášky, tablety, pilulky, tobolky, oplatky a čípky a dispergovatelné granule. Tuhý nosič může být jedna nebo více látek, které také mohou působit jako ředidla, ochucovadla, solubilizéry, lubrikanty, suspenzní prostředky, vazné látky, ochranné a konzervační látky, tabletové dezintegrační prostředky nebo zapouzdřovací materiál. V prášcích je nosičem jemně rozmělněná tuhá látka, která je směsí s jemně rozmělněnou účinnou složkou. V tabletách je aktivní složka smíchána s nosičem, majícím nutnou vazební kapacitu ve vhodných podílech a je upravena do požadovaného tvaru a rozměru.

Prášky a tablety výhodně obsahují od 1 do asi 70 % účinné sloučeniny. Vhodné nosiče jsou uhličitán hořečnatý, stearan hořečnatý, talek, cukr, laktóza, pektin, dextrin, škrob, želatina, tragatan, methylcelulóza, sodná karboxymethylcelulóza, nízkotající vosk, kakaové máslo a podobně. Výraz "přípravek" je určen k zahrnutí formulace účinné sloučeniny se zapouzdřovacím materiálem jako nosičem vytvářejícím tobolku, ve které aktivní složka, s nebo bez nosiče, je obklopena nosičem, který je ve spojení s ní. Podobně oplatky a pastilky jsou také zahrnuty. Tablety, prášky, tobolky, pilulky, oplatky a pastilky mohou být jako tuhé formy vhodné pro orální podávání.

Jiné formy vhodné pro orální podávání zahrnují kapalné přípravky zahrnující emulze sirupy, elixíry, vodné roztoky, vodné suspenze nebo přípravky v tuhé formě, které jsou určeny, aby se přeměnily krátce před použitím na kapalné

přípravky. Emulze mohou být připraveny v roztocích ve vodných propylenglykolových roztocích nebo mohou obsahovat emulgační prostředky jako je lecitin, sorbitan monooleát nebo akácie. Vodné roztoky mohou být připraveny rozpuštěním aktivní složky ve vodě a přidáním vhodných barviv, příchutí, stabilizačních a zahušťovacích prostředků. Vodné suspenze mohou být připraveny dispergací jemně rozptýlené aktivní složky ve vodě s viskózním materiálem, jako jsou přírodní nebo syntetické pryskyřice, gumy, methylcelulóza, sodná karboxymethylcelulóza a jiné dobře známé suspenzní prostředky.

Tuhé přípravky zahrnují roztoky, suspenze a emulze a mohou obsahovat navíc k aktivní složce barviva, příchutě, stabilizátory, pufry, umělá a přírodní sladidla, disperganty, zahušťovače, solubilizační prostředky a podobně.

Sloučeniny tohoto vynálezu mohou být formulovány pro parenterální podávání (například injekcí, například jednorázová injekce nebo kontinuální infuze) a mohou být přítomny v jednotkové dávkovací formě v ampulích, předplněných injekčních stříkačkách, maloobjemových infuzích nebo v multidávkových objemech s přidanou konzervační látkou.

Kompozice mohou mít formu suspenzí, roztoků nebo emulzí v olejových nebo vodných vehikulech, například roztoky ve vodném polyethylenglykolu. Příklady olejových nebo nevodných nosičů ředidel, rozpouštědel nebo vehikulů zahrnují propylenglykol, polyethylenglykol, rostlinné oleje (například olivový olej) a injektovatelné organické estery (například ethyloleát) a mohou obsahovat formulační prostředky jako jsou konzervační, smáčecí nebo suspenzní, stabilizační a/nebo disperzní prostředky. Alternativně aktivní složka může být v práškové formě, získané aseptickou izolací sterilní tuhé látky nebo lyofilizací z roztoku pro konstituci před použitím s vhodným vehikulem, například sterilní vodou.

Sloučeniny tohoto vynálezu mohou být formulovány pro topické podávání do epidermis, jako masti, krémy nebo kapaliny nebo jako transdermální náplasti. Masti a krémy mohou být například formulovány s vodnou nebo olejovou bází s přídavkem vhodného zahušťovacího a/nebo gelujícího přípravku. Omyvadla mohou být formulována s olejovou nebo vodnou bází a budou obecně také obsahovat jeden nebo více emulgačních prostředků, stabilizačních prostředků, disperzních prostředků, suspenzních prostředků, zahušťovacích prostředků nebo barvicích prostředků. Formulace vhodné pro topické podávání do úst zahrnují pastilky obsahující aktivní prostředky v ochuceném základu, obvykle sacharóze a akácii nebo tragakantu, pastilky obsahující aktivní složku v inertním základu jako je želatina a glycerin nebo sacharóza a akácie, a ústní vody obsahující aktivní složku ve vhodném kapalném nosiči.

Sloučeniny tohoto vynálezu mohou být formulovány pro podávání jako čípky. Nízkotající vosk jako je směs glyceridů mastných kyselin nebo kakaové máslo, se nejdříve roztaví a aktivní složka se disperguje homogenně, například mícháním. Roztavená homogenní směs se pak nalije do forem o vhodném rozměru, nechá se ochladit a ztuhnout.

Sloučeniny předloženého vynálezu mohou být formulovány pro vaginální podávání. Pesary, tampony, krémy, gely, pasty, pěny nebo postřiky obsahující navíc k aktivní složce takové nosiče, které jsou známy jako vhodné v dosavadním stavu techniky.

Sloučeniny předloženého vynálezu mohou být formulovány pro nosální podávání. Roztoky nebo suspenze jsou aplikovány přímo do nosní dutiny konvenčními prostředky, například kapátkem, pipetou nebo sprejem. Formulace mohou být vytvořeny v jednotlivé nebo multidávkové formě. V tomto druhém případě může být získáno kapátko nebo pipeta k pacientovu podávání

vhodného předem stanoveného objemu roztoku nebo suspenze. V případě spreje toho může být dosaženo například prostředkem odměřování rozprašovacím čerpadlem.

Sloučeniny tohoto vynálezu mohou být formulovány pro aerosolové podávání, zejména do respiračního traktu a včetně intranasálního podávání. Sloučenina bude mít obecně malý rozměr částic například řádu 5 mikrometrů nebo méně. Takováto velikost částic může být získána prostředky známými v dosavadním stavu techniky, například mikronizací. Aktivní složka je opatřena v tlakovaném obalu s vhodným propelentem jako je chlorfluoruhlovodík (CFC), například dichlordifluormethan, trichlorfluormethan nebo dichlortetrafluorethan, oxid uhličitý nebo jiný vhodný plyn. Aerosol může případně také obsahovat povrchově aktivní látku jako je lecitin. Dávka léku může být řízena odměřovacím ventilem.

Alternativně aktivní složky mohou být vytvořeny ve formě suchého prášku, například práškové směsi sloučeniny ve vhodném práškovém základu jako je laktóza, škrob, deriváty škrobu jako je hydroxypropylmethylcelulóza a polyvinylpyrrolidin (PVP). Práškový nosič bude tvořit gel v nosní dutině. Prášková kompozice může být dávkována v jednotkové dávkovací formě, například v tobolkách nebo patronách z například želatinových nebo bublinkových obalů, z kterých může být prášek podáván pomocí inhalátoru.

Když je třeba, formulace mohou být připraveny se střevními povlaky adaptovanými pro zadržované podávání nebo podávání s řízeným uvolňováním aktivní složky.

Farmaceutické přípravky jsou výhodně v jednotkových dávkovacích formách. V takové formě je přípravek podrozdělen do jednotkových dávek obsahujících příslušná množství aktivní složky. Jednotková dávková forma může být balíček obsahující

oddělené množství přípravku, jako jsou balené tablety, kapsle a prášky v lahvičkách nebo ampulích. Také může být jednotková dávkovací forma tobolka, tableta, oplatka nebo pastilka jako taková nebo může to být vhodný počet jakékoliv z těchto dávkovacích forem v balené formě.

Jiné vhodné farmaceutické nosiče a jejich formulace jsou popsány v Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 1995, vydané E.W.Martinem, Mack Publishing Company, 19. vydání, Easton, Pennsylvania. Reprezentativní farmaceutické formulace obsahující sloučeninu předloženého vynálezu jsou popsány v příkladu 15.

Příklady provedení vynálezu

Následující přípravy a příklady jsou uvedeny pouze pro ilustraci předkládaného vynálezu a v žádném případě neomezují rozsah vynálezu

Příprava 1

Příprava sloučeniny obecného vzorce 7, jak je popsána ve schématu A

A. 5-(2-Methylallyl)-2,3-dihydrobenzofuran

Roztok 5-brom-2,3-dihydrobenzofuranu (50 g, 0,251 mol) a 1,2-dibromethanu (2,2 ml) v tetrahydrofuranu (250 ml) se přidá po kapkách během 45 minut k míchané suspenzi hořčíkových hoblinek (7,5 g, 0,31 g-atom) v tetrahydrofuranu (50 ml). Během přidávání se reakční teplota udržuje na 30 °C. Roztok se ochladí v ledové lázni a najednou se přidá 3-brom-2-methylpropen. Směs se míchá přes noc, reakční směs se ochladí studenou 2% kyselinou chlorovodíkovou a směs se

extrahuje etherem. Odpařením rozpouštědla se získá 5-(2-methylallyl)-2,3-dihydrobenzofuran jako olej (43,4 g, 99 %). M^+ 174.

B. 1-(2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl)propan-2-on

Roztok 5-(2-methylallyl)-2,3-dihydrobenzofuranu (58 g, 0,333 mol) a pyridinu (27 ml) v methylenchloridu (450 ml) a methanolu (150 ml) se ochladí ve směsi suchý led/aceton a po dobu 1 hodiny se prohání směsí proud ozonu. Potom se přidá thiomčovina (18 g, 0,24 mol) a směs se ohřeje na teplotu místnosti. Vzniklá sraženina se odfiltruje a matečný louh se odpaří a získá se olej, který se oddestiluje za sníženého tlaku a získá se 1-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)propan-2-on (32 g, 54 %), teplota tání 110 °C.

Příprava 2

Příprava sloučeniny obecného vzorce 4 jak je popsána v reakčním schématu A

Sloučenina obecného vzorce 4 se připraví za použití postupů které popsal Nichols a kol. *J. Med. Chem.* 1973, 16, 480-483; *J. Med. Chem.* 1986, 29, 2009-2015; a *J. Med. Chem.* 1991, 34, 1662-1668.

A. (S,S)-N-[2-(2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl]-1-fenylethylaminhydrochlorid

(S)-(-)-1-Fenylethylamin (17,5 ml, 0,136 mol) se přidá k míchanému roztoku 1-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)propan-2-onu (32 g, 0,18 mol) v benzenu (300 ml) a směs se zahřívá při zpětném toku 4 hodiny za oddělování vody. Roztok se odpaří na olej a vzniklý imin se rozpustí v ethanolu (300 ml). Přidá se aktivovaný Raney nikl jako katalyzátor (6 g) a směs se hydrogenuje při 0,35 MPa po dobu 24 hodin.

Katalyzátor se odfiltruje a roztok se okyselí 1,0 M chlorovodíkem v etheru. Sůl se odfiltruje a suší a získá se hydrochlorid (S,S)-N-[2-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl]-1-fenylethylaminu (26 g), teploty tání 151 °C.

B. (S,S)-N-[2-(2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl]-N-ethyl-(1-fenylethyl)amin

Triacetoxyborohydrid sodný (26 g, 0,123 mol) se přidá k suspenzi hydrochloridu (S,S)-N-[2-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl]-1-fenylethylaminu (26 g, 0,08 mol) v dichlorethanu (300 ml) a triethylaminu (11,5 ml). Směs se míchá 5 minut, přidá se acetaldehyd (4,8 ml, 0,086 mol) a směs se míchá další 2 hodiny. Přidá se vodný 5% uhličitán sodný (400 ml) a směs se extrahuje methylenchloridem. Odpařením rozpouštědla se získá (S,S)-N-[2-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl]-N-ethyl-(1-fenylethyl)amin jako olej (23 g, 91 %), M^+ 309.

C. (S)-N-[2-(2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl]-ethylamin

Směs (S,S)-N-[2-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl]-N-ethyl-(1-fenylethyl)aminu (23 g, 0,074 mol) a formiátu amonného (30 g, 0,48 mol) a 10% palladia na uhlíku (3,7 g) v ethanolu (300 ml) se zahřívá při zpětném toku 2 hodiny. Směs se odfiltruje a rozpouštědlo se odpaří a zbytek se rozdělí mezi 5% hydroxid sodný a ether. Odpařením organické fáze se získá (S)-N-[2-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl]ethylamin jako olej (14 g, 92 %), M^+ 205.

Příprava 3

Alternativní způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce 4 jak je popsán ve schématu A :

A. [2-(1-Methyl-2-(3-nitrofenyl)ethyl)ethylaminhydrochlorid

V dichlormethanu (50 ml) se smísí 1-(3-nitrofenyl)-propan-2-on (1,44 g, 8 mmol), ethylaminhydrochlorid (0,42 g, 8 mmol) a triethylamin (1,1 ml, 11 mmol). Směs se míchá pod dusíkem při teplotě místnosti po dobu 30 minut. Potom se přidá v jedné dávce triacetoxyborohydrid sodný (2,5 g, 11,7 mmol). Směs se míchá pod dusíkem 18 hodin. Přidá se další ethylaminhydrochlorid (0,4 g). Po dalších 18 hodinách se směs zředí etherem, promyje se 10% roztokem hydroxidu sodného (50 ml), suší se nad bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a získá se olej. Tento olej se převede do methanolu, okyselí se 1 M kyselinou chlorovodíkovou v etheru a sůl se vysráží dalším přidáním etheru. Vzniklá pevná látka se odfiltruje a suší a získá se hydrochlorid [2-(1-methyl-2-(3-nitrofenyl)ethyl)ethylaminu (1,4 g, 85 %), teploty tání 173 až 175 °C, M^+H 208.

B. [2-(4-Bromfenyl)-1-methylethyl]ethylaminhydrochlorid

Směs 1-(4-bromfenyl)propan-2-onu (5 g, 23,5 mmol), hydrochloridu ethylaminu (19 g, 0,23 mol) a kyanborohydridu sodného (2,22 g, 0,035 mol) v methanolu (100 ml) se míchá při 22 °C po dobu 16 hodin. Směs se koncentruje za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí mezi 1,0 N hydroxid sodný (25 ml) a ethylether (60 ml). Organická fáze se suší (bezvodý síran hořečnatý) a koncentruje se za sníženého tlaku. Olejovitá báze se konvertuje na hydrochloridovou sůl a rekrystalizuje se ze směsi ethanol/ethylether a získá se hydrochlorid [2-(4-bromfenyl)-1-methylethyl]ethylaminu (3,8 g, 58 %), teploty tání 175 až 176 °C.

C. Podobně, substitucí 1-(4-bromfenyl)propan-2-onu nebo 1-(3-nitrofenyl)propan-2-onu s jinými ketony a případně nahrazením ethylaminu jinými aminy a následným zpracováním podle postupu uvedeném shora v přípravě 3B se připraví

následující sloučeniny vzorce 4:

[2-(2-Fluorfenyl)-1-methylethylaminhydrochlorid,
teploty tání 146 °C;

(S)-[2-(4-Chlorfenyl)-1-methylethyl]propylamin-
hydrochlorid, teploty tání 184 až 185 °C;

(R)-[2-(3-Trifluormethylfenyl)-1-methylethyl]-
propylaminhydrochlorid, teploty tání 180 až 181 °C;

[2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-1-methylethyl]-
propylaminhydrochlorid, teploty tání 151 až 152 °C.

Příprava 4

Příprava sloučeniny obecného vzorce 13, jak je popsána ve
schématu B

A. 1-(terc.Butoxykarbonyl)piperidin-4-karboxylová kyselina

K roztoku piperidin-4-karboxylové kyseliny (10 g, 0,08 mol) v 3 N hydroxidu sodném (52 ml) vodě (48 ml) a dioxanu (100 ml) se přidá di-terc.butyldikarbonát (18,6 g, 0,085 mol) a oxid hořečnatý (3,4 g, 0,084 mol). Směs se míchá při teplotě místnosti 16 hodin. Směs se filtruje a filtrát se okyselí hydrogensířičitanem sodným a extrahuje se dichlormethanem. Organická vrstva se suší nad síranem hořečnatým a koncentruje se za sníženého tlaku a získá se 1-(terc.butoxykarbonyl)piperidin-4-karboxylová kyselina jako bílá pevná látka (17,7 g, 99 %).

B. 1-(terc.Butoxykarbonyl)piperidin-4-(N-methoxy-N-methyl)-karboxamid

K roztoku 1-(terc.butoxykarbonyl)piperidin-4-karboxylové kyseliny (17,7 g, 0,08 mol) v dichlormethanu (200 ml) se přidá hydrochlorid N,O-dimethylhydroxylaminu (9,2 g, 0,094 mol), diisopropylethylamin (12,17 g, 0,094 mol),

dicyklohexylkarbodiimid (16,2 g, 0,079 mol) a dimethylaminopyridin (4,8 g, 0,048 mol). Směs se míchá při teplotě místnosti 16 hodin. Nerozpustná pevná látka se odstraní filtrací a filtrát se koncentruje za sníženého tlaku a získá se zbytek, který se čistí mžikovou chromatografií na silikagelu eluováním s 40% ethylacetátem v hexanu a získá se 1-(terc.butoxykarbonyl)piperidin-4-(N-methoxy-N-methyl)-karboxamid jako olej (17,51 g, 82 %), M^+H 273.

C. 1-(terc.Butoxykarbonyl)piperidin-4-karboxaldehyd

K chladnému roztoku 1-(terc.butoxykarbonyl)piperidin-4-(N-methoxy-N-methyl)karboxamidu (7,0 g, 0,026 mol) v suchém tetrahydrofuranu (50 ml) se přidá po dávkách při 0 °C lithiumaluminiumhydrid (2,5 g, 0,066 mol). Reakční směs se míchá 30 minut a potom se přidá ethylether (100 ml) a dále 20% kyselina citronová (100 ml). Míchání pokračuje dalších 30 minut. Organická vrstva se oddělí a vodná vrstva se extrahuje ethyletherem. Spojené organické extrakty se promyjí nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, vodou, 10% kyselinou citronovou a vodou; suší se nad síranem sodným a koncentrují se za sníženého tlaku a získá se 1-(terc.butoxykarbonyl)-piperidin-4-karboxaldehyd jako olej (5,02 g, 92% výtěžek), M^+H = 213.

Příprava 5

Příprava sloučeniny obecného vzorce 17, jak je popsána ve schématu B

A. Ethylester 1-methansulfonylpiperidin-4-karboxylové kyseliny

Roztok methansulfonylchloridu (28 ml, 0,36 mol) v dichlormethanu (50 ml) se přidá po kapkách k roztoku ethylesteru piperidin-4-karboxylové kyseliny (50 g, 0,32

mmol) a triethylaminu (53 ml, 0,38 mol) v dichlormethanu (350 ml) při teplotě 0 °C. Reakční směs se míchá při teplotě 0 až 5 °C po dobu 3 hodin. Roztok se promyje 2 x 100 ml vody, suší se (bezvodý síran hořečnatý) a koncentruje se za sníženého tlaku. Pevný zbytek se trituruje se 100 ml ethyletheru, sebere se filtrací a sušením se získá ethylester 1-methansulfonylpiperidin-4-karboxylové kyseliny (68 g, 98 %), teploty tání 91 až 92 °C.

B. 1-Methansulfonylpiperidin-4-methanol

Roztok 1,0 M lithiualuminiumhydridu (200 ml, 0,2 mol) v tetrahydrofuranu se přidá po kapkách k roztoku ethylesteru 1-methansulfonylpiperidin-4-karboxylové kyseliny (68 g, 0,29 mol) v tetrahydrofuranu (500 ml) při teplotě okolo + 5 °C. Reakční směs se míchá při teplotě 5 až 10 °C po dobu 15 minut. Po kapkách se přidá voda (10 ml) a směs se filtruje. Filtrát se koncentruje za sníženého tlaku a trituruje se s 50% ethyletherem v hexanu (100 ml). Vzniklá bílá pevná látka se sebere a sušením se získá 1-methansulfonylpiperidin-4-methanol (46 g, 82 %), teploty tání 96 až 97 °C.

C. Methansulfonylpiperidin-4-karboxaldehyd

Roztok dimethylsulfoxidu (39 ml, 0,55 mol) v dichlormethanu (300 ml) se přidá pomalu při -60 °C k roztoku oxalylchloridu (22,7 ml, 0,24 mol) v dichlormethanu. Po 10 minutách se pomalu přidá roztok 1-methansulfonylpiperidin-4-methanolu (46 g, 0,238 mol) v dichlormethanu (500 ml). Po 30 minutách se přidá při -60 °C triethylamin (167 ml). Směs se koncentruje za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí mezi ethylacetát (1,2 litru) a vodu (200 ml). Organická vrstva se suší (bezvodý síran hořečnatý) a koncentruje se za sníženého tlaku. Zbytek se rekrystalizuje ze směsi ethylacetát/hexan a získá se 1-methansulfonylpiperidin-4-karboxaldehyd (34 g), teploty tání 97 °C.

D. Podobně, náhradou methansulfonylchloridu jinými chloridy a podle postupu popsaném shora v přípravě 5A se připraví následující sloučeniny vzorce 17:

1-(Morfolino-4-karbonyl)piperidin-4-karboxaldehyd.
teplota tání 78 až 79 °C; a

1-(Cyklohexankarbonyl)piperidin-4-karboxaldehyd. M^+
223.

Příklad 1

Příprava sloučenin obecného vzorce Ia, jak je popsáno ve schématu C

Cesta (a)

1A. Hemihydrát dihydrochloridu N-[2-(4-methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-(piperidin-4-ylmethyl)aminu

Směs hydrochloridu N-[2-(4-methoxyfenyl)-1-methylethyl]aminu (2,0 g, 8,71 mol) a uhličitanu sodného (3,2 g, 30 mol) v toluenu (75 ml) a vody (50 ml) se přidá po kapkách k roztoku 1-benzyloxykarbonylpiperidin-4-karbonylchloridu (2,67 g, 9,5 mmol) v toluenu (25 ml). Reakční směs se míchá při 22 °C po dobu 16 hodin. Směs se zředí ethylacetátem (100 ml), organická fáze se suší (bezvodý síran hořečnatý) a koncentruje se za sníženého tlaku. Zbytek se zpracuje mžikovou chromatografií na silikagelu eluováním 30% ethylacetátem v hexanu. Získá se N-[2-(4-methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(benzyloxykarbonyl)piperidin-4-ylkarbonyl]amin jako olej (3.5 g, 95 %); M^+H 439.

Směs N-[2-(4-methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(benzyloxykarbonyl)piperidin-4-ylkarbonyl]aminu (3,5 g, 8,3 mmol) a 10% palladia na uhlíku (0,7 g) v ethanolu (40 ml) se

hydrogenuje při 22 °C a 0,35 MPa po dobu 2,5 hodin. Katalyzátor se odfiltruje a filtrát se koncentruje za sníženého tlaku a získá se N-[2-(4-methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-(piperidin-4-ylkarbonyl)amin jako sirup (2,11 g, 84 %), M^+H 305.

Roztok lithiualuminiumhydridu (30 mmol) v tetrahydrofuranu (120 ml) se zahřívá při zpětném toku. Potom se přidá po kapkách roztok N-[2-(4-methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-(piperidin-4-ylkarbonyl)aminu (7,8 g, 25,6 mmol) v tetrahydrofuranu (40 ml). Po 30 minutách se přidá při 22 °C přebytek vody. Směs se filtruje a filtrát se koncentruje za sníženého tlaku a získá se N-[2-(4-methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-(piperidin-4-ylmethyl)amin, který se izoluje jako hydrochloridová sůl z acetonitrilu (7,0 g, 75 %), teploty tání 144 až 146 °C, M^+H 405.

Podobně, náhradou hydrochloridu N-[2-(4-methoxyfenyl)-1-methylethyl]ethylaminu s hydrochloridem (S)-N-[2-(4-methoxyfenyl)-1-methylethyl]ethylaminu a podle postupu popsaném shora v příkladu 1A se získá (S)-N-[2-(4-methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-(piperidin-4-ylmethyl)amin, M^+H 291.

Cesta (b)

1C. (S)-N-[2-(2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl]-N-ethyl(piperidin-4-ylmethyl)amin

K roztoku (S)-N-[2-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl]aminu (2,38 g, 11,6 mmol) a 1-(terc.butoxykarbonyl)piperidin-4-karboxaldehydu (2,47 g, 11,6 mmol) v dichlorethanu (20 ml) se přidá triacetoxyborohydrid sodný (3,67 g, 17,4 mmol). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 16 hodin. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí mezi dichlormethan a nasycený

roztoky hydrogenuhlčitanu sodného. Organická vrstva se promyje vodou, suší se nad uhličitánem draselným a koncentruje se za sníženého tlaku a získá se zbytek, který se čistí mžikovou chromatografií na silikagelu za použití 30% ethylacetátu v hexanu. Příslušné frakce se spojí a koncentrací se získá (S)-N-[2-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(terc.butoxykarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin jako olej (3,78 g, 82 %), M^+H 403.

K (S)-N-[2-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(terc.butoxykarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminu (3,78 g, 9,4 mmol) se přidá 20% kyselina trifluoroctová (50 ml) v dichlormethanu. Roztok se míchá při teplotě místnosti po dobu 4 hodin. Roztok se koncentruje za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí mezi dichlormethan a 1 N hydroxid sodný. Organická vrstva se promyje vodou, suší se nad uhličitánem draselným a koncentruje se a získá se (S)-N-[2-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl]-N-ethyl-(piperidin-4-ylmethyl)amin jako olej (2,42 , 85 %), M^+H 303.

Příklad 2

Alternativní postup přípravy sloučeniny obecného vzorce Ia jak je popsáno ve schématu D

2A. N-[2-(4-Methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-propyl-[1-(terc.-butoxykarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin

Roztok kyanborohydridu sodného (1,07 g, 17 mmol), 4-aminomethyl-1-(terc.butoxykarbonyl)piperidinu (3,0 g, 14,3 mol) a 1-(4-methoxyfenyl)propan-2-onu (2,35 g, 14,31 mmol) v methanolu (50 ml) se míchá při 22 °C po dobu 17 hodin. Směs se koncentruje za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí mezi ethylacetát a vodu. Sušená (bezvodý síran hořečnatý) organická fáze se koncentruje za sníženého tlaku a získá se N-[2-(4-methoxyfenyl)-1-methylethyl]-[1-(terc.butoxy-

karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin jako olej (4,28 g, 82 %); hydrochlorid, teplota tání 198 až 199 °C (methanol/ethylether), M^+H 391.

Směs N-[2-(4-methoxyfenyl)-1-methylethyl]-[1-(terc.butoxykarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminu (0,87 g, 2,4 mmol), propionaldehydu (0,2 ml, 2,5 mmol) a triacetoxyborohydridu sodného (0,763 g, 3,6 mmol) v 1,2-dichlorethanu (25 ml) se míchá při 22 °C po dobu 16 hodin. Směs se koncentruje za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí mezi 100 ml ethyletheru a 25 ml 10% vodného uhličitanu sodného. Suchá (bezvodý síran hořečnatý) a koncentrovaná organická fáze se podrobí mžikové chromatografii na silikagelu 230-240 mesh, eluování s 10% ethylacetátem v hexanu. Frakce produktu se koncentrují za sníženého tlaku a získá se N-[2-(4-methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-propyl-(1-terc.butoxykarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin jako sirup (0,93 g, 95 %), M^+H 405.

2B. Podobně, substitucí propionaldehydu s aldehydem a následujícím postupem jak je popsáno shora v příkladu 2A se připraví N-[2-(4-methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(terc.butoxykarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin.

Příklad 3

Příprava sloučenin obecného vzorce Ib jak je popsáno ve schématu E

Cesta (a)

3A. N-[2-(4-Fluorfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(cyklohexankarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin dibenzoyl-L-tartarát-hemihydrát

Směs N-[2-(4-fluorfenyl)-1-methylethyl]ethylaminu (0,5 g, 2,76 mmol), 1-(cyklohexankarbonyl)piperidin-4-karboxalde-

19.09.00

hydu (0,616 g, 2,76 mmol a triaceoxyborohydridu sodného (0,88 g, 4,15 mmol) v 1,2-dichlorethanu (20 ml) se míchá 16 hodin. Roztok se koncentruje za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí mezi 1,0 N hydroxid sodný (20 ml) a ethylacetát (50 ml). Organická fáze se suší (bezvodý síran hořečnatý) a koncentruje se za sníženého tlaku. Produkt se získá jako dibenzoyl-L-tartarátová sůl z ethyletheru a získá se N-[2-(4-fluorfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(cyklohexankarbonyl)-piperidin-4-ylmethyl]amin dibenzoyl-L-tartaráthemihydrát (1,9 g, 92 %), teploty tání 121 až 123 °C.

3B. Podobně, náhradou N-[2-(4-fluorfenyl)-1-methylethyl]-ethylaminu ostatními sloučeninami obecného vzorce 4, případně substitucí 1-(cyklohexankarbonyl)piperidin-4-karboxaldehydu s ostatními sloučeninami obecného vzorce 23 a následujícím zpracováním postupy jak je popsáno v příkladu 3A se připraví následující sloučeniny obecného vzorce Ib:

N-[2-(3-Fenoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(cyklohexankarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid, M^+H 463;

N-[2-(Methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-butyl-[1-(cyklohexankarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid, M^+H 429;

N-[2-(3,4-Dichlorfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(cyklohexankarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin dibenzoyl-L-tartaráthemihydrát, M^+H 439;

N-[2-(3-Chlorfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(cyklohexankarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin dibenzoyl-L-tartaráthemihydrát, M^+H 405;

N-[2-(4-Trifluormethylfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(cyklohexankarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin dibenzoyl-L-tartaráthemihydrát, M^+H 439;

N-[2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(cyklohexankarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid, M^+H 429;

19.09.00

N-[2-(4-Methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin dibenzoyl-L-tartaráthemihydrát, M^+H 404;

N-{2-[4-(2,2,2-Trifluorethoxy)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(cyklohexankarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin dibenzoyl-L-tartaráthemihydrát, M^+H 483;

N-{2-[4-(2,2,2-Trifluorethoxy)fenyl]-1-methylethyl}-N-ethyl-[1-(cyklohexankarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin dibenzoyl-L-tartaráthemihydrát, M^+H 483;

N-[2-(4-Fenoxifenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(cyklohexankarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin dibenzoyl-L-tartaráthemihydrát, M^+H 463;

N-[2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid, M^+H 432;

N-[2-(3-Trifluormethylfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid, M^+H 442;

N-[2-(3-Chlorfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid, M^+H 408;

N-[2-(3-Chlorfenyl)-1-methylethyl]-N-cyklopropylmethyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid, M^+H 434;

N-[2-(3-Nitrofenyl)-1-methylethyl]-N-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid, M^+H 419;

N-[2-(3-Aminofenyl)-1-methylethyl]-N-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amindihydrochlorid, M^+H 403;

N-[2-(3-Trifluormethylfenyl)-1-methylethyl]-N-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid, M^+H 456;

N-[2-(2,3-Dihydrobenzofuran-6-yl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid, M^+H 416;

N-[2-(2,3-Dihydrobenzofuran-6-yl)-1-methylethyl]-N-

19.09.00

-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid, M^+H 430;

N-[2-(2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid, M^+H 416;

(S)-N-[2-(2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid, $[\alpha]_D^{25} +15^\circ$ (c 1,0 $CHCl_3$) M^+H 416;

N-[2-(2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl]-N-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid, M^+H 429;

N-[2-(3-Oxo-4H-benzo[1,4]oxazin-6-yl)-1-methylethyl]-N-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid, M^+H 459;

N-[2-(4-Nitrofenyl)-1-methylethyl]-N-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin, M^+H 433;

(S)-N-[2-(3-Nitrofenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid, M^+H 419;

N-[2-(3,3-Dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-6-yl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid, teploty tání 203 až 204 °C; a

(S)-N-[2-(2,2-Dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid, M^+H 444.

Cesta (b)

3C. N-[2-(4-Methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(cyklohexankarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin di-p-toluyL-L-tartaráhydrát

Roztok N-[2-(4-methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(terc.butyloxykarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminu (0,28 g, 0,72 mmol) v kyselině trifluorooctové (5 ml) se koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se smíchá s 10% vodným uhličitánem sodným (15 ml), toluenem (10 ml) a cyklohexankarbonylchloridem

(0,134 ml, 1,0 mmol). Směs reaguje při 22 °C po dobu 15 hodin a extrahuje se s ethylacetátem (25 ml). Organická fáze se suší (bezvodý síran hořečnatý) a koncentruje se za sníženého tlaku. Produkt se izoluje jako di-p-toluyll-L-tartarátová sůl a získá se N-[2-(4-methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(cyklohexankarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin di-p-toluyll-L-tartaráthydrát (0,29 g, 51 %), teploty tání 119 až 120 °C, M⁺H 401.

3D. (S)-N-[2-(4-Methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(cyklohexankarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid

Ke směsi (S)-N-[2-(4-methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-(piperidin-4-ylmethyl)aminu (1,54 g, 5,3 mmol) a uhličitanu sodného (1,6 g, 15 mmol) v toluenu (50 ml) a vody (30 ml) se přidá cyklohexankarbonylchlorid (0,74 ml, 5,5 mmol). Po 16 hodinách se reakční směs extrahuje ethylacetátem (100 ml), organická fáze se suší (bezvodý síran hořečnatý) a koncentruje se za sníženého tlaku. Produkt se izoluje jako hydrochloridová sůl ze směsi ethylacetát/ethylether a získá se (S)-N-[2-(4-methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(cyklohexankarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid (1,25 g, 54 %), teploty tání 159 až 160 °C.

3E. Podobně, náhradou (S)-N-[2-(4-methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-(piperidin-4-ylmethyl)aminu s jinými sloučeninami obecného vzorce Ia, případně náhradou cyklohexankarbonylchloridu s jinými karbonylchloridy a následujícími postupy popsányi shora v příkladu 3D se připraví následující sloučeniny obecného vzorce Ib:

N-[2-(4-Methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-(1-iso-butyryl)piperidin-4-ylmethyl)amin dibenzoyl-L-tartaráthydrát, teploty tání 119 až 120 °C (ethylether);

N-[2-(4-Methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(cyklopentankarbonyl)piperidin-4-ylmethyl)amin dibenzoyl-L-

19.09.00

-tartaráthemihydrát, teploty tání 121 až 123 °C (ethylether);

N-[2-(4-Methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(tetrahydropyran-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin dibenzoyl-L-tartaráthemihydrát, teploty tání 116 až 118 °C (ethylether);

N-[2-(4-Methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-(1-(acetylpiperidin-4-ylmethyl)amin dibenzoyl-L-tartaráthemihydrát, teploty tání 114 až 115 °C (ethylether);

N-[2-(4-Methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(difenylmethylkarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin dibenzoyl-L-tartaráthydrát, M^+H 485;

N-[2-(3-Trifluormethylfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(cyklohexankarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin dibenzoyl-L-tartaráthydrát, M^+H 439;

N-[2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(tetrahydropyran-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid, M^+H 431;

N-[2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(tetrahydropyran-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin dibenzoyl-L-tartaráthydrát, M^+H 431;

N-[2-(3-Trifluormethylfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(tetrahydropyran-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid, M^+H 441;

N-[2-(3-Chlorfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(tetrahydropyran-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid, M^+H 407;

N-[2-(2,3-Dihydrobenzofuran-6-yl)-1-methylethyl]-N-cyklopropylmethyl-[1-(tetrahydropyran-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid, M^+H 442;

N-[2-(4-Nitrofenyl)-1-methylethyl]-N-propyl-[1-(terc.-butoxykarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid, M^+H 420;

N-[2-(4-Nitrofenyl)-1-methylethyl]-N-propyl-[1-(piperidin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid, M^+H 431;

N-[2-(4-Nitrofenyl)-1-methylethyl]-N-propyl-[1-(1-trifluoracetylpyridin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin dihydrochlorid, M^+H 527;

19.09.00

N-[2-(2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(2-hydroxy-1-fenylkarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminotrifluoracetát, M^+H 451;

N-{2-[3-(4-terc. Butylfenylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(4-methansulfonylfenylkarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid, M^+H 632;

N-{2-[3-(4-terc. Butylfenylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(furan-2-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminotrifluoracetát, M^+H 544;

N-{2-[3-(4-terc. Butylfenylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(ethoxydikarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminotrifluoracetát, M^+H 550;

N-{2-[3-(4-terc. Butylfenylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(pyridin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminotrifluoracetát, M^+H 555;

N-{2-[3-(4-terc. Butylfenylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(terc. butylkarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminotrifluoracetát, M^+H 534;

N-{2-[3-(4-terc. Butylfenylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(cyklohexylkarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminotrifluoracetát, M^+H 560;

N-{2-[3-(4-terc. Butylfenylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(pyridin-3-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminotrifluoracetát, M^+H 555;

N-{2-[3-(4-terc. Butylfenylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(acetylpiperidin-4-ylmethyl]aminotrifluoracetát, M^+H 492;

N-{2-[3-(4-terc. Butylfenylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(ethylkarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminotrifluoracetát, M^+H 506;

N-{2-[3-(4-terc. Butylfenylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(2-methylfenylkarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminotrifluoracetát, M^+H 568;

N-{2-[3-(4-terc. Butylfenylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(cyklobutylkarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminotrifluoracetát, M^+H 532;

N-{2-[3-(4-terc. Butylfenylkarbonylamino) fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(4-kyanofenylkarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminotrifluoracetát, M^+H 579;

N-{2-[3-(4-terc. Butylfenylkarbonylamino) fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(isobutylkarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminotrifluoracetát, M^+H 534; a

N-{2-[3-(4-terc. Butylfenylkarbonylamino) fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(isoxazol-5-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminotrifluoracetát, M^+H 545;

Příklad 4

Příprava sloučenin obecného vzorce Ic jak je popsána v cestě (a)

4A. N-[2-(4-Methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(pyrrolidin-1-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin dibenzoyl-L-tartaráthydrát

K roztoku 2 M směsi fosgen/toluen (2,0 ml, 4 mmol) v ethyletheru (20 ml) se přidá roztok N-[2-(4-methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl(piperidin-4-ylmethyl)aminu (0,23 g, 0,79 mmol) v ethyletheru (30 ml). Po 30 minutách se sraženina sebere filtrací a suší se ve vakuu a získá se N-[2-(4-methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(chlorkarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid (0,238 g, 77 %), teploty tání 144 až 145 °C.

K suspenzi N-[2-(4-methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(chlorkarbonylpiperidin-4-ylmethyl)aminhydrochloridu (0,1 g, 0,257 mmol) v ethyletheru (10 ml) se přidá pyrrolidin (0,1 ml, 1,2 mmol). Směs se míchá při 22 °C po dobu 15 hodin. Směs se třepe s 10% vodným uhličitanem sodným (10 ml), organická fáze se suší (bezvodý síran hořečnatý) a koncentruje se za sníženého tlaku. Zbytek se zpracuje mžikovou chromatografií na silikagelu eluováním s

ethylacetátem. Produkt se izoluje jako dibenzoyl-L-tartarát z ethyletheru a získá se N-[2-(4-methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(pyrrolidin-1-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin dibenzoyl-L-tartaráthydrát (0,087 g, 45 %), teploty tání 110 až 112 °C.

4B. Podobně, náhradou N-[2-(4-methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl(piperidin-4-ylmethyl)aminu jinými sloučeninami obecného vzorce Ia, případně náhradou pyrrolidinu jinými aminy a následujícími postupy popsány shora v příkladu 4A se získají následující sloučeniny obecného vzorce Ic:

(S)-N-[2-(4-Methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]-amin dibenzoyl-L-tartaráthydrát, teploty tání 101 až 102 °C;

N-[2-(4-Methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(4-terc.butoxykarbonylpiperazin-1-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin dibenzoyl-L-tartaráthydrát, teploty tání 108 až 109 °C, M^+H 503;

N-[2-(3-Trifluormethylfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(2-hydroxymethylpiperidin-1-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid, M^+H 470; a

(S)-N-[2-(3-Chlorfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(pyrrolidin-1-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid, M^+H 392;

Cesta (b)

4C. N-[2-(4-Methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(diisopropylaminokarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin dibenzoyl-L-tartaráthemihydrát

Roztok N-[2-(4-methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-(piperidin-4-ylmethyl)aminhydrochloridu (0,205 g, 0,564 mmol), triethylaminu (0,5 ml, 3,6 mmol) a diisopropylkarbamylchloridu (0,115 g, 0,7 mmol) v dichlormethanu (25 ml) se míchá při 22

°C po dobu 15 hodin. Zbytek získaný po koncentraci za sníženého tlaku se rozdělí mezi 5% vodný uhličitán sodný a ethylether. Volná báze získaná ze suché (bezvodý síran hořečnatý) a koncentrované organické fáze se převede na dibenzoyl-L-tartarátovou sůl a získá se N-[2-(4-methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(diisopropylaminokarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin dibenzoyl-L-tartaráthemihydrát (0,3 g, 69 %), teploty tání 105 až 106 °C.

4D. Podobně, náhradou N-[2-(4-methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl(piperidin-4-ylmethyl)aminu jinými sloučeninami obecného vzorce Ia, případně náhradou diisopropylkarbamylchloridu jinými karbamoylchloridy aminy a následujícími postupy popsány shora v příkladu 4C se získají následující sloučeniny obecného vzorce Ic:

N-[2-(4-Methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(dimethylaminokarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid, M^+H 362;

N-[2-(4-Methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(dimethylaminokarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin dibenzoyl-L-tartaráthemihydrát, M^+H 362;

N-[2-(4-Methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(propanoylpiperidin-4-ylmethyl)amin dibenzoyl-L-tartarát, teploty tání 106 až 107 °C, M^+H 347;

N-[2-(4-Methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(isopropylaminokarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin, teploty tání 123 až 124 °C;

N-[2-(3-Trifluormethylfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(dimethylaminokarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin dibenzoyl-L-tartarát, M^+H 400;

N-[2-(4-Methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(diethylaminokarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid, teploty tání 68 až 70 °C;

N-[2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(diethylaminokarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin-

hydrochlorid, M^+H 418;

N-[2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-1-methylethyl]-
-N-ethyl-[1-(dimethylaminokarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin-
hydrochlorid, M^+H 390;

N-{2-[4-(2,2,2-Trifluorethoxy)fenyl]-1-methylethyl}-
-N-propyl-[1-(dimethylaminokarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin
dibenzoyl-L-tartarát, M^+H 444;

N-{2-[4-(2,2,2-Trifluorethoxy)fenyl]-1-methylethyl}-
-N-ethyl-[1-(dimethylaminokarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin
dibenzoyl-L-tartarát, M^+H 430;

N-[2-(4-Methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-propyl-[1-
-(dimethylaminokarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin
dibenzoyl-L-tartarát, teploty tání 109 až 110 °C;

N-[2-(3-Trifluormethylfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-
-(piperidin-1-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid,
 M^+H 440;

N-[2-(3-Trifluormethylfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-
-(piperidin-1-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin
dibenzoyl-L-tartarát, M^+H 440;

N-[2-(3-Chlormethylfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-
-(dimethylaminokarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin
dibenzoyl-L-tartarát, M^+H 366;

N-[2-(4-Trifluormethylfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-
-(piperidin-1-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin
dibenzoyl-L-tartarát, M^+H 440;

N-[2-(4-Trifluormethylfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-
-(dimethylaminokarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin
dibenzoyl-L-tartarát, M^+H 400;

N-[2-(4-Methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(terc.-
butylaminokarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin, teploty tání 96
až 97 °C;

N-[2-(3-Trifluormethylfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-
-[1-(pyridin-3-methylaminokarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin-
dihydrochlorid, M^+H 463;

N-[2-(3-Trifluormethylfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-
-[1-(1,2,3,4-tetrahydro[1,5]naftyridin-1-karbonyl)piperidin-

19.09.00

-4-ylmethyl]amindihydrochlorid, M^+H 486;

N-[2-(3-Chlorfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(piperidin-1-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid, M^+H 406;

N-[2-(3-Trifluormethylfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(1,2,3,4-tetrahydrochinolin-1-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid, M^+H 488;

N-[2-(3-Trifluormethylfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(3,4-dihydrochinolin-2H-benzo[1,4]oxazin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid, M^+H 490; a

N-[2-(3-Trifluormethylfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(2-methylkarboxypiperidin-1-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid, M^+H 498;

N-{2-[3-(4-terc. Butylfenylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(methylpiperazin-1-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amindihydrochlorid, teploty tání 182 až 183 °C, M^+H 576;

N-{2-[3-(4-terc. Butylfenylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(thiomorfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amindihydrochlorid, teploty tání 137 až 138 °C, M^+H 579;

N-{2-[3-(4-terc. Butylfenylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(diethylaminokarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amintrifluoracetát, M^+H 549;

N-{2-[3-(4-terc. Butylfenylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(dimethylaminokarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amintrifluoracetát, M^+H 521;

N-{2-[3-(4-terc. Butylfenylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(diisopropylaminokarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amintrifluoracetát, M^+H 577; a

N-{2-[3-(4-terc. Butylfenylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(fenylaminokarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amintrifluoracetát, M^+H 569.

Cesta (c)

4E. N-[2-(4-Methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(methyl-

aminokarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin

K roztoku N-[2-(4-methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl(piperidin-4-ylmethyl)aminu (0,23 g, 0,79 mmol) v ethyletheru (10 ml) se přidá methylisokyanát (0,2 ml, 3,4 mmol). Po 1,0 hodině při 22 °C se roztok koncentruje za sníženého tlaku a zbytek se rekrystalizuje ze směsi ethylether/hexan a získá se N-[2-(4-methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(methylaminokarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin 0,249 g, 91 %), teploty tání 97 až 98 °C.

4F. Podobně, náhradou N-[2-(4-methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl(piperidin-4-ylmethyl)aminu jinými sloučeninami obecného vzorce Ia, případně náhradou methylisokyanátu jinými isokyanáty a následujícími postupy popsány shora v příkladu 4E se získají následující sloučeniny obecného vzorce Ic:

N-[2-(3-Chlorfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(isopropylaminokarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin
dibenzoyl-L-tartarát, M^+H 380;

N-[2-(3-Chlorfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(cyklohexylaminokarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin
dibenzoyl-L-tartarát, M^+H 420;

N-[2-(4-Methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(methylaminothiokarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin dibenzoyl-L-tartarát, M^+H 364;

N-{2-[3-(4-terc. Butylfenylkarbonylamino)fenyl]-1-(methylethyl)}-N-propyl-[1-(terc. butylaminokarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin, teploty tání 155 až 160 °C, M^+H 549;

N-{2-[3-(4-terc. Butylfenylkarbonylamino)fenyl]-1-(methylethyl)}-N-propyl-[1-(terc. butylaminokarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amintrifluoracetát, M^+H 549;

N-{2-[3-(4-terc. Butylfenylkarbonylamino)fenyl]-1-(methylethyl)}-N-propyl-[1-(isopropylaminokarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amintrifluoracetát, M^+H 535; a

N-{2-[3-(4-terc. Butylfenylkarbonylamino) fenyl]-1-(methylethyl)-N-propyl-[1-(methylaminokarbonyl)piperidin-4-yl-methyl]aminotrifluoracetát, M^+H 507.

Cesta (d)

4G. N-[2-(4-Methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-(1-aminokarbonylpiperidin-4-ylmethyl)amin

Směs N-[2-(4-methoxyfenyl)-1-methyl]-N-ethyl-(piperidin-4-ylmethyl)aminhydrochloridu (0,42 g, 1,16 mmol) a kyanátu draselného (1,5 g, 18,5 mmol) ve vodě (5 ml) se zahřívá při zpětném toku okolo 20 minut. Pevná látka, která se tvoří chlazením se sebere a rekrystalizuje se ze směsi chloroform/hexan a získá se N-[2-(4-methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-(1-aminokarbonylpiperidin-4-ylmethyl)amin (0,3 g, 77 %), teploty tání 104 až 105 °C.

4H. N-[2-(4-Methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(4-acetylpiperazin-1-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin dibenzoyl-L-tartaráthydrát

Roztok N-[2-(4-methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(4-terc.butoxykarbonylpiperazin-1-ylkarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminu (0,325 g, 0,65 mmol) v kyselině trifluoroctové (2,0 ml) se udržuje při 22 °C po dobu 45 minut. Roztok se koncentruje za sníženého tlaku, zbytek se rozdělí mezi 1 N hydroxid sodný a ethylether. Suchá (bezvodý síran hořečnatý) organická fáze se koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí ve směsi pyridinu (5 ml) a anhydridu kyseliny octové (1,0 ml) a roztok se udržuje při 22 °C po dobu 15 hodin. Roztok se koncentruje za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí mezi 0,5 N hydroxid sodný a ethylether. Organická fáze se suší (bezvodý síran hořečnatý) a koncentruje se. Produkt se izoluje jako dibenzoyl-L-tartarátová sůl z ethyletheru a získá se N-[2-(4-methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-

19.09.00

- (4-acetylpiperazin-1-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl)amin
dibenzoyl-L-tartaráthydrát (0,13 g, 26 %), teploty tání 117
až 119 °C, M^+H 445.

4I. Podobně, náhradou N-[2-(4-methoxyfenyl)-1-methylethyl]-
-N-ethyl(piperidin-4-ylmethyl)aminhydrochloridu jinými
sloučeninami obecného vzorce Ia, a následujícími postupy
popsanými shora v příkladu 4H se získají následující
sloučeniny obecného vzorce Ic:

N-{2-[3-(4-terc. Butylfenylkarbonylamino)fenyl]-1-(methyl-
ethyl)-N-propyl-(1-karbamoylpiperidin-4-ylmethyl)amin,
teploty tání 182 až 183 °C, M^+H 493; a

N-{2-[3-(4-terc. Butylfenylkarbonylamino)fenyl]-1-(methyl-
ethyl)-N-propyl-[1-(1,1-dioxothiomorfolino-4-karbonyl)piperidin-
-4-ylmethyl)aminhydrochlorid, M^+H 611.

Příklad 5

Příprava sloučenin obecného vzorce Id, jak je popsáno ve
schématu G

5A. N-[2-(4-Methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(iso-
propyloxykarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin
dibenzoyl-L-tartarátu

Ke směsi N-[2-(4-methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-
-ethyl-(piperidin-4-ylmethyl)aminhydrochloridu (0,2 g, 0,55
mmol) a triethylaminu (0,4 ml, 2,9 mmol) v dichlormethanu (10
ml) se přidá 1,0 M isopropylchlorformiát (0,83 ml, 0,83 mmol)
v toluenu. Reakční směs se míchá při 22 °C po dobu 16 hodin a
potom se koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se rozdělí
mezi ethylacetát (20 ml) a 5% vodný hydrogenuhličitán sodný
(20 ml). Suchá (bezvodý síran hořečnatý) organická fáze se
koncentruje za sníženého tlaku a zbytek se zpracuje
sloupcovou chromatografií na silikagelu eluováním 1%

methanolem v chloroformu obsahujícím 0,5 % hydroxidu amonného. Produkt se izoluje jako dibenzoyl-L-tartarátová sůl (ethylether) a získá se N-[2-(4-methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(isopropoxykarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin dibenzoyl-L-tartarát (0,345 g, 85 %), teploty tání 96 až 98 °C, M^+H 377.

5B. Podobně, náhradou N-[2-(4-methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl(piperidin-4-ylmethyl)aminhydrochloridu jinými sloučeninami obecného vzorce Ia, a isopropylchlorformiátu jinými chlorformiáty a následně postupy popsány shora v příkladu 5A se získají následující sloučeniny obecného vzorce Id:

N-{2-[3-(4-terc. Butylfenylkarbonylamino)fenyl]-1-(methylethyl)-N-propyl-[1-(ethoxykarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]-amintrifluoracetát, M^+H 522.

Příklad 6

Příprava sloučeniny obecného vzorce Ia jak je popsáno ve schématu H

6A. (S)-N-{3-[4-({[2-(2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl]-ethylamino)methyl]piperidin-1-yl]-3-oxopropyl}methan-sulfonamid

K roztoku N-terc.butoxykarbonyl-β-alaninu (0,31 g, 1,65 mmol) v dichlormethanu (5 ml) se přidá N,N'-karbonyldiimidazol (0,3 g, 1,85 mmol). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 2 hodiny. K reakční směsi se přidá roztok (S)-N-[2-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl]-N-ethyl(piperidin-4-ylmethyl)aminu (0,5 g, 1,65 mmol) v dichlormethanu (2 ml). Reakční směs se míchá 16 hodin. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se čistí mžikovou chromatografií na silikagelu za použití 2% methanolu v

dichlormethanu obsahující 0,1 % hydroxidu amonného. Příslušné frakce se se spojí a koncentrací se získá (S)-3-terc.butoxykarbonylamino-1-[4-({[2-(2,3-dihydrobenzofuan-5-yl)-1-methylethyl]-ethylamino}methyl)piperidin-1-yl]propan-1-on jako pevná látka (0,76 g, 97 %)

K (S)-3-terc.butoxykarbonylamino-1-[4-({[2-(2,3-dihydrobenzofuan-5-yl)-1-methylethyl]ethylamino}methyl)piperidin-1-yl]-propan-1-onu (0,76 g, 1,60 mmol) se přidá 20% kyselina trifluoroctová (20 ml). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 4 hodiny. Směs se koncentruje za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí mezi dichlormethan a 1 N hydroxid sodný. Organická vrstva se promyje vodou, suší se nad síranem hořečnatým a koncentruje se a získá se (S)-3-amino-1-[4-({[2-(2,3-dihydrobenzofuan-5-yl)-1-methylethyl]ethylamino}methyl)piperidin-1-yl]-propan-1-on jako olej (0,59 g, 99 %), M^+H 373.

K (S)-3-amino-1-[4-({[2-(2,3-dihydrobenzofuan-5-yl)-1-methylethyl]ethylamino}methyl)piperidin-1-yl]-propan-1-onu (0,4 g, 1,07 mmol) a diisopropylethylaminu (0,21 g, 1,62 mmol) v dichlormethanu (10 ml) se při 0 °C přidá methansulfonylchlorid (0,16 g, 1,39 mmol). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 3 hodiny. Směs se promyje vodou, suší se nad uhličitanem sodným a koncentruje se a získá se zbytek, který se čistí mžikovou chromatografií na silikagelu za použití 3% methanolu v dichlormethanu obsahující 0,1 % hydroxidu amonného. Příslušné frakce se seberou a odpařením se získá (S)-N-{3-[4-({[2-(2,3-dihydrobenzofuan-5-yl)-1-methylethyl]-ethylamino}methyl)piperidin-1-yl]-3-oxopropyl}methansulfonamid jako olej (0,32 g, 66 %), M^+H 452. Analýza % hydrochloridové soli: Nalezeno: C, 51,83; H, 7,38; N, 7,87. Vypočteno: C, 51,82; H, 7,56; N, 7,88.

6B. Podobně, náhradou (S)-N-[2-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl]-N-ethyl(piperidin-4-ylmethyl)aminu jinými

sloučeninami obecného vzorce Ia, případně náhradou methansulfonylchloridu jinými chloridy a následně postupy popsány shora v příkladu 6A se získají následující sloučeniny obecného vzorce Ie:

N-{1-[4-({[2-(3-Trifluormethylfenyl)-1-methylethyl]-ethylamino)methyl}piperidin-1-yl]-3-oxopropyl}methansulfonamidhydrochlorid, M^+H 478;

N-{1-[4-({[2-(3-Trifluormethylfenyl)-1-methylethyl]-ethylamino)methyl}piperidin-1-yl]-3-oxopropyl}-N-methylmethansulfonamidhydrochlorid, M^+H 492;

N-{1-[4-({[2-(3-Trifluormethylfenyl)-1-methylethyl]-ethylamino)methyl}piperidin-1-yl]-3-oxopropyl}-N,N-dimethylmethansulfonamidhydrochlorid, M^+H 507;

(S)-N-{1-[4-({[2-(3-Trifluormethylfenyl)-1-methylethyl]-ethylamino)methyl}piperidin-1-yl]-3-oxopropyl}-4-methansulfonamidhydrochlorid, M^+H 554;

N-{1-[4-({[2-(3-Trifluormethylfenyl)-1-methylethyl]-ethylamino)methyl}piperidin-1-karbonyl]-2-methansulfonylethyl}-methansulfonamidhydrochlorid, M^+H 571;

(S)-N-{1-[4-({[2-(3-Chlorfenyl)-1-methylethyl]ethylamino)methyl}piperidin-1-karbonyl]-3-methansulfonylpropyl}-methansulfonamidhydrochlorid, M^+H 536;

(S)-N-{1-[4-({[2-(3-Chlorfenyl)-1-methylethyl]ethylamino)methyl}piperidin-1-karbonyl]-3-methansulfinylpropyl}-methansulfonamidhydrochlorid, M^+H 520;

(S)-N-{1-[4-({[2-(3-Chlorfenyl)-1-methylethyl]ethylamino)methyl}piperidin-1-karbonyl]-3-methansulfonylpropyl}-methansulfonamidhydrochlorid, M^+H 536; a

(S)-N-{2-[4-({[2-(2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl]ethylamino)methyl}piperidin-1-yl]-1,1-dimethyl-2-oxoethyl}-methansulfonamidhydrochlorid, M^+H 466.

Příklad 7

Příprava sloučenin obecného vzorce If, jak je popsáno ve schématu I

Cesta (a)

7A. (S)-N-[2-(2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl]-N-ethyl(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)amin

(S)-N-[2-(2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl]-ethylamin (24 g, 0,117 mol) se rozpustí v dichlorethanu (300 ml) a přidá se triacetoxyborohydrid sodný (37,2 g, 0,176 mol). Směs se míchá 5 minut a přidá se N-methansulfonylpiperidin-4-karboxaldehyd (22,4 g, 0,117 mol) a směs se míchá další 2 hodiny. Potom se přidá 5% uhličitan sodný (600 ml) a směs se extrahuje dichlormethanem. Odpařením rozpouštědla se získá olej, který se rekrystalizuje z etheru a získá se (S)-N-[2-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl]-N-ethyl(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)amin (28 g, 63 %), teploty tání 99 až 101 °C.

7B. (S)-N-[2-(2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl]-N-ethyl(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)aminhydrochlorid

(S)-N-[2-(2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl]-N-ethyl(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)amin (0,913 g, 2,4 mmol) se rozpustí v horkém methanolu (20 ml). K tomuto roztoku se přidá 1,0 M chlorovodík (2,5 ml) v ethyletheru. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v horkém 2-butanonu (3,0 ml). Po 15 hodinách při 22 °C se krystaly seberou ve vakuu a získá se (S)-N-[2-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl]-N-ethyl(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)aminhydrochlorid (0,99 g, 99 %), teploty tání 112 až 114 °C, M^+H 381.

7C. (S)-N-[2-(2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl]-N-ethyl(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)aminfosfát

(S)-N-[2-(2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl]-N-ethyl(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)amin (0,4 g, 1,05 mmol) se rozpustí v 10 ml horkého 10% vodného ethanolu. K tomuto roztoku se přidá 85% kyselina fosforečná (0,122 g, 1,06 mmol). Roztok se uloží při 22 °C na dobu 16 hodin. Vyloučené krystaly se seberou a suší se ve vakuu při 70 °C a získá se (S)-N-[2-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl]-N-ethyl(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)aminfosfát (0,454 g, 97 %), teploty tání 209 až 210 °C.

7D. Podobně, náhradou (S)-N-[2-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl]-N-ethyl(piperidin-4-ylmethyl)aminu jinými sloučeninami obecného vzorce 4, případně náhradou methansulfonylchloridu jinými chloridy a následně postupy popsány shora v příkladu 7A, 7B nebo 7C se získají následující sloučeniny obecného vzorce If:

N-{2-[4-(2,2,2-Trifluorethoxy)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)amin
dibenzoyl-L-tartaráthydrát, M^+H 451;

N-[2-(3-Trifluormethylfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)aminhydrochlorid, M^+H 407;

(S)-N-[2-(3-Trifluormethylfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)aminhydrochlorid,
 $[\alpha]_D^{25} +10,2^\circ$ (c 1,0 CH₃OH); M^+H 407;

(R)-N-[2-(3-Trifluormethylfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)aminhydrochlorid,
 $[\alpha]_D^{25} -8,86^\circ$ (c 1,0 CH₃OH); M^+H 407;

N-[2-(3-Trifluormethylfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)amin
dibenzoyl-L-tartaráthydrát, M^+H 407;

N-[2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-1-methylethyl]-

-N-ethyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)aminhydrochlorid, M^+H 397;

(S)-N-[2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-1-methylethyl]-N-ethyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)aminhydrochlorid, $[\alpha]_D^{25} +11,2^\circ$ (c 1,0 CH_3OH); M^+H 397;

N-[2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-1-methylethyl]-N-ethyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)amin-dibenzoyl-L-tartaráthydrát, M^+H 397;

N-[2-(3-Trifluormethylfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)amin-dibenzoyl-L-tartaráthydrát, M^+H 407;

N-[2-(3-Chlorfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)aminhydrochlorid, M^+H 373;

(S)-N-[2-(3-Chlorfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)aminhydrochlorid, $[\alpha]_D^{25} +11,2^\circ$ (c 1,36 CH_3OH), M^+H 373;

(R)-N-[2-(3-Chlorfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)aminhydrochlorid, $[\alpha]_D^{25} -9,4^\circ$ (c 0,42 CH_3OH), M^+H 373;

N-[2-(3-Aminosulfonyl-4-methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-propyl-[1-(terc.butoxykarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid, M^+H 484;

N-[2-(3-Nitrofenyl)-1-methylethyl]-N-propyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)aminhydrochlorid, M^+H 384;

N-[2-(3-Aminosulfonyl-4-methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-propyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)aminhydrochlorid, M^+H 462;

(R)-N-[2-(2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl]-N-ethyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)amin (28 g, 63 %), $[\alpha]_D^{25} -9^\circ$ (c 1,0 CH_3OH); M^+H 381;

N-[2-(2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl]-N-cyklopropylmethyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)aminhydrochlorid, M^+H 407;

N-[2-(2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl]-N-propyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)aminhydrochlorid, M^+H 395;

(S) -N- [2- (2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl) -1-methylethyl] -
-N-propyl- (1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl) amin-
hydrochlorid, M^+H 395;

N- [2- (Benzo[1,3]dioxol-5-yl) -1-methylethyl] -N-ethyl- (1-
-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl) aminhydrochlorid, M^+H 383;

N- [2- (2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl) -1-methylethyl] -
-N-isopropyl- (1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl) amin-
hydrochlorid, M^+H 411;

N- [2- (2,3-Dihydrobenzofuran-6-yl) -1-methylethyl] -
-N-propyl- (1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl) amin-
hydrochlorid, M^+H 395;

N- [2- (2,3-Dihydrobenzofuran-6-yl) -1-methylethyl] -
-N-ethyl- (1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl) amin-
hydrochlorid, M^+H 381;

N- [2- (2,3-Dihydrobenzofuran-6-yl) -1-methylethyl] -
-N-cyklopropylmethyl- (1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl) -
aminhydrochlorid, M^+H 407;

N- [2- (3-Oxo-4H-benzo[1,4]oxazin-6-yl) -1-methylethyl] -
-N-ethyl- (1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl) aminhydrochlorid,
 M^+H 424,1;

N- [2- (4-Methylthiofenyl) -1-methylethyl] -N-ethyl- (1-
-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl) aminhydrochlorid, teploty
tání 71 až 72 °C;

N- [2- (Indan-5-yl) -1-methylethyl] -N-cyklopropylmethyl- (1-
-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl) aminhydrochlorid, M^+H
405;

N- [2- (Indan-5-yl) -1-methylethyl] -N-ethyl- (1-methan-
sulfonylpiperidin-4-ylmethyl) aminhydrochlorid, M^+H 379;

N- [2- (Indan-5-yl) -1-methylethyl] -N-propyl- (1-methan-
sulfonylpiperidin-4-ylmethyl) aminhydrochlorid, M^+H 393;

(S) -N- [2- (3,4-Dimethoxyfenyl) -1-methylethyl] -N-ethyl- (1-
methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl) aminhydrochlorid, M^+H 399;

N- [2- (Nitrofenyl) -1-methylethyl] -N-propyl- (1-methan-
sulfonylpiperidin-4-ylmethyl) aminhydrochlorid, M^+H 398;

N- [2- (3,3-Dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl) -1-
-methylethyl] -N-ethyl- (1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl) -

aminhydrochlorid, teploty tání 67 až 69 °C;

N-[2-(3-Nitrofenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)amin, M^+H 384;

(S)-N-[2-(3,3-Dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl]-N-ethyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)-aminhydrochlorid, M^+H 409;

N-[2-(Benzofuran-5-yl)-1-methylethyl]-N-ethyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)aminhydrochlorid, M^+H 379;

N-[2-(5,6,7-Tetrahydronaftalen-2-yl)-1-methylethyl]-N-ethyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)aminhydrochlorid, M^+H 393;

N-[2-(Naftalen-2-yl)-1-methylethyl]-N-ethyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)aminhydrochlorid, M^+H 389; a

N-[2-(Chroman-6-yl)-1-methylethyl]-N-ethyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)aminhydrochlorid, M^+H 395;

Cesta (b)

7E. Alternativní příprava (S)-N-[2-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl]-N-ethyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)aminhydrochloridu

Roztok 1-methansulfonylpiperidin-4-karbonylchloridu v dichlormethanu (10 ml) se přidá k suspenzi (S)-N-[2-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl]ethylaminhydrochloridu (1,21 g, 5 mmol) v dichlormethanu (10 ml). Směs se ochladí na -0 °C a po kapkách se přidá triethylamin (1,7 ml, 12,2 mmol). Po skončení přidávání se směs ohřeje na teplotu místnosti a míchá se asi 1 hodinu. Přidá se nasycený chlorid amonný (20 ml) a oddělená organická vrstva se extrahuje jednou s dichlormethanem (20 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí 1 N kyselinou chlorovodíkovou (25 ml), nasyceným hydrogenuhlíčitanem sodným (25 ml), suší se nad síranem hořečnatým a koncentrací se získá (S)-N-[2-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl]-N-ethyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylkarbonyl)amin jako ne zcela bílá pěna (2,21 g)

Roztok (S)-N-[2-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl]-N-ethyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylkarbonyl)aminu (2,21 g, 5 mmol) v tetrahydrofuranu (5 ml) se přidá po kapkách při 0 °C a pod atmosférou dusíku k suspenzi lithiualuminiumhydridu (0,38 g, 10 mmol) v tetrahydrofuranu (10 ml). Směs se zahřívá při zpětném toku po dobu 2 hodin a ochladí se na teplotu místnosti. Ke směsi se přidá po kapkách voda (380 ml), potom 15% hydroxid sodný (380 ml) a další voda (1550 µl). Směs se míchá při teplotě místnosti okolo 15 minut a potom se filtruje. Filtrát se promyje dichlormethanem. Odpařením rozpouštědla se získá bezbarvý olej, který stáním tuhne. Rekrytalizací ze směsi ethylacetát/hexany (1:1) se získá (S)-N-[2-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl]-N-ethyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylkarbonyl)amin jako bezbarvé krystaly (1,02 g).

Cesta (c)

7F. N-[2-(4-Methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-(1-isopropylsulfonylpiperidin-4-ylmethyl)amin
dibenzoyl-L-tartarát

Ke směsi N-[2-(4-methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-(piperidin-4-ylmethyl)aminhydrochloridu (0,2 g, 0,55 mmol) v dichlormethanu (10 ml) se přidá triethylamin (0,4 ml, 3 mmol) a isopropylsulfonylchlorid (0,1 ml, 0,89 mmol). Reakční směs se míchá při 22 °C po dobu 16 hodin. Zbytek se koncentruje za sníženého tlaku a rozdělí se mezi ethylacetát a 5% roztok hydrogenuhlitanu sodného. Sušená (bezvodý síran hořečnatý) organická fáze se koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se zpracuje sloupcovou chromatografií na silikagelu eluováním s 50% ethylacetátem v hexanu obsahující 0,5% hydroxid amonný. Produkt se získá jako dibenzoyltartarátová sůl a získá se N-[2-(4-methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-(1-isopropylsulfonylpiperidin-4-ylmethyl)amin

19.09.00

dibenzoyl-L-tartarát (0,21 g, 51 %), M^+H 397 (volná báze).

7G. Podobně, náhradou N-[2-(4-methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl(piperidin-4-ylmethyl)aminu jinými sloučeninami obecného vzorce Ia, případně náhradou isopropylsulfonylchloridu jinými chloridy a následně postupy popsány shora v příkladu 7F se získají následující sloučeniny obecného vzorce If:

N-[2-(4-Methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)aminhydrochlorid, teploty tání 85 až 86 °C;

(S)-N-[2-(4-Methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)aminhydrochlorid, $[\alpha]_D^{25} +11,8^\circ$ (c 1,0 CH₃OH);

(R)-N-[2-(4-Methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)aminhydrochlorid, $[\alpha]_D^{25} -12,0^\circ$ (c 1,0 CH₃OH);

N-[2-(4-Methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)amin
dibenzoyl-L-tartarát, teploty tání 119 až 120 °C;

N-[2-(4-Methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-(1-trifluormethansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)amin
dibenzoyl-L-tartarát, M^+H 423;

N-[2-(3-Trifluormethylfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-(1-isopropylsulfonylpiperidin-4-ylmethyl)amin dibenzoyl-L-tartarát, M^+H 435;

N-[2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-1-methylethyl]-N-ethyl-(1-isopropylsulfonylpiperidin-4-ylmethyl)amin
dibenzoyl-L-tartarát, M^+H 425;

N-{2-[3-(4-terc. Butylfenylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(4-methylfenylsulfonyl)piperidin-4-ylmethyl)amintrifluoracetát, M^+H 604;

N-{2-[3-(4-terc. Butylfenylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(isopropylsulfonyl)piperidin-4-ylmethyl)amintrifluoracetát, M^+H 556; a

N-{2-[3-(4-terc. Butylfenylkarbonylamino)fenyl]-1-

19.09.00

-methylethyl}-N-propyl-[1-(methansulfonyl)piperidin-4-ylmethyl)aminotrifluoracetát, M^+H 528;

7H. N-[2-(4-Methansulfonylphenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)aminhydrochlorid

Roztok N-[2-(4-methylthiofenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)aminhydrochloridu (0,25 g, 0,6 mmol) v 30% vodném methanolu (7 ml) se přidá k roztoku Oxonu^R (0,73 g, 1,2 mmol) ve vodě (10 ml) při 0 °C. Po dvou hodinách při teplotě 0 °C se objem redukuje na 10 ml a roztok se silně alkalizuje 3 N hydroxidem sodným. Směs se extrahuje ethyletherem (50 ml). Organická fáze se suší (bezvodý síran hořečnatý) a koncentruje se za sníženého tlaku. Produkt se izoluje jako hydrochloridová sůl z ethyletheru a získá se N-[2-(4-methansulfonylphenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)aminhydrochlorid (0,25 g, 92 %), teploty tání 92 až 93 °C.

Příklad 8

Příprava sloučeniny obecného vzorce Ig jak je popsáno ve schématu J

8A. (S)-N-[2-(3,3,-Dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(morfolin-4-sulfonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin

K roztoku (S)-N-[2-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl]-N-ethyl-(piperidin-4-ylmethyl)aminu (0,2 g, 0,66 mmol) a triethylaminu (0,15 g, 1,48 mmol) v dichlormethanu (4 ml) se při 0 °C přidá po kapkách roztok kyseliny chlorsulfonové (0,08 g, 0,66 mmol) v dichlormethanu (0,5 ml). Směs se míchá při teplotě místnosti 16 hodin a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Ke zbytku se přidá benzen (4 ml) a chlorid fosforečný (0,14 g, 0,67 mmol). Směs se zahřívá při zpětném toku po dobu 2 hodin.

Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí mezi ethylacetát a 1 N hydroxid sodný. Organická vrstva se promyje solankou, suší se nad síranem sodným a koncentrací se získá (S)-N-[2-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl]-N-ethyl-(1-chlorsulfonylpiperidin-4-ylmethyl)-amin jako viskózní olej (0,18 g, 70 %), M^+H 401.

Směs (S)-N-[2-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methyl-ethyl]-N-ethyl-(1-chlorsulfonylpiperidin-4-ylmethyl)aminu (0,18 g, 0,45 mmol), morfolinu (0,04 g, 0,45 mmol) a diisopropylethylaminu (0,12 g, 0,93 mmol) v tetrahydrofuranu (10 ml) se míchá při teplotě místnosti 16 hodin. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí mezi dichlormethan a vodu. Organická vrstva se suší nad uhličitanem draselným a odpařením se získá zbytek, který se čistí mžikovou chromatografií na silikagelu za použití 40% ethylacetátu v hexanu. Příslušné frakce se spojí a odpařením se získá (S)-N-[2-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methyl-ethyl]-N-ethyl-[1-(morfolin-4-sulfonyl)piperidin-4-yl-methyl]amin jako olej (0,17 g, 85 %), M^+H 452. Analýza hydrochloridové soli: Nalezeno: C, 54,06; H, 7,62; N, 8,24. Vypočteno: C, 54,01; H, 8,00; N, 8,22.

7G. Podobně, náhradou (S)-N-[2-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl]-N-ethyl-(piperidin-4-ylmethyl)aminu jinými sloučeninami obecného vzorce Ia, případně náhradou morfolinu jinými aminy a následně postupy popsány shora v příkladu 7A se získají následující sloučeniny obecného vzorce Ig:

N-[2-(3-Trifluormethylfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(dimethylaminosulfonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin
dibenzoyl-L-tartarát, M^+H 436;

N-[2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(dimethylaminosulfonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin
dibenzoyl-L-tartarát, M^+H 426;

N-[2-(4-Trifluormethylfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-

- [1-(dimethylaminosulfonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin
dibenzoyl-L-tartarát, M^+H 436;

(S)-N-[2-(2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl]-
-N-ethyl-[1-(pyrrolidin-1-sulfonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin-
hydrochlorid. Analýza %: Nalezeno: C, 57,01; H, 7,93; N,
8,53. Vypočteno: C, 56,99; H, 8,19; N, 8,67, M^+H 436;

(S)-N-[2-(2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl]-
-N-ethyl-[1-(1,1-dioxothiomorfolin-4-sulfonyl)piperidin-4-yl-
methyl]aminhydrochlorid, M^+H 500;

(S)-N-[2-(2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl]-
-N-ethyl-[1-(thiomorfolin-4-sulfonyl)piperidin-4-ylmethyl]-
aminhydrochlorid. Analýza %: nalezeno: C, 53,47; H, 7,56; N,
8,08; Vypočteno: C, 53,46; H, 7,69; N, 8,13; M^+H 468;

N-{2-{3-(4-terc. Butylfenylkarbonylamino)fenyl}-1-
-methylethyl}-N-propyl-[1-(dimethylaminosulfonyl)piperidin-
-4-ylmethyl]amintrifluoracetát, M^+H 557.

8C. 3-[4-({[2-(2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl]-
ethylamino}methyl)piperidin-1-sulfonylamino]propionová
kyselina

Směs β-alaninu (0,05 g, 0,56 mmol) a trimethylsilylkyanidu
(0,11 g, 1,15 mmol) v acetonitrilu se zahřívá při zpětném
toku jednu hodinu. Potom se přidá roztok (S)-N-[2-(2,3-
-dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl]-N-ethyl-(1-chlor-
sulfonylpiperidin-4-ylmethyl)aminu (0,2 g, 0,50 mmol) v
acetonitrilu a směs se zahřívá při zpětném toku dalších 5
hodin. Reakční směs se ochladí methanolem a odpařením se
získá zbytek, který se čistí RP HPLC, kolona Vydac C4, za
použití gradientu 5-65% voda/acetonitril obsahující 0,1 %
kyseliny trifluoroctové. Příslušné frakce se spojí a
odpařením se získá (S)-3-[4-({[2-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-
-1-methylethyl]ethylamino}methyl)piperidin-1-sulfonylamino]-
propionová kyselina jako sůl kyseliny trifluoroctové (0,14 g,
51 %), M^+H 454. Analýza %: Nalezeno: C, 48,22; H, 5,88; N,
7,00. Vypočteno: C, 48,08; H, %,*(; N, 6,73.

Příklad 9

Příprava sloučeniny obecného vzorce Ih, jak je popsáno ve schématu K

9A. (S)-N-{2-[4-({[2-(2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl]ethylamino)methyl]piperidin-1-sulfonyl}ethyl}-methansulfonamid

Ke studenému roztoku 2-chlorethylsulfonychloridu (0,32 g, 1,99 mmol) v dichlormethanu (5 ml) se přidá po kapkách (S)-N-[1-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl]-N-ethyl-(piperidin-4-ylmethyl)amin (0,60 g, 1,99 mmol) v dichlormethanu (2 ml). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 16 hodin, promyje se vodou, suší se nad uhličitánem draselným a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu eluováním s gradientem 25-50% hexanu v ethylacetátu. Příslušné frakce se spojí a odpařením se získá (S)-N-[2-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl]-N-ethyl-(1-ethensulfonylpiperidin-4-ylmethyl)amin jako olej (0,36 g, 46 %).

K roztoku methansulfonamidu (0,18 g, 1,84 mmol) v dimethylformamidu (2 ml) se přidá 60% hydrid sodný (0,048 g, 1,2 mmol) v minerálním oleji. Reakční směs se zahřívá na teplotu 120 °C po dobu 30 minut a potom se ochladí na 100 °C. Potom se přidá najednou roztok (S)-N-[2-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl]-N-ethyl-(1-ethensulfonylpiperidin-4-ylmethyl)aminu (0,36 g, 0,92 mmol) v dimethylformamidu. Reakční směs se zahřívá na 100 °C po dobu 40 minut. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí mezi dichlormethan a vodu. Organická vrstva se suší nad uhličitánem draselným a odpařením se získá zbytek, který se čistí mžikovou chromatografií za použití ethylacetátu. Příslušné frakce se spojí a odpařením se získá (S)-N-{2-[4-

- ({[2-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl]ethylamino}-methyl)piperidin-1-sulfonyl]ethyl}methansulfonamid jako olej (0,32 g, 71 %). M^+H 488. Analýza, % hydrochloridové soli: Nalezeno: C, 48,26; H, 7,09; N, 8,10. Vypočteno: C, 48,59; H, 7,42; N, 7,73.

9B. Podobně, náhradou 2-chlorethylsulfonylchloridu s 3-chlorpropylsulfonylchloridem a následně postupy popsány shora v příkladu 9A se připraví (S)-N-{2-[4-({[2-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl]ethylamino}methyl)-piperidin-1-sulfonyl]propyl}methansulfonamid, M^+H 502.

Příklad 10

Příprava sloučeniny obecného vzorce Ij jak je popsáno ve schématu L

Cesta (a)

10.A. N-{2-[3-(Furan-2-karbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)amin

N-[2-[3-(Nitrofenyl)-1-methylethyl]-N-propyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)amin (500 mg) a 10% palladium na uhlíku (50 mg) se spojí s ethanolem (25 ml) a hydrogenuje se při 0,28 MPa po dobu 18 hodin. Vzniklý roztok se filtruje a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Zbytek se rozpustí v ethylacetátu (10 ml) a přidá se roztok uhličitany draselného (500 mg) ve vodě (5 ml). Směs se ochladí v ledové lázni. Přidá se 2-furoylchlorid (0,07 ml) a směs se míchá 3 hodiny. Vrstvy se oddělí a organická vrstva se suší nad síranem hořečnatým, filtruje se a rozpouštědlo se odstraní. Vzniklý olej se převede do isopropanolu a přidá se 1 M kyselina chlorovodíková (1,5 ml v etheru. Vzniklá sůl se odfiltruje a suší se v exikátoru a získá se N-{2-[3-(furan-2-karbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-(1-methan-

sulfonylpiperidin-4-ylmethyl)aminhydrochlorid, M^+H 462.

10B. Podobně, náhradou N-[2-(3-nitrofenyl)-1-methylethyl]-N-propyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)aminu s jinými aminy a případnou substitucí 2-furoylchloridu jinými karbonylchloridy a následně postupy popsány shora v příkladu 10A se získají následující sloučeniny obecného vzorce Ij:

N-{2-[3-(Cyklohexankarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid, M^+H 513;

N-{2-[3-(2,5-Dioxopyrrolidin-1-karbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid, M^+H 485;

N-{2-[4-(Cyklohexankarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid, M^+H 513;

N-{2-[4-(Ethylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid, M^+H 459;

N-{2-[4-(Morfolin-4-karbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid, M^+H 516;

N-{2-[3-(3-Methoxyfenylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin, M^+H 537;

N-{2-[3-(4-Methoxyfenylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin, M^+H 537;

N-{2-[3-(2-Methoxyfenylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin, M^+H 537;

N-{2-[3-(Furan-2-karbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin, M^+H 497;

N-{2-[3-(Naftalen-2-karbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]-amin, M^+H 557;

N-{2-[3-(Thiofen-2-karbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]-amin, M^+H 513;

N-{2-[3-(Naftalen-1-karbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]-amin, M^+H 557;

N-{2-[3-(4-Nitrofenylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]-amintrifluoracetát M^+H 551;

N-{2-[3-(Fenylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amintrifluoracetát M^+H 507;

N-{2-[3-(Chlorfenylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin, M^+H 541;

N-{2-[3-(Bromfenylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin, M^+H 585;

N-{2-[3-(4-Methylfenylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]-amin, M^+H 521;

N-{2-[3-(4-Isopropylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)aminhydrochlorid, M^+H 438;

N-{2-[3-(Fenylethylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)amin M^+H 500;

N-{2-[3-(Butylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)amin M^+H 452;

N-{2-[3-(Furan-2-karbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)amin M^+H 462;

N-{2-[3-(4-Fluorfenylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)amin

19.09.00

M⁺H 490;

N-{2-[3-(Nonylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)aminhydrochlorid, M⁺H 522;

N-{2-[3-(Cyklohexankarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-ethyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)aminhydrochlorid, M⁺H 464;

N-{2-[4-(Cyklohexankarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)amin, M⁺H 478;

N-{2-[4-(Furan-2-karbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)aminhydrochlorid, M⁺H 462; a

N-{2-[3-(Furan-2-karbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-ethyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)aminhydrochlorid, M⁺H 448.

Cesta (b)

10C N-{2-[3-(4-Sulfamoylfenylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin

N-[2-(3-Aminofenyl)-1-methylethyl]-N-propyl-[1-(morfolino-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin (78 mg) se rozpustí v N,N-dimethylformamidu (2,5 ml) a přidá se kyselina 4-sulfamidobenzoová (40 mg). K tomuto roztoku se přidá postupně 4-methylmorfolin (0,03 ml), 1-hydroxybenzotriazol (27 mg) a 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylkarbodiimidhydrochlorid (40 mg). Vzniklá směs se míchá při teplotě místnosti pod dusíkem 18 hodin a rozdělí se mezi vodu a ethylacetát. Organická vrstva se oddělí a suší nad síranem sodným. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se chromatografuje přes silikagel eluováním 5% methanolem v dichlormethanu a získá se N-{2-[3-(4-sulfamoylfenylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin (70 mg), M⁺H 586.

19.09.00

10D. Podobně, náhradou N-[2-(3-aminofenyl)-1-methylethyl]-N-propyl-(1-morfolino-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl)aminu s jinými aminy obecného vzorce Ii a substitucí 4-sulfamidobenzoové kyseliny jinými deriváty kyseliny benzoové a následně postupy popsány shora v příkladu 10C se získají následující sloučeniny obecného vzorce Ij:

N-{2-[3-(4-Sulfamoylfenylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid, M^+H 586;

N-{2-[3-(2,3-Dihydrobenzofuran-5-karbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid, M^+H 541;

N-{2-[3-(1H-Pyrazol-4-karbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid, M^+H 497;

N-{2-[3-(1-Oxidpyridin-4-karbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid, M^+H 524;

N-{2-[3-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-karbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid, M^+H 565;

N-{2-[3-(1H-1,2,4-Triazol-3-karbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid, M^+H 498;

(R)-N-{2-[3-(4-Sulfamoylfenylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(isopropylaminokarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid, M^+H 558; a

(R)-N-{2-[3-(Imidazol-4-karbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(isopropylaminokarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid, M^+H 469.

Cesta (c)

10E. (R)-N-{2-[3-(4-Methoxyfenylkarbonylamino)fenyl]-1-

19.09.00

-methylethyl}-N-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethy]amin

(R,R)-N-[2-(4-Nitrofenyl)-1-methylethyl]-N-propyl-(1-fenylethyl)aminhydrochlorid se rozpustí v ethanolu (100 ml) a vodě (16 ml). K tomuto roztoku se přidá železný prášek (2,44 g) a mravečnan amonný (2,25 g). Směs se zahřívá při zpětném toku 3 hodiny, ochladí se na teplotu místnosti a filtruje se přes skleněný filtr. Filtrát se odpaří ve vakuu a zbytek se rozdělí mezi ethylacetát a zředěný hydroxid sodný. Organická vrstva se suší nad síranem sodným, filtruje se a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a získá se (R,R)-N-[2-(4-aminofenyl)-1-methylethyl]-N-propyl-(1-fenylethyl)amin jako žlutý sirup.

(R,R)-N-[2-(4-aminofenyl)-1-methylethyl]-N-propyl-(1-fenylethyl)amin (0,95 g) se rozpustí v ethylacetátu (50 ml) a nasyceném roztoku uhličitane draselného (50 ml). Směs se ochladí v ledové lázni a přidá se 4-methoxybenzoylchlorid (0,55 g). Směs se míchá 18 hodin a vrstvy se oddělí. Organická vrstva se suší nad síranem sodným, filtruje se a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Zbytek se rozpustí v isopropanolu a přidá se 1 M kyselina chlorovodíková (1 ekv.). Pomalým přidáváním etheru dochází ke krystalizaci. Krystaly se filtrují a suší v exikátoru po dobu 18 hodin a získá se (R,R)-N-{2-[3-(4-methoxyfenylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-(1-fenylethyl)aminhydrochlorid (0,98 g), M^+H 431.

(R,R)-N-{2-[3-(4-methoxyfenylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-(1-fenylethyl)amin (0,98 g) se rozpustí v ethanolu (100 ml) a přidá se k 10% palladiu na uhlí (0,1 g). K této směsi se přidá formiát amonný (1,2 g) a směs se zahřívá při zpětném toku 2 hodiny, ochladí se na teplotu místnosti a filtruje se. Filtrát se odpaří ve vakuu a zbytek se rozdělí mezi ethylacetát a zředěný hydroxid sodný.

Organická fáze se suší nad síranem sodným, filtruje se a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a získá se (R)-N-{2-[3-(4-methoxyfenylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}propylamin.

(R)-N-{2-[3-(4-methoxyfenylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}propylamin (0,32 g), dichlorethan (20 ml) a 1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-karboxaldehyd (0,32 g) se míchá pod dusíkem 30 minut. Přidá se triacetoxyborohydrid sodný (0,5 g) a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu okolo 72 hodin. Směs se zředí diethyletherem (50 ml) a 10% roztokem hydroxidu sodného (20 ml). Organická vrstva se suší síranem sodným, filtruje se a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Zbytek se chromatografuje eluováním směsí methanol/dichlormethan a získá se (R)-N-{2-[3-(4-methoxyfenylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin, (0,42 g), $[\alpha]_D^{25} -42^\circ$ (c 1,0 CH₃OH); M⁺H 537.

10F. Podobně, náhradou (R)-N-{2-[3-(4-methoxyfenylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}propylaminu s jinými sloučeninami obecného vzorce 4' a případně substitucí 1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-karboxaldehydu jinými sloučeninami obecného vzorce 17 a následně postupy popsány shora v příkladu 10E se získají následující sloučeniny obecného vzorce 1j:

(S)-N-{2-[3-(Cyklohexankarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid, $[\alpha]_D^{25} +16,2^\circ$ (c 1,0 CHCl₃), M⁺H 513;

(R)-N-{2-[3-(Cyklohexankarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid, $[\alpha]_D^{25} -30^\circ$ (c 1,0 CHCl₃), M⁺H 513;

(S)-N-{2-[3-(Furan-2-karbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)-

aminhydrochlorid, M^+H 462;

(S)-N-{2-[3-(4-Fluorfenylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)-amin, M^+H 490;

(S)-N-{2-[3-(Tetrahydrofuran-2-karbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)-aminhydrochlorid, M^+H 466;

(S)-N-{2-[3-(Tetrahydrofuran-2-karbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid, M^+H 501;

(S)-N-{2-[3-(Fluorfenylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]-amin, M^+H 525;

(S)-N-{2-[3-(Cyklohexankarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)-aminhydrochlorid, M^+H 478;

(S)-N-{2-[3-(4-Fluorfenylkarbonylamino)-4-methoxyfenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)aminhydrochlorid, M^+H 502;

(S)-N-{2-[3-(Fluorfenylkarbonylamino)-4-methoxyfenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid, M^+H 537;

N-{2-[3-(Morfolin-4-karbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid, M^+H 516;

N-{2-[3-(3,4,5-Trimethoxyfenylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin, M^+H 597;

N-{2-[3-(3,5-Dichlorfenylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid, M^+H 575;

N-{2-[3-(Benzo[1,3]dioxol-5-karbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid, M^+H 551;

N-{2-[3-(4-Trifluormethylfenylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-

-ylmethyl]aminhydrochlorid, M^+H 575;

N-{2-[3-(4-terc. Butylfenylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid, M^+H 563;

N-{2-[3-(4-Methansulfonylfenylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid, M^+H 585;

N-{2-[3-(Cyklohexankarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-ethyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid, M^+H 499;

N-{2-[3-(4-Methylfenylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-ethyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid, M^+H 507;

N-{2-[3-(4-Methoxyfenylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-ethyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid, M^+H 523;

N-{2-[3-(Furan-2-karbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-ethyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid, M^+H 483;

(R)-N-{2-[3-(4-Methansulfonylfenylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)aminhydrochlorid, M^+H 550;

N-{2-[3-(Pyridin-3-karbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amindichlorid, M^+H 508;

N-{2-[3-(4-Trifluormethoxyfenylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid, M^+H 591;

N-{2-[3-(4-Ethylfenylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid, M^+H 535;

N-{2-[3-(Bifenylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid, M^+H 583;

(R)-N-{2-[3-(4-terc. Butylfenylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)-

aminhydrochlorid, M^+H 528;

(R)-N-{2-[3-(4-Trifluormethylfenylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)-aminhydrochlorid, M^+H 540;

N-{2-[3-(4-Kyanofenylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]-aminhydrochlorid, M^+H 532;

N-{2-[3-(4-Propylfenylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]-aminhydrochlorid, M^+H 549;

N-{2-[3-(4-Butylfenylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]-aminhydrochlorid, M^+H 563;

(R)-N-{2-[3-(4-Kyanofenylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)-aminhydrochlorid, M^+H 497;

N-{2-[3-(4-terc. Butylfenylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-butyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]-aminhydrochlorid, M^+H 577;

N-{2-[3-(4-Methoxyfenylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-butyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]-aminhydrochlorid, M^+H 551;

N-{2-[3-(Cyklohexankarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-butyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]-aminhydrochlorid, M^+H 527;

N-{2-[3-(Furan-2-karbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-butyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]-aminhydrochlorid, M^+H 511;

N-{2-[3-(Benzo[1,3]dioxol-5-karbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-butyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid, M^+H 565;

N-{2-[3-(4-Methoxyfenylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-pentyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]-aminhydrochlorid, M^+H 565;

N-{2-[3-(Pyridin-4-karbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]-

amindichlorid, M^+H 508;

N-{2-[3-(Benzo[1,3]dioxol-5-karbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-allyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid, M^+H 549;

N-{2-[3-(4-Trifluormethylfenylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(isopropylaminokarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid, M^+H 547;

N-{2-[3-(4-Methoxykarbonylfenylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin, M^+H 547;

N-{2-[3-(4-Hydroxykarbonylfenylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin, M^+H 565;

N-{2-[3-(2,3-Benzo[1,3]dioxol-5-karbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-(1-ethylpropyl)-[1-(morfolin-4-karbonyl)-piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid M^+H 579;

N-{2-[3-(6-Oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridazin-3-karbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(diethylaminkarbonyl)-piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid M^+H 513;

N-{2-[3-(4-Fluorfenylkarbonylamino)-4-methoxyfenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid, teploty tání 96 až 102 °C, M^+H 555;

(R)-N-{2-[3-(4-Fluorfenylkarbonylamino)-4-methoxyfenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid, teploty tání 86 až 92 °C, M^+H 555;

N-{2-[3-(4-Methansulfonylfenylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-isopropyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid, M^+H 585;

N-{2-[3-(2,3-Benzo[1,3]dioxol-5-karbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-(2,2,2-trifluorethyl)-[1-(dimethylaminokarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminisopropionát, M^+H 535; a

N-{2-[3-(2,3-Benzo[1,3]dioxol-5-karbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(methylaminokarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid, M^+H 495.

Příklad 11

Příprava sloučeniny obecného vzorce Ik jak je popsáno ve schématu M

Cesta (a)

11A. N-{2-[4-(Morfolin-4-karbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)amin

N-[2-(4-Aminofenyl)-1-methylethyl]-N-propyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)amin (60 mg) se rozpustí v ethylacetátu (1 ml) a nasyceném uhličitanu draselném (1 ml). Směs se ochladí v ledové lázni na 0 °C a přidá se morfolin-4-karbonylchlorid (0,03 ml). Směs se míchá 30 minut a vrstvy se oddělí. Organická vrstva se suší nad síranem hořečnatým, filtruje se a rozpouštědlo se odstraní a získá se N-{2-[4-(morfolin-4-karbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)amin (90 mg) jako pěna, M^+H 481.

Cesta (b)

11B. N-[2-(3-Isopropylureidofenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)aminhydrochlorid

K roztoku N-[2-(3-aminofenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-piperidin-4-ylmethyl)aminu (0,2 g, 0,567 mmol) v dichlormethanu (12 ml) se přidá isopropylisokyanát (0,765 mmol). Reakční směs se míchá při 22 °C po dobu 15 hodin. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Produkt se izoluje jako hydrochloridová sůl z ethyletheru a získá se N-[2-(3-isopropylureidofenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)aminhydrochlorid (0,205 g, 76 %), M^+H 439.

Cesta (c)

11C. N-[2-(3-Karbamoylamino)fenyl]-1-methylethyl-N-propyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)amin

Roztok kyanátu draselného (9 mg) ve vodě (0,5 ml) se přidá k roztoku N-[2-(3-aminofenyl)-1-methylethyl]-N-propyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)aminu (40 mg) ve vodě (2 ml) a kyselině octové (1 ml). Směs se míchá při teplotě okolí po dobu 72 hodin a potom se alkalizuje na pH 9 s 10% hydroxidem sodným. Roztok se extrahuje dichlormetanem a organická fáze se suší nad síranem sodným, filtruje se, odpaří se ve vakuu a získá se N-[2-(3-karbamoylamino)fenyl]-1-methylethyl-N-propyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)amin (35 mg), M^+H 411,2.

11D. Podobně, náhradou N-[2-(3-aminofenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-(piperidin-4-ylmethyl)aminu s jinými aminy a náhradou isopropylisokyanátu jinými isokyanáty a následně postupy popsány shora u příkladu 11B se připraví následující sloučeniny obecného vzorce Ik:

N-{2-[3-(3-Fenylureido)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethylaminhydrochlorid, M^+H 559; a

N-{2-[3-(3-Fenylureido)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethylaminhydrochlorid, M^+H 487;

Příklad 12

Příprava sloučenin obecného vzorce II, jak je popsáno ve schématu N

Následující sloučeniny obecného vzorce II se připraví

stejným způsobem jako sloučeniny obecného vzorce Ij, ale 2-furoylchlorid se nahradí sulfonylchloridem a podle postupů popsaných v příkladu 10A:

N-[2-(3-Methansulfonylamino)fenyl]-1-methylethyl]-N-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid, M^+H 481;

N-[2-(3-Methansulfonylamino)fenyl]-1-methylethyl]-N-propyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)aminhydrochlorid, M^+H 445;

N-{2-[3-(4-Methylfenylsulfonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)amin, M^+H 522;

N-[2-(4-Methansulfonylamino)fenyl]-1-methylethyl]-N-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid, M^+H 481;

N-{2-[4-(Methansulfonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)aminhydrochlorid, M^+H 446; a

N-{2-[4-(Benzensulfonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminhydrochlorid, M^+H 543.

Příklad 13

Příprava sloučenin obecného vzorce Im, jak je popsáno ve schématu O

N-{2-[3-(4-Dimethylaminosulfonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)amin

N-[2-(4-Aminofenyl)-1-methylethyl]-N-propyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)amin (50 mg) se rozpustí v dichlormethanu (2 ml) a pyridinu (0,01 ml). Směs se ochladí v ledu a přidá se dimethylsulfamoylchlorid (0,015 ml). Směs se udržuje při 5 °C po dobu 72 hodin a promyje se nasyceným

hydrogenuhlíčanem sodným. Organická vrstva se suší (Na_2SO_4), filtruje a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a získá se N-{2-[3-(4-dimethylaminosulfonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)-amin jako olej (19 mg), M^+H 475.

Příklad 14

Příprava sloučenin obecného vzorce In, jak je popsáno ve schématu P

N-[2-(4-Dimethylaminofenyl)-1-methylethyl]-N-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amindihydrochlorid

Roztok N-[2-(4-aminofenyl)-1-methylethyl]-N-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]aminu (0,256 mmol) v kyselině mravenčí (1,0 ml) a 37% formaldehyd (1,0 ml) se zahřívá při 100 °C po dobu 6 hodin. Reakční směs se alkalizuje na pH 10 pomocí 3 N roztoku hydroxidu sodného a extrahuje se ethylacetátem (25 ml). Organická fáze se suší nad bezvodým síranem sodným a koncentruje se za sníženého tlaku. Produkt se izoluje jako hydrochloridová sůl z ethyletheru a získá se N-[2-(4-dimethylaminofenyl)-1-methylethyl]-N-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amindihydrochlorid (0,09 g, 77 %), M^+H 431.

Příklad 15

Následují reprezentativní farmaceutické formulace obsahují sloučeninu obecného vzorce I

Tabletová formulace

Následující složky se důkladně smísí a lisují se do jednotlivých rýhovaných tablet.

Složka	Množství/tabletu, mg
sloučenina podle vynálezu	400
kukuřičný škrob	50
sodná kroskarmelóza	25
laktóza	120
stearát hořečnatý	5

Kapslová formulace

Následující složky se důkladně smísí a umístí se do tvrdých želatinových kapslí.

Složka	Množství/kapsli, mg
sloučenina podle vynálezu	200
laktóza, sušená roztříkovaním	148
stearát hořečnatý	2

Suspenzní formulace

Následující složky se smísí za vzniku suspenze pro orální podání

Složka	Množství
sloučenina podle vynálezu	1,0 g
kyselina fumarová	0,5 g
chlorid sodný	2,0 g
methyylparaben	0,15 g
propylparaben	0,05 g
granulovaný cukr	25,5 g
sorbitol (70% roztok)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
aromát	0,035 ml
barviva	0,5 mg

19.09.00

destilovaná voda

q.s do 100 ml

Injektovatelná formulace

Následující složky se smísí do formy injektovatelné formulace.

Složka	Množství
sloučenina podle vynálezu	0,2 g
acetát sodný, puřrový roztok, 0,4 M	2,0 ml
HCl (1 N) nebo NaOH (1 N)	q.s. na vhodné pH
voda (destilovaná, sterilní)	q.s. do 20 ml

Topická formulace

Topická formulace se připraví z následujících složek:

Složka	Množství, g
sloučenina podle vynálezu	10
Span 60	2
TWEEN ^R 60	2
minerální olej	5
petrolatum	10
methyylparaben	0,15
propylparaben	0,05
BHA (butylovaný hydroxyanisol)	0,01
voda	q.s. do 100

Všechny uvedené složky kromě vody se sloučí a zahřejí se za míchání na 60 až 70 °C. Pak se přidá při 60 °C za intenzivního míchání dostatečné množství vody, aby se složky emulgovaly a přidá se voda q.s. do 100 g.

Čípková formulace

Čípek o celkové hmotnosti 2,5 g se připraví smícháním sloučeniny podle vynálezu s Witepsol^R H-15 (triglyceridy nasycených rostlinných mastných kyselin; Riches-Nelson, Inc., New York) a má následující složení

sloučenina podle vynálezu	500 mg
Witepsol ^R H-15	zbytek

Nasální sprejová formulace

Několik vodných suspenzí obsahujících 0,025 až 0,5 % aktivní sloučeniny se připraví jako nasální sprejové formulace. Formulace případně obsahují neaktivní složky, jako je mikrokryсталická celulóza, sodná karboxymethylcelulóza, dextróza a podobně. Může být přidána kyselina chlorovodíková pro nastavení pH. Nasální sprejové formulace mohou být odměřovány pomocí nasálního odměřovacího čerpadla, obvykle oddělovacího 50 až 100 mikrolitrů na jedno spuštění. Typický dávkovací rozvrh je 2 až 4 spreje každých 4 až 12 hodin.

Příklad 16

Radioligandové vazebné studie

Inhibiční účinnost sloučenin podle vynálezu *in vitro* se stanovila za použití modifikace metody, kterou popsal Hegde, S. S. a kol., *Br. J. Pharmacol.*, 1997, 120, 1409-1418.

Pro zkoušku se použijí buněčné membrány z vaječnickových buněk čínských křečků exprimující rekombinantní lidské muskarinové receptory (m_1 - m_5). Tato zkouška se provede s radioligandem [³H]N-methylskopolaminu (0,4 nM, specifická aktivita 84 Ci.mmol⁻¹) v konečném objemu 0,25 ml Tris-Krebsova pufru. Nespecifická vazba se stanoví s 1 μ M atropinu. Zkouška se provede za použití scintilační

19.09.00

proximitní technologie. Křivky kompetice-dislokace se generují za použití 10 koncentrací testovaných sloučenin a jsou analyzovány za použití iterativní křivky 4-parametrové rovnice. Hodnoty pIC_{50} ($-\log IC_{50}$) se převedou na hodnoty pK_i za použití Cheng-Prusoffovy rovnice.

Sloučeniny podle vynálezu byly aktivní v této zkoušce.

Příklad 17

Antimuskarinová aktivita u anestetizovaných krys

Inhibiční účinnost na muskarinový receptor sloučenin podle vynálezu *in vivo* se stanovila za použití modifikace metody popsané Hegde-em, S. S. a kol. *Proceedings of the 26th Annual Meeting of the International Continence Society* (27. srpna až 30. srpna) 1996, abstrakt 126.

Samičky krys Sprague-Dawley se anestetizovaly a připravily se pro intravenózní podání léčiva, v některých případech měřením arteriálního tlaku, srdeční frekvence a vnitřního tlaku v močovém měchýři. Účinek testovaných sloučenin na objemem indukované kontrakce močového měchýře a oxotremorinem indukovanou sekreci slin se stanoví v oddělených skupinách zvířat. Objemem indukované reflexní kontrakce močového měchýře se indukují naplněním močového měchýře fyziologickým roztokem. Testované sloučeniny se podají intravenózně kumulativním způsobem v 10 minutových intervalech. Ke konci zkoušky se přidá jako pozitivní kontrola atropin (0,3 mg/kg, iv). V oddělené skupině zvířat se stanoví míra slinění jako odezva na oxotremorin (0,1 mg/kg, iv) během 10-ti minutové periody poté co zvířatům byla podána intravenózně jedna dávka testované sloučeniny. Výstup slin se stanovil umístěním předem zvážených bavlněných polštářků do úst zvířat a zvážením těchto polštářků 10 minut po podání oxotremorinu.

19.09.00

Sloučeniny podle vynálezu byly aktivní v této zkoušce.

Příklad 18

Antimuskarinová aktivita u anestetizovaných psů

Inhibiční účinnost na muskarinový receptor sloučenin podle vynálezu *in vivo* se stanovila za použití modifikace metody popsané Newgreen-em, D. T. a kol. *J. Urol.*, 1996, 155 (Dodatek 5), 1156.

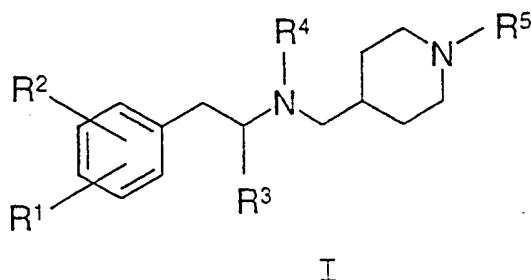
Samice psů se anestetizovaly pentobarbitalem a připravily se pro měření arteriálního tlaku, srdeční frekvence a pánevním nervem vyvolaných kontrakcí měchýře a chorda-linguálním nervem vyvolané sekrece slin. Pánevní a chorda-linguální nervy se stimulují 20 sekund, respektive 2 minuty s minimálním 10ti minutovým intervalem mezi každou stimulací. Jakmile se získaly dvě konzistentní kontrolní odezvy, dávkovala se testovaná sloučenina kumulativním způsobem, 3 minuty před každou stimulací pánevního a chorda-linguálního nervu. Ke konci studie se podal atropin (1,0 mg/kg, iv) jako pozitivní kontrola.

Sloučeniny podle vynálezu byly aktivní v této zkoušce.

Sloučenina	pK _i Příklad 16	pK _i Příklad 17	pK _i Příklad 17
N-Ethyl-N-[2-(4-methoxyfenyl)-1-methylethyl]-[1-(dimethylaminokarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin	8,69	8,29	6,39
N-Ethyl-N-[2-(3-trifluormethylfenyl)-1-methylethyl]-[1-(dimethylaminokarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin	8,94	8,61	7,19
N-Ethyl-N-[2-(3-trifluormethylfenyl)-1-methylethyl]-[1-piperidin-1-karbonyl]piperidin-4-ylmethyl]amin	9,31	9,13	7,46
N-[2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin	8,78	8,64	6,57
N-[2-(3-Chlorfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-piperidin-1-karbonyl]piperidin-4-ylmethyl]amin	9,09	8,73	7,08
N-n-propyl-N-[2-(3-trifluormethylfenyl)-1-methylethyl]-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin	8,91	8,77	6,80
N-[2-(2,3-Dihydrobenzofuran-6-yl)-1-methylethyl]-N-n-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin	8,92	8,75	6,60
N-[Cyklopropylmethyl-N-(2,3-dihydrobenzofuran-6-yl)-1-methylethyl]-[1-(tetrahydropyran-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin	8,89	8,83	6,87
N-[2-(2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl]-N-ethyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl]amin	8,52	8,23	6,65
N-[2-(2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl]-N-n-propyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl]amin	8,74	8,44	6,69
N-Ethyl-N-[2-(indan-5-yl)-1-methylethyl]-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl]amin	8,94	8,62	7,13
(S)-N-{3-[4-(2-(2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl)-ethylamino]methylpiperidin-1-yl]-3-oxopropyl}methansulfonamid	8,51	8,13	6,50
N-[2-(3,3-Dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-6-yl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin	9,02	9,08	7,13
N-{2-[3-(4-Methoxyfenylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-n-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin	9,69	7,22	6,46
N-{2-[3-(4-Methylfenylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-n-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin	9,14	6,84	6,42

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučenina obecného vzorce I



kde R^1 je vždy nezávisle vodík, alkyl, alkyloxy, halogen, halogenalkyl nebo amino;

R^2 je vždy nezávisle:

- (1) alkyl,
- (2) alkyloxy,
- (3) halogen,
- (4) halogenalkyl,
- (5) nitro,
- (6) heterocyklyl, případně substituovaný s oxo,
- (7) $-O(CH_2)_pX$, kde p je 0 až 6 a X je nezávisle vybráno z halogenalkylu nebo arylu,
- (8) $-NR^7R^8$,
- (9) $-NR^6COR^9$,
- (10) $-NR^6CONR^7R^8$,
- (11) $-NR^6CSR^9$,
- (12) $-NR^6CSNR^7R^8$,
- (13) $-NR^6SO_2R^9$,
- (14) $-NR^6SO_2NR^7R^8$,
- (15) $-SR^9$,
- (16) $-SOR^9$,
- (17) $-SO_2R^9$,
- (18) $-SO_2NR^7R^8$; nebo

R^1 a R^2 tvoří společně s kruhem ke kterému jsou vázány, 5-

19.09.00

nebo 6-členný monocyklický nasycený nebo nenasycený kruh, případně obsahující 0, 1 nebo 2 heteroatomy, nezávisle vybrané z dusíku, kyslíku nebo síry.

R^3 a R^4 jsou vždy nezávisle nižší alkyl, alkenyl nebo cykloalkyl;

R^5 je vždy nezávisle:

- (1) vodík,
- (2) $-\text{COR}^9$,
- (3) $-\text{COOR}^7$,
- (4) $-\text{CONR}^7\text{R}^8$,
- (5) $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{COR}^9$,
- (6) $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{R}^9$,
- (7) $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{CONR}^7\text{R}^8$,
- (8) $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$,
- (9) $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{COR}^9$,
- (10) $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^9$,
- (11) $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{CONR}^7\text{R}^8$,
- (12) $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$,
- (13) $-\text{CSR}^9$,
- (14) $-\text{CSNR}^7\text{R}^8$,
- (15) $-\text{SO}_2\text{R}^9$,
- (16) $-\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$,
- (17) $-\text{SO}_2(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^9$, nebo
- (18) $-\text{SO}_2\text{NR}^6(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^7$;

kde

n je 1 až 6

R^6 a R^7 jsou vždy nezávisle vodík nebo nižší alkyl;

R^8 je vždy nezávisle vodík, nižší alkyl, cykloalkyl, aryl nebo heteroaryl;

R^9 je vždy nezávisle:

- (1) alkyl,
- (2) cykloalkyl,
- (3) arylalkyl,
- (4) aryl, nesubstituovaný nebo mono-, di-, nebo

trisubstituovaný aryl, kde substituenty jsou nezávisle vybrány ze souboru, který zahrnuje nižší alkyl, alkyloxy, halogen, halogenalkyl, kyano, nitro, $-\text{CONR}^7\text{R}^8$, $-\text{COR}^7$, $-\text{COOR}^7$, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NCOR}^9$, $-\text{SO}_2\text{R}^9$, $-\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ nebo $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{X}$, kde p je 0 až 6 a X je halogenalkyl nebo aryl,

(5) heterocyklyl, případně substituovaný jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru, který zahrnuje nižší alkyl, hydroxy, hydroxyalkyl, oxo, $-\text{COR}^7$ nebo $-\text{COOR}^7$, nebo

(6) heteroaryl, případně substituovaný jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru, který zahrnuje nižší alkyl, alkyloxy, halogen, halogenalkyl, kyano, nitro, $-\text{CONR}^7\text{R}^8$, $-\text{COR}^7$, $-\text{COOR}^7$, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NCOR}^9$, $-\text{SO}_2\text{R}^9$, $-\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ nebo $-\text{O}(\text{CH})_p\text{X}$, kde p je 0 až 6 a X je halogenalkyl nebo aryl;

a její jednotlivé izomery nebo racemické nebo neracemické směsi izomerů nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

2. Sloučenina podle nároku 1, kde R^3 a R^4 jsou vždy nezávisle nižší alkyl nebo cykloalkyl.

3. Sloučenina podle nároku 2, kde R^3 a R^4 jsou vždy nezávisle methyl, ethyl, propyl, isopropyl nebo cyklopropylmethyl.

4. Sloučenina podle nároku 3, kde R^3 je methyl a R^4 je vždy nezávisle ethyl, propyl, isopropyl nebo cyklopropylmethyl.

5. Sloučenina podle nároku 4, kde R^5 je $-\text{SO}_2\text{R}^9$, $-\text{COR}^9$, $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ nebo $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^9$.

6. Sloučenina podle nároku 5, kde R^5 je $-\text{SO}_2\text{R}^9$.

7. Sloučenina podle nároku 6, kde R^9 je alkyl.

8. Sloučenina podle nároku 7, kde R^9 je methyl, ethyl nebo

propyl.

9. Sloučenina podle nároku 5, kde R je $-\text{COR}^9$.

10. Sloučenina podle nároku 9, kde R^9 je heterocyklyl nebo heteroaryl.

11. Sloučenina podle nároku 10, kde R^9 je morfolino, piperidinyl nebo 1,2,3,4-terahydro[1,5]naftyridinyl.

12. Sloučenina podle nároku 5, kde R^5 je $-\text{CONR}^7\text{R}^8$.

13. Sloučenina podle nároku 12, kde R^7 a R^8 jsou vždy nezávisle nižší alkyl.

14. Sloučenina podle nároku 13, kde R^7 a R^8 jsou vždy nezávisle methyl, ethyl nebo propyl.

15. Sloučenina podle nároku 5, kde R^5 je $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^9$.

16. Sloučenina podle nároku 15, kde n je 1 až 4, R^6 je vodík a R^9 je alkyl.

17. Sloučenina podle nároku 16, kde R^9 je methyl, ethyl nebo propyl.

18. Sloučenina podle nároku 8, kde R^1 a R^2 tvoří společně s kruhem ke kterému jsou vázány 5- nebo 6-členný monocyklický nasycený nebo nenasycený kruh, případně obsahující 0, 1 nebo 2 heteroatomy nezávisle vybrané z dusíku, kyslíku nebo síry a kde kruh je případně mono nebo disubstituován nižší alkylskupinou nebo oxoskupinou.

19. Sloučenina podle nároku 18, kde R^1 a R^2 tvoří společně s kruhem ke kterému jsou vázány 5- nebo 6-členný monocyklický nasycený, případně obsahující 0, 1 nebo 2 heteroatomy

19.09.00

kyslíku a kde kruh je případně mono nebo disubstituován nižší alkylskupinou nebo oxoskupinou.

20. Sloučenina podle nároku 19, kde R^1 a R^2 tvoří společně s kruhem ke kterému jsou vázány indanyl, 2,3-dihydrobenzofuran-5-yl, 2,3-dihydrobenzofuran-6-yl, 3,3-dimethyl-2,3-dihydrofuran-5-yl, 3,3-dimethyl-2,3-dihydrofuran-6-yl nebo 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl.

21. Sloučenina podle nároku 20, kde R^1 a R^2 tvoří společně s kruhem ke kterému jsou vázány 2,3-dihydrobenzofuranyl, R^3 je methyl; R^4 je ethyl a R^9 je methyl.

22. Sloučenina podle nároku 5, kde R^1 je vodík a R^2 je alkoxy, halogen nebo halogenalkyl.

23. Sloučenina podle nároku 22, kde R^2 je methoxy, ethoxy, propoxy, chlor, brom nebo trifluormethyl.

24. Sloučenina podle nároku 5, kde R^1 je vodík a R^2 je $-NR^7COR^9$.

25. Sloučenina podle nároku 24, kde R^7 je vodík a R^9 je aryl, případně substituovaný 1 až 3 substituenty vybranými ze souboru, který zahrnuje nižší alkyl, alkoxy, halogen nebo halogenalkyl.

26. Sloučenina podle nároku 25, kde R^9 je fenyl, případně substituovaný 1 až 3 substituenty vybranými ze souboru, který zahrnuje methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, chlor nebo trifluormethyl.

27. Sloučenina obecného vzorce I, kterou je

$N-[2-(2,3\text{-Dihydrobenzofuran-5-yl})-1\text{-methylethyl}]-N\text{-ethyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl)amin};$

$N-[2-(2,3\text{-Dihydrobenzofuran-5-yl})-1\text{-methylethyl}]-N\text{-}$

19.09.00

-propyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl) amin;
 N-[2-(2,3-Dihydrobenzofuran-6-yl)-1-methylethyl]-N-
 -propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl] amin;
 N-[2-(2,3-Dihydrobenzofuran-6-yl)-1-methylethyl]-N-
 -cyklopropylmethyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-
 -ylmethyl] amin;
 N-[2-(2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl]-N-
 -ethyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl] amin;
 N-[2-(2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl]-N-
 -propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl] amin;
 N-[2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-1-methylethyl]-N-
 -ethyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl] amin;
 (S)-N-{3-[4-({[2-(2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl)-1-
 -methylethyl]ethylamino)methyl]piperidin-1-yl]-3-oxopropyl}-
 methansulfonamid;
 N-[2-(Indan-5-yl)-1-methylethyl]-N-ethyl-(1-methan-
 sulfonylpiperidin-4-ylmethyl) amin;
 N-[2-(Indan-5-yl)-1-methylethyl]-N-propyl-(1-methan-
 sulfonylpiperidin-4-ylmethyl) amin;
 N-[2-(3,3-Dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-6-yl)-1-
 -methylethyl]-N-ethyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-
 -ylmethyl] amin;
 N-[2-(3,3-Dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-6-yl)-1-
 -methylethyl]-N-ethyl-(1-methansulfonylpiperidin-4-ylmethyl) amin;
 N-[2-(4-Methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-
 -(dimethylaminokarbonyl)piperidin-4-ylmethyl] amin;
 N-[2-(3-Trifluormethylfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-
 -(dimethylaminokarbonyl)piperidin-4-ylmethyl] amin;
 N-[2-(3-Trifluormethylfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-
 -(piperidin-1-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl] amin;
 N-[2-(4-Trifluormethylfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-
 -(piperidin-1-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl] amin;
 N-[2-(4-Trifluormethylfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-
 -(dimethylaminokarbonyl)piperidin-4-ylmethyl] amin;
 N-[2-(3-Trifluormethylfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-
 -(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl] amin;

N-[2-(3-Trifluormethylfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(1,2,3,4-tetrahydro[1,5]naftyridin-1-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin;

N-[2-(3-Chlorfenyl)-1-methylethyl]-N-ethyl-[1-(piperidin-1-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin;

N-[2-(3-Trifluormethylfenyl)-1-methylethyl]-N-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin;

N-{2-[3-(4-Methoxyfenylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin; a

N-{2-[3-(4-Methylfenylkarbonylamino)fenyl]-1-methylethyl}-N-propyl-[1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-ylmethyl]amin.

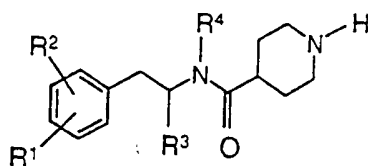
28. Sloučenina podle nároku 1 nebo 27, kde farmaceuticky přijatelná sůl je sůl tvořená kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou fosforečnou, kyselinou trifluoroctovou nebo kyselinou dibenzoyl-L-vinnou.

29. Léčivo, v y z n a č e n é t í m, že obsahuje jednu nebo více sloučenin jak jsou nárokovány v kterémkoliv nároku 1 až 28 a farmaceuticky přijatelné excipienty.

30. Léčivo podle nároku 29 pro léčbu nemocí vztažených k muskarinovému receptoru.

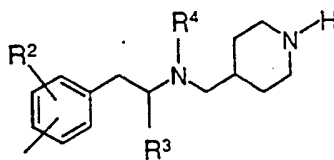
31. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorec I, jak je definována v nároku 1, v y z n a č e n ý t í m, že zahrnuje

a) redukci sloučeniny obecného vzorce



19.09.00

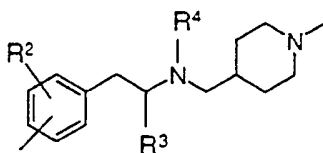
s redukčním činidlem na sloučeninu vzorce



Ia

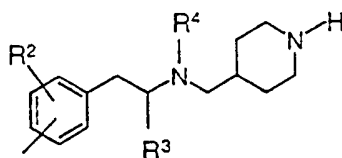
nebo

b) deprotekcí sloučeniny obecného vzorce



20

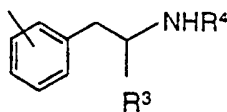
za získání sloučeniny obecného vzorce



Ia

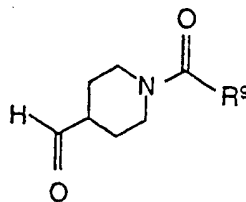
nebo

c) reakcí sloučeniny obecného vzorce



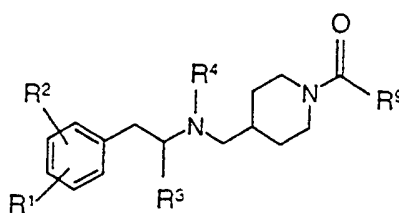
4

se sloučeninou obecného vzorce



23

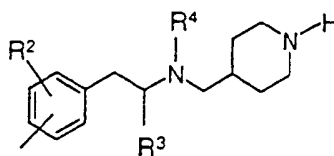
za získání sloučeniny obecného vzorce



Ib

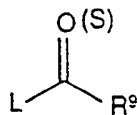
nebo

d) reakci sloučeniny obecného vzorce

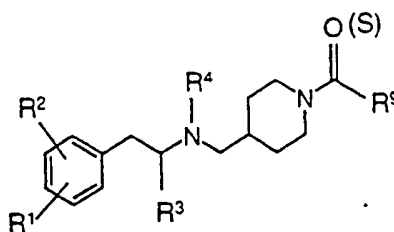


Ia

se sloučeninou obecného vzorce



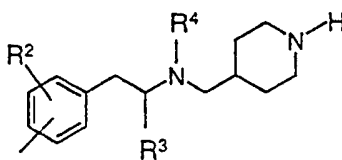
za získání sloučeniny obecného vzorce



Ib

nebo

e) nahrazení H-atomu v poloze 1 piperidinového kruhu obecného vzorce



Ia

skupinami definovanými pro R⁵,

nebo

f) modifikací jednoho nebo více substituentů R¹ až R⁵ s definicemi uvedenými shora, a

je-li to žádoucí, získané sloučeniny se převedou na farmaceuticky akceptovatelnou kyselou adiční sůl.

32. Sloučenina podle kteréhokoliv nároku 1 až 28, připravená postupem jak je nárokováno v nároku 31 nebo jakýmkoliv ekvivalentním způsobem.

33. Použití sloučeniny nárokové v kterémkoliv nároku 1 až 28 pro léčbu nemocí vztažených k muskarinovému receptoru nebo pro přípravu léčiva užitečného v léčbě nemocí.

34. Vynález jak je popsán shora.