



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 698 31 876 T2 2006.07.27

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 049 676 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 698 31 876.5

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US98/27350

(96) Europäisches Aktenzeichen: 98 964 871.2

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 1999/033806

(86) PCT-Anmeldetag: 23.12.1998

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 08.07.1999

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 08.11.2000

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 12.10.2005

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 27.07.2006

(51) Int Cl.⁸: C07D 211/58 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 405/06 (2006.01)

C07D 409/06 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

A61K 31/535 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

68794 P 24.12.1997 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(73) Patentinhaber:

Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc., Raritan, N.J.,
US

(72) Erfinder:

CARSON, R., John, Norristown, US; CARMOSIN, J., Richard, Quakertown, US; FITZPATRICK, J., Louis, Souderton, US; REITZ, B., Allen, Lansdale, US; JETTER, C., Michele, Norristown, US

(74) Vertreter:

BOEHMERT & BOEHMERT, 28209 Bremen

(54) Bezeichnung: (4)-[ARYL(PIPERIDIN-4-YL) AMINOBENZAMIDDERIVATE DIE AN DELTA-OPIOID REZEPTOR BIN-
DEN

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

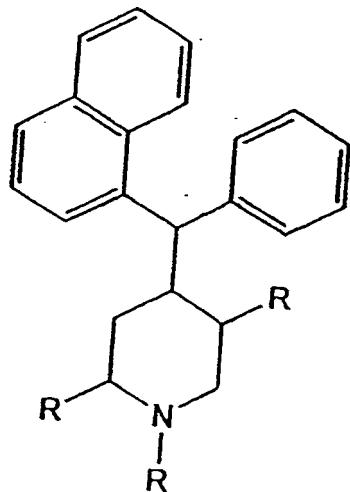
Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf Delta-Opioid-Rezeptor-Agonisten/-Antagonisten. Insbesondere bezieht sich die vorliegende Erfindung auf 4-[Aryl(piperidin-4-yl)]aminobenzamide, die Delta-Opioid-Rezeptor-Agonisten sind und die als Analgetika nützlich sind.

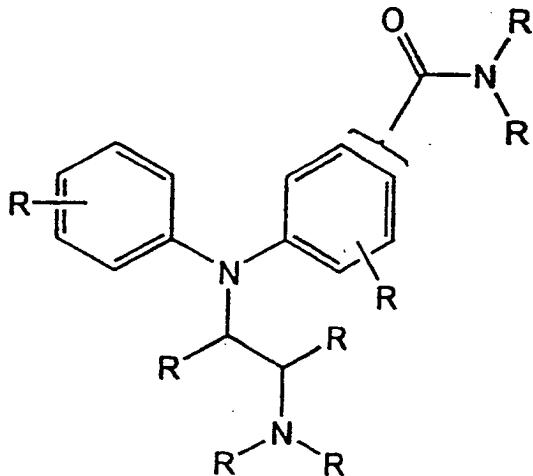
Hintergrund der Erfindung

[0002] WO 97/23466 von Plobbeck N. et al. offenbart Verbindungen (ungefähr) der Formel



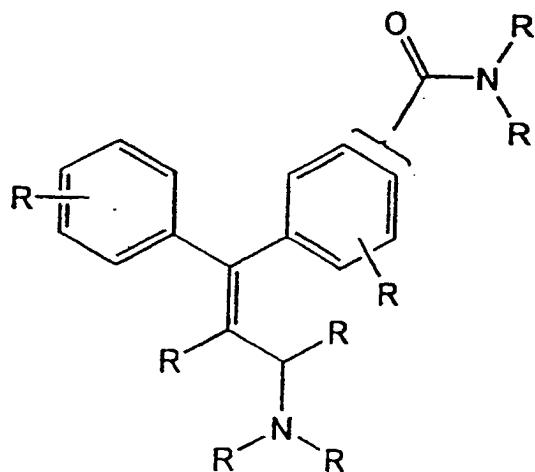
welche Mu-Opioid-Antagonisten sind.

[0003] WO 96/36620 von Dondio G. offenbart Verbindungen (am meisten relevant) der Formel:



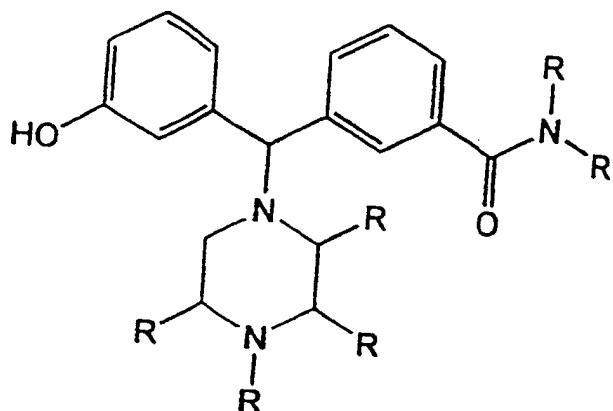
welche Delta-Opioid-Agonisten/-Antagonisten sind.

[0004] WO 97/10230 von Dondio G. et al. offenbart Verbindungen (am meisten relevant) der Formel:



welche Delta-Opioid, Kappa-Opioid und Mu-Opioid-Rezeptor-Agonisten/-Antagonisten sind.

[0005] WO 93/15062 von Chang K. et al. offenbart Verbindungen (ungefähr) der Formel:



welche Delta-Opioid- und Mu-Opioid-Rezeptor-Agonisten sind.

[0006] Es ist eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Delta-Opioid-Rezeptor-Agonisten als Analgetika zur Verfügung zu stellen.

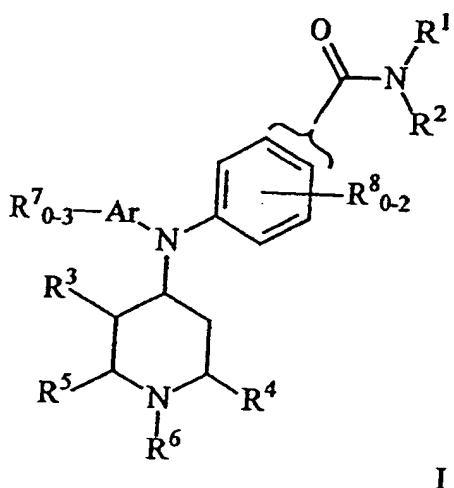
[0007] Es ist eine andere Aufgabe der vorliegenden Erfindung, selektive Delta-Opioid-Rezeptor-Agonisten als Analgetika zur Verfügung zu stellen, die verminderte Nebeneffekte haben.

[0008] Es ist eine andere Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Delta-Opioid-Rezeptor-Agonisten/-Antagonisten als Immunosuppressiva, anti-inflammatoryische Mittel, Mittel für die Behandlung von mentaler Erkrankung, Medikamente für Drogen- und Alkoholmissbrauch, Mittel für die Behandlung von Gastritis und Diarrhöe, kardiovaskuläre Mittel und Mittel für die Behandlung von respiratorischen Krankheiten zur Verfügung zu stellen.

[0009] Es ist eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung, selektive Delta-Opioid-Rezeptor-Agonisten/-Antagonisten als Immunosuppressiva, anti-inflammatoryische Mittel, Mittel für die Behandlung von mentaler Erkrankung, Medikamente für Drogen- und Alkoholmissbrauch, Mittel für die Behandlung von Gastritis und Diarrhöe, kardiovaskuläre Mittel und Mittel für die Behandlung von respiratorischen Krankheiten zur Verfügung zu stellen, die verminderte Nebeneffekte haben.

Zusammenfassung der Erfindung

[0010] Durch die vorliegende Erfindung werden Delta-Opioid-Rezeptor-Agonisten/-Antagonisten der allgemeinen Formel:



zur Verfügung gestellt, wobei

Ar Phenyl, 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl ist, wobei jedes optional mit 1 bis 3 R⁷ substituiert ist;

R¹ und R² unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, C₁₋₈Alkyl; Phenyl, optional mono-, di- oder tri-substituiert mit Halogen, C₁₋₆Alkyl, C₁₋₆Alkoxy oder Trifluormethyl; oder Benzyl, optional mono-, di- oder trisubstituiert mit Halogen, C₁₋₆Alkyl, C₁₋₆Alkoxy oder Trifluormethyl oder, alternativ, R¹ und R² mit ihrer N-Bindungsstelle zusammengenommen sind, um einen Ring zu bilden, welcher ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Piperidinyl und Hexamethyleniminy, wobei jeder der Ringe optional mit 1 bis 4 Methyl-Gruppen substituiert ist;

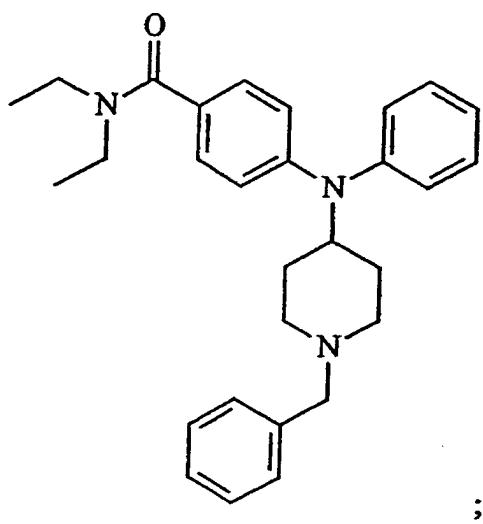
R³ ausgewählt ist aus Wasserstoff und C₁₋₄Alkyl;

R⁴ und R⁵ Wasserstoff sind;

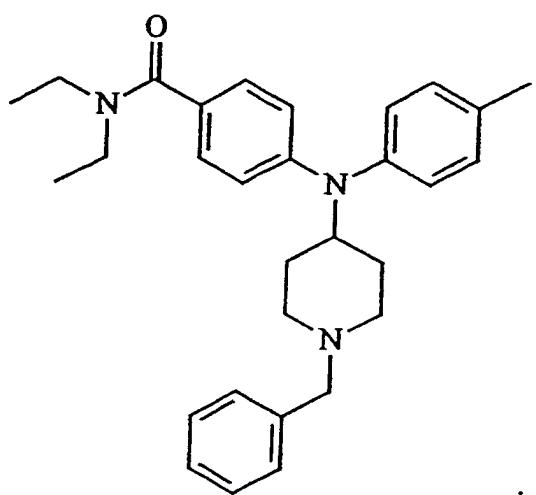
R⁶ ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, C₁₋₈Alkyl; C₃₋₆ZykloalkylC₁₋₃alkyl; C₃₋₆Alkenyl; C₁₋₆AlkoxyC₁₋₃alkyl und PhenylC₁₋₄Alky, wobei das Phenyl optional mono-, di- oder tri-substituiert mit R⁷ ist;

R⁷ unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Hydroxyl, Halogen, C₁₋₃Alkyl, C₁₋₃Alkoxy, C₁₋₆Acyl, C₁₋₃Acylloxy, Cyano, Amino, C₁₋₃Acylamino, C₁₋₃Alkylamino, di(C₁₋₃Alkyl)amino, C₁₋₃Alkylthio, C₁₋₃Alkylsulfonyl, Trifluormethyl und Trifluormethoxy, und zwei R⁷ zusammen eine einzigen Rest bilden können, der ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus -(CH₂)₃₋₅ und -O(CH₂)₁₋₃O- gebunden an benachbarte Kohlenstoffatome von Ar; und

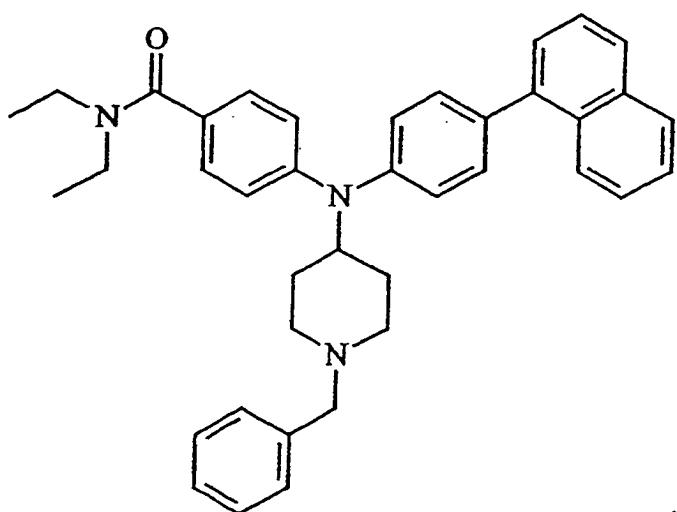
R⁸ unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Halogen, C₁₋₆Alkyl, C₁₋₆Alkoxy und Trifluormethyl; wobei die Verbindungen der Formeln:



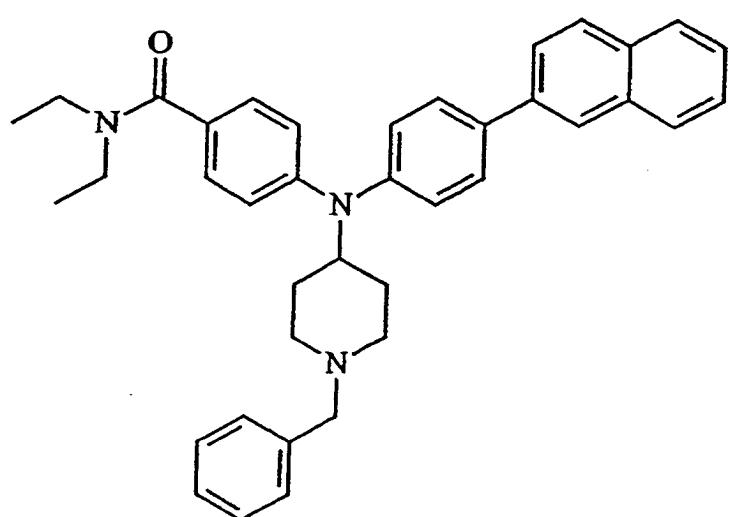
;



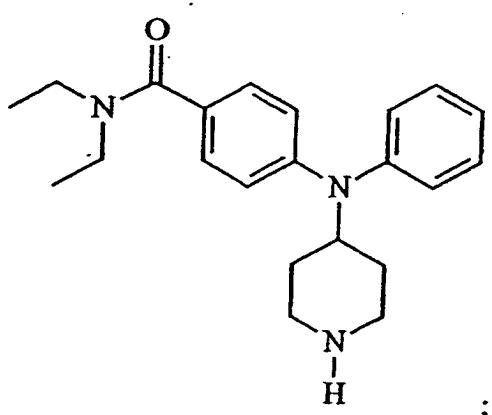
;



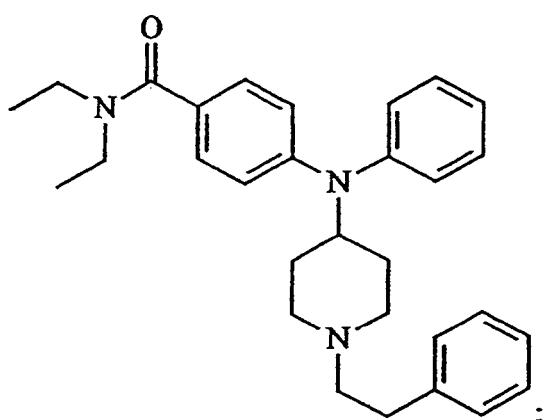
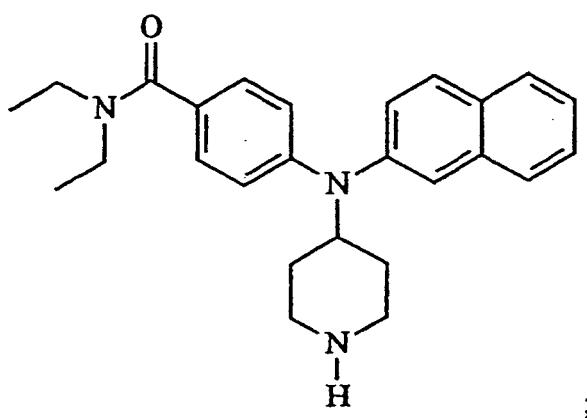
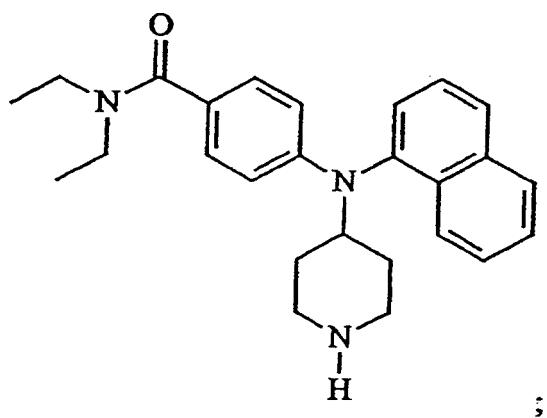
;

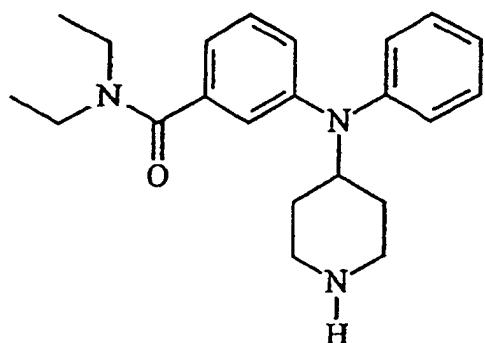
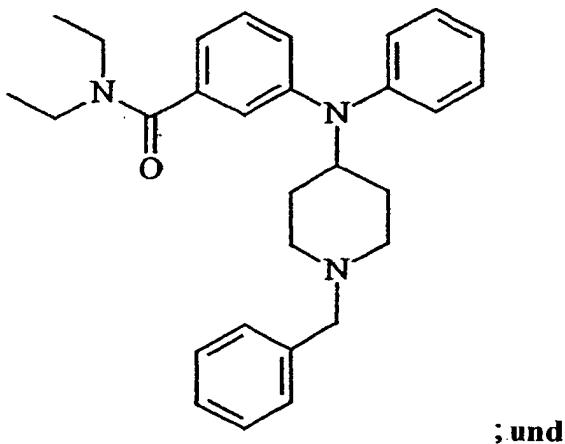


;



;





ausgenommen sind.

[0011] Als Delta-Opioid-Rezeptor-Agonisten sind solche Verbindungen nützlich als Analgetika. In Abhängigkeit von ihrem Agonisten-/Antagonisten-Effekt sind solche Verbindungen ebenso nützlich als Immunsuppressive, anti-inflammatorische Mittel, Mittel für die Behandlung von mentaler Erkrankung, Medikamente für Drogen- und Alkoholmissbrauch, Mittel für die Behandlung von Gastritis und Diarröe, kardiovaskuläre Mittel und Mittel für die Behandlung von respiratorischen Krankheiten.

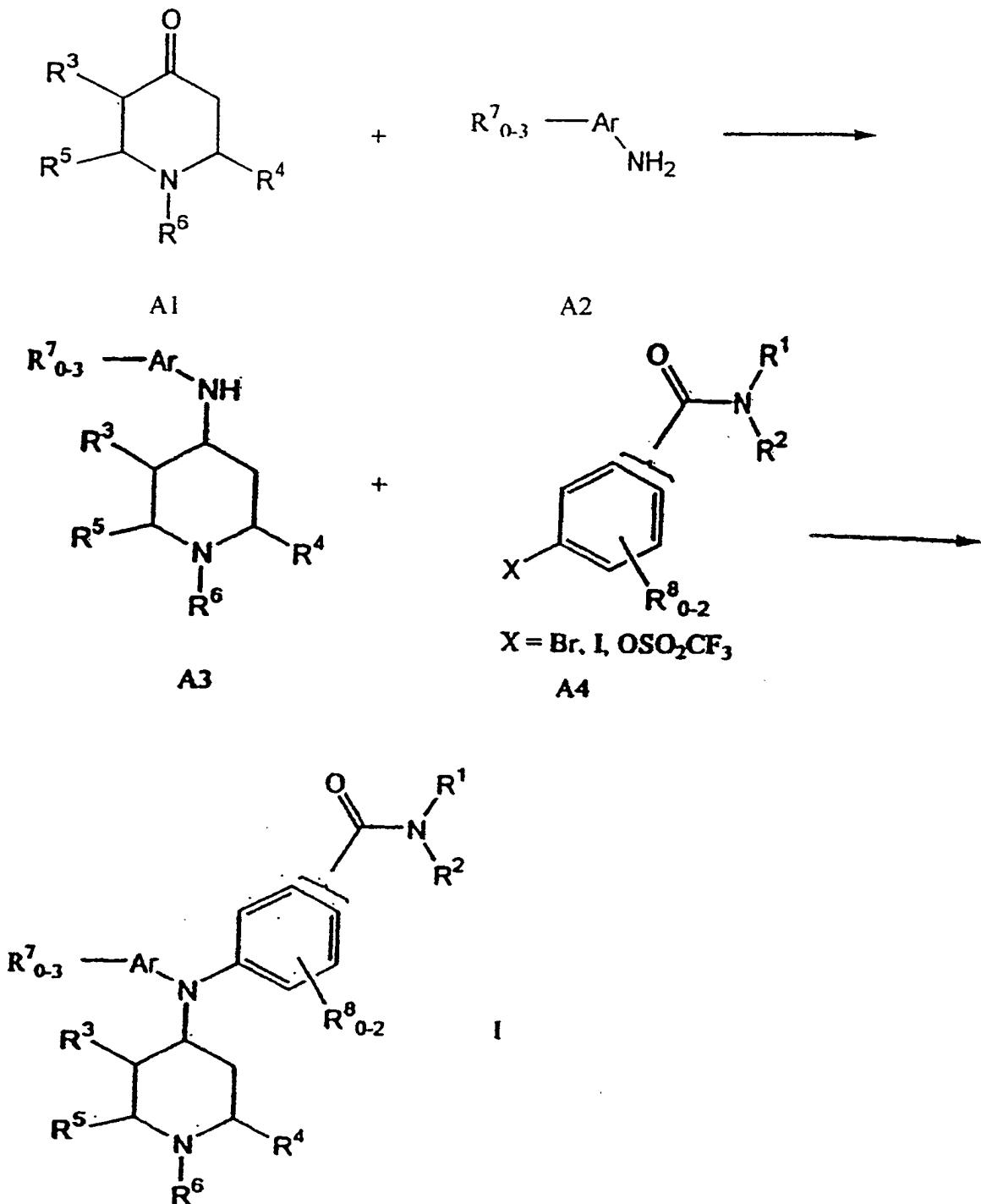
Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0012] Die Kernstruktur der Verbindungen der vorliegenden Erfindung kann in einem Zweischritt-Prozess hergestellt werden. Dieser Prozess muß, wie für die Strategie benötigt, die verwendet wird, um die verschiedenen Substituenten zu erhalten, modifiziert werden. In einer ersten Strategie werden die Ausgangsmaterialien wie gewünscht mit den End-Substituenten substituiert und, wo die Substituenten oder ihre geschützten Formen stabil gegenüber den Reaktionsbedingungen sind, kann die Kernstruktur nachfolgend durch den Zweischritt-Prozess hergestellt werden. In einer zweiten Strategie wird die End-Kernstruktur erhalten und, wo die Kernstruktur stabil gegenüber den modifizierenden Reaktionsbedingungen ist, werden die Substituenten wie gewünscht modifiziert. Variationen können Modifizieren der Substituenten an Intermediaten oder Ersetzen der Vorfäher-Substituenten an der beendeten Kernstruktur einschließen.

[0013] Schema A beschreibt im Allgemeinen die Herstellung der Verbindungen der vorliegenden Erfindung. Der erste Schritt von Schema A ist eine reduktive Alkylierung von Piperidon A1 und Amin A2, um N-Aryl-Piperidinamin A3 herzustellen. Die reduktive Alkylierung wird durch Kombinieren des Ketons A1, Amins A2 und einer Kombination eines geeigneten Lösungsmittels/reduzierenden Mittels durchgeführt, um eine Reaktionsmischung zu bilden, welche wie benötigt gekühlt oder erhitzt wird. Geeignete Lösungsmittel/Reduktionsmittel-Kombinationen schließen 1,2-Dichlorethan oder Acetonitril/ $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ + Säure-Katalysator; Methanol/ NaBH_3CN + Säure-Katalysator, Methanol oder Ethanol oder Isopropanol/ NaBH_4 oder alkoholisches Lösungsmittel/ H_2 + Edelmetall-Katalysator ein. Die Verwendung der Kombination aus 1,2-Dichlorethan oder Acetonitril/ $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ + Säure-Katalysator wurde durch Abdel-Magid, A. F. et al., J. Org. Chem., Vol. 61, pp 3849–3862 (1996) weiter beschrieben. Im zweiten Schritt von Schema A wird das N-Aryl-Piperidinamin A3 mit einem Brom-, Jod- oder Trifluormethansulfonyloxy-substituierten Benzamid A4 bei Anwesenheit eines Palladium-Katalysators, Phosphin-Liganden und einer Base reagiert, um das (N-Aryl, N-piperidin-4-yl)aminobenzamid zu geben. Bevorzugte Palladium-Katalysatoren schließen PdCl_2 + Phosphin-Ligand, tris(Dibenzylidenace-

ton)dipalladium(0), welches $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ + Phosphin-Ligand ist, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ + Phosphin-Ligand und $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4(0)$ ein. Geeignete Phosphin-Liganden schließen BINAP und tri(o-Tolyl-phosphin) ein. Geeignete Basen schließen NaOtBu und Cs_2CO_3 ein. Die Reaktion des zweiten Schritts ist eine Arylierung, weiter beschrieben durch Buchwald, S. L., J. Org. Chem., Vol. 61, p 1133 (1996). Die Herstellung der verschiedenen Ausgangsmaterialien für Schema A gehört zum Standardwissen des Fachmanns.

SCHEMA A



[0014] Bevorzugtes Ar ist Phenyl.

[0015] Bevorzugte R^1 und R^2 sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, t-Butyl, i-Butyl, Phenyl, p-Chlorphenyl, p-Fluorphenyl, p-Methylphenyl, p-Trifluormethylphenyl, Benzyl, p-Chlorbenzyl, p-Fluorbenzyl, p-Methylbenzyl und p-Trifluormethylbenzyl oder, alternativ, bevorzugte R^1 und R^2 sind mit ihrer N-Bindungsstelle zusammen genommen, um einen Ring zu bilden, welcher ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Pyrrolidinyl und Piperidinyl.

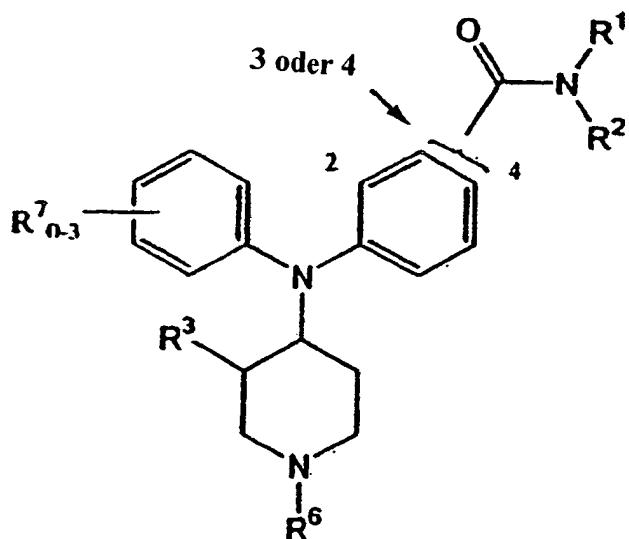
[0016] Bevorzugte R³ sind ausgewählt aus Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl und t-Butyl.

[0017] Bevorzugte R⁶ sind ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Zyklopropylmethyl, Ethenyl, Allyl, Methoxymethyl, Benzyl, p-Chlorbenzyl, p-Fluorbenzyl, p-Methylbenzyl, p-Trifluormethylbenzyl, p-Aminobenzyl und PhenylCH₂CH₂-, wobei jedes mit R⁷ substituiert sein kann, wie oben gelehrt. Es ist eine bevorzugte Ausführungsform von R⁶, dass, wo es eine Phenyl-Gruppe enthält, der Rest, der die Phenyl-Gruppe mit der Piperidinyl-Gruppe verbindet, mindestens zwei Kohlenstoffatome lang ist. Daher kann dieser Verbindungsrest Ethyl oder Propyl sein, welches mit der Phenyl-Gruppe beta-substituiert ist, oder Propyl, welches Gamma-substituiert ist.

[0018] Bevorzugte R⁷ sind unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Hydroxyl, Chlor, Brom, Fluor, Methyl, Ethyl, n-Ethyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Formyl, Acetoxy, Cyano, Amino, Methylamido, Methylamino, N,N-Dimethylamino, Methylthio, Methylsulfonyl, Trifluormethoxy und Trifluormethyl und bevorzugte Reste, wo zwei R⁷ zusammen einen einzelnen Rest bilden, sind ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Propylen, Butylen und -OCH₂O-.

[0019] Bevorzugte R⁸ sind unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Chlor, Brom, Fluor, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy und Trifluormethyl.

[0020] Bevorzugte Verbindungen der vorliegenden Erfindung haben die allgemeine Struktur:

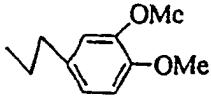
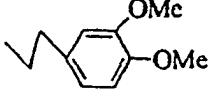
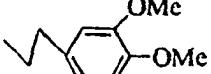
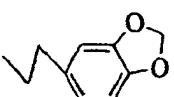
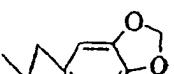
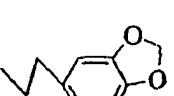
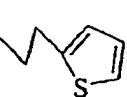
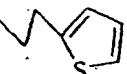


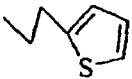
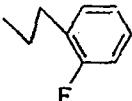
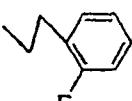
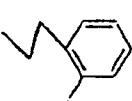
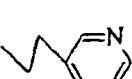
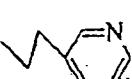
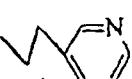
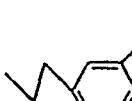
wobei R¹, R², R³, R⁶ und R⁷ abhängig ausgewählt sind aus den Gruppen, bestehend aus:

Verb.- Nr.	R ⁷	R ⁶	R ¹	R ²	Amid- Subst.	R ³
P1	kein	-CH ₂ CH=CH ₂	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P2	kein	-CH ₂ ◀	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P3	3-OH	-CH ₂ CH=CH ₂	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P4	3-OH	-CH ₂ ◀	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P5	3-OH	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P6	3-OH	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P7	3-OH	-CH ₂ CH ₂ Ph	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P8	3-OH	-CH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H
P9	3-OH	-CH ₂ CH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H
P10	3-OH	-CH ₂ CH ₂ Ph	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H
P11	3-OH	-CH ₃	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P12	3-OH	-CH ₂ CH ₃	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P13	3-OH	-CH ₂ CH ₂ Ph	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P14	kein	-CH ₃	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P15	kein	-CH ₂ CH ₃	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P16	kein	-CH ₂ CH ₂ Ph	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H

P17	3-F	-CH ₃	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P18	3-F	-CH ₂ CH ₃	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P19	3-F	-CH ₂ CH ₂ Ph	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P20	3-OCH ₃	-CH ₃	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P21	3-OCH ₃	-CH ₂ CH ₃	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P22	3-OCH ₃	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P23	3,4-OCH ₂ O-	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P24	3,4-OCH ₂ O-	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H
P25	3,4-OCH ₂ O-	-nC ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	4	H
P26	3,4-OCH ₂ O-	-nC ₃ H ₇	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P27	3-N(CH ₃) ₂	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P28	3-N(CH ₃) ₂	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H
P29	3-N(CH ₃) ₂	-nC ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	4	H
P30	3-N(CH ₃) ₂	-nC ₃ H ₇	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P31	4-F	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P32	4-F	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H
P33	4-F	-nC ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	4	H
P34	4-F	-nC ₃ H ₇	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P35	2-F	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P36	2-F	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H
P37	2-F	-nC ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	4	H
P38	2-F	-nC ₃ H ₇	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P39	3-Cl, 4-OCH ₃	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P40	3-Cl, 4-OCH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H
P41	3-Cl, 4-OCH ₃	-nC ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	4	H
P42	3-Cl, 4-OCH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P43	3-CF ₃	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P44	3-CF ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H
P45	3-CF ₃	-nC ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	4	H
P46	3-CF ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P47	3-OCH ₃ , 5-OCH ₃	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H

P48	3=OCH ₃ , 5-OCH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H
P49	3-OCH ₃ , 5-OCH ₃	-nC ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	4	H
P50	3-OCH ₃ , 5-OCH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P51	3-CH ₃	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P52	3-CH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H
P53	3-CH ₃	-nC ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	4	H
P54	3-CH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P55	4-CH ₃	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P56	4-CH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H
P57	4-CH ₃	-nC ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	4	H
P58	4-CH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P59	2-CH ₃ , 3-CH ₃	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P60	2-CH ₃ , 3-CH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H
P61	2-CH ₃ , 3-CH ₃	-nC ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	4	H
P62	2-CH ₃ , 3-CH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P63	3-OCF ₃	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P64	3-OCF ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H
P65	3-OCF ₃	-nC ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	4	H
P66	3-OCF ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P67	3-SCH ₃	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P68	3-SCH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H
P69	3-SCH ₃	-nC ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	4	H
P70	3-SCH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P71	kein	-CH ₂ Ph	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	ci-Me
P72	kein	-H	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	ci-Me
P73	kein	-CH ₂ CH=CH ₂	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	ci-Me
P74	kein	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	ci-Me
P75	3-OCH ₃	-CH ₂ Ph	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	ci-Me
P76	3-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	ci-Me
P77	3-OCH ₃	-CH ₂ CH=CH ₂	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	ci-Me
P78	3-OCH ₃	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	ci-Me
P79	kein	-CH ₂ Ph	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	tr-Me

P80	kein	-H	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	tr-Me
P81	kein	-CH ₂ CH=CH ₂	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	tr-Me
P82	kein	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	tr-Me
P83	kein	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P84	kein	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	3	H
P85	kein	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ Ph	-CH ₂ CH ₃	3	H
P86	kein	-nC ₃ H ₇		-(CH ₂) ₅ -	3	H
P87	* 2,3-	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	3	H
	CH=CHCH=CH-					
P88	* 2,3-	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H
	CH=CHCH=CH-					
P89	3,4-(CH ₂) ₄ -	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P90	3,4-(CH ₂) ₄ -	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H
P91	3,4-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P92	3,4-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H
P93	kein		-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P94	m-F		-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P95	m-sCH ₃		-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	ci-Me
P96	kein		-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P97	m-oCH ₃		-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H
P98	m-OH		-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	tr-Me
P99	kein		-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P100	o-F		-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H

P101	o-CH ₃		-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	ci-Me
P102	kein		-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P103	p-OH		-CH ₂ CH ₃	-nC ₃ H ₇	4	H
P104	p-F		-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	tr-Me
P105	kein		-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P106	m-sCH ₃		-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H
P107	m-oCF ₃		-CH ₃	-nC ₃ H ₇	4	ci-Me
P108	kein		-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P109	m-CH ₃		-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P110	2, 3-oCH ₃		-CH ₃	-nC ₃ H ₇	4	H

* Ar = Naphthyl ist der Einfachheit halber als R⁷ dargestellt.

[0021] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können verwendet werden, um milde bis mäßig schwere Schmerzen in warmblütigen Tieren, wie z. B. Menschen, durch Verabreichung einer analgetisch effektiven Dosis zu behandeln. Der Dosierungsbereich wäre von ungefähr 1 bis 3000 mg, insbesondere ungefähr 10 bis 1000 mg oder ungefähr 25 bis 500 mg des aktiven Inhaltsstoffes, 1 bis 4 mal pro Tag für einen durchschnittlichen (70 kg) Menschen, obwohl es offensichtlich ist, dass die Aktivität der individuellen Verbindungen der Erfindung sowie der Schmerz, der behandelt wird, variieren werden. In Bezug auf die Verwendung dieser Verbindungen als Immunosuppressiva, antiinflammatorische Mittel, Mittel für die Behandlung von mentaler Erkrankung, Medikamente für Drogen- und Alkoholmissbrauch, Mittel für die Behandlung von Gastritis und Diarrhöe, kardiovaskuläre Mittel und Mittel für die Behandlung von respiratorischen Erkrankungen kann eine therapeutisch effektive Dosis durch den Fachmann durch die Verwendung von etablierten Tiermodellen bestimmt werden. Solche Dosierungen würden wahrscheinlich in den Bereich von ungefähr 1 bis 300 mg des aktiven Inhaltsstoffes, 1 bis 4 mal pro Tag für einen durchschnittlichen (70 kg) Menschen fallen. Pharmazeutische Zusammensetzungen der Erfindung umfassen die Verbindungen der Formel (I), wie oben definiert, insbesondere in Vermischung mit einem pharmazeutisch akzeptablen Träger.

[0022] Um pharmazeutische Zusammensetzungen der Erfindung herzustellen, werden eine oder mehrere Verbindungen der Erfindung oder Salze davon als der aktive Inhaltsstoff eng mit einem pharmazeutischen Träger vermischt, gemäß der konventionellen pharmazeutischen Additionstechniken. Wobei der Träger eine große Vielzahl an Formen in Abhängigkeit von der Form der Präparation, die für die Verabreichung gewünscht wird, annehmen kann, z. B. oral oder parenteral, wie z. B. intramuskulär. Bei der Herstellung der Zusammensetzungen in oraler Dosierungsform kann jedes der üblichen pharmazeutischen Medien verwendet werden. So

schließen für flüssige orale Präparationen, wie z. B. Suspensionen, Elixieren und Lösungen, geeignete Träger und Additiva ein: Wasser, Glykole, Öle, Alkohole, Geschmacksmittel, Konservierungsmittel, Färbemittel und Ähnliches. Für feste orale Präparationen, wie z. B. Pulver, Kapseln und Tabletten, schließen geeignete Träger und Additiva ein: Stärken, Zucker, Verdünnungsmittel, granulierende Mittel, Gleitmittel, Bindemittel, Versetzungsmitte und Ähnliches. Aufgrund der Einfachheit ihrer Verabreichung stellen Tabletten und Kapseln die vorteilhafteste orale Dosierungs-Einheitsform dar, in welchem Fall offensichtlich feste pharmazeutische Träger verwendet werden. Wenn gewünscht, können Tabletten durch Standardverfahren Zucker-beschichtet oder enterisch beschichtet sein. Für Parenterale wird der Träger üblicherweise steriles Wasser umfassen, obwohl andere Inhaltsstoffe eingeschlossen sein können, z. B. für Zwecke wie Unterstützung der Löslichkeit oder Konservierung. Injizierbare Suspensionen können auch präpariert werden, in welchem Fall geeignete flüssige Träger, Suspendierungsmittel und Ähnliches verwendet werden können. Die hierin beschriebenen pharmazeutischen Zusammensetzungen werden pro Dosierungseinheit, z. B. Tablette, Kapsel, Pulver, Injektion, Teelöffel voll und Ähnliches, eine Menge des aktiven Inhaltsstoffes enthalten, die notwendig ist, um eine effektive Dosis, wie hierin beschrieben, zu liefern.

[0023] Die pharmazeutisch akzeptablen Salze, auf die sich oben bezogen wurde, nehmen im Allgemeinen eine Form ein, in welcher der Stickstoff oder der Piperidinyl-Ring mit einer anorganischen oder organischen Säure protoniert ist. Repräsentative organische oder anorganische Säuren schließen ein: Salzsäure, Bromwasserstoff, Jodwasserstoff, Perchlor-, Schwefel-, Salpeter-, Phosphor-, Essig-, Propion-, Glycol-, Milch-, Bernstein-, Malein-, Fumar-, Äpfel-, Wein-, Zitronen-, Benzoe-, Mandel-, Methansulfon-, Hydroxyethansulfon-, Benzensulfon-, Oxal-, Pamoic-, 2-Naphthalensulfon-, p-Toluolsulfon, Zyklohexansulfam-, Salicyl- oder Saccharinsäure.

[0024] Die folgenden Beispiele werden zur Illustration angeboten.

BEISPIELE Verfahren A

N-(3-Methoxyphenyl)-1-propyl-4-piperidinamin, I1.

[0025] Eine Lösung von 4,5 ml (30 mmol) N-Propyl-4-piperidon, 3,4 ml (30 mmol) m-Anisidin und 1,7 ml (30 mmol) Eisessig wurde in 120 ml 1,2-Dichlorethan (DCE) gerührt und 9,49 g (45 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid wurden addiert. Die Lösung wurde bei 25°C für 3 Stunden gerührt. Die Lösung wurde mit NaHCO₃-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Sie wurde getrocknet und das Lösungsmittel verdampft. Der m-Anisidin-Überschuss wurde in einem Kugelrohr bei 100°C/0,05 Torr abdestilliert. Es wurden 3,5 g (47% Ausbeute) N-(3-Methoxyphenyl)-1-Propyl-4-Piperidinamin als ein Feststoff erhalten. MS m/z = 249 (M⁺ + H). 300 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,1 (t, 1H); 6,15–6,35 (m, 3H); 3,75 (s, 3H); 3,25 (m, 1H); 2,9 (m, 2H); 2,3 (m, 2H); 2,15 (m, 4H); 1,5 (m, 4H); 0,9 (t, 3H). Analyse berechnet für C₁₅H₂₄N₂O; C, 72,54; H, 9,74; N, 11,28. Gefunden: C, 72,55; H, 9,51; N, 11,21.

BEISPIEL 1

N,N-Diethyl-4-[3-methoxyphenyl(1-propylpiperidin-4-yl)amino]benzamidfumarat [1:1], C1.

[0026] Eine Lösung von 3,5 g (14,1 mmol) N-(3-Methoxyphenyl)-1-propyl-4-piperidinamin, 3,61 g (14,1 mmol) N,N-Diethyl-4-brombenzamid, 129 mg (0,141 mmol) tris(Dibenzylidenaceton)-dipalladium(0) (Pd₂dba₃), 263 mg (0,423 mmol) (R)-(+)-2,2'-bis(Diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (+BINAP) und 1,89 g (19,7 mmol) Natrium-t-butoxid in 25 ml trockenem Toluol wurde auf 110°C unter Ar in einem Druckgefäß für 16 Stunden erhitzt. Die Mischung wurde gekühlt und zwischen CH₂Cl₂ und H₂O partitioniert. Die organische Schicht wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (K₂CO₃) und das Lösungsmittel verdampft. Der Rest wurde an einer Biotage Flash 75-Einheit unter der Verwendung von CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH, 92:8:0,8 als Elutionsmittel chromatographiert. Es wurden 3,2 g (53% Ausbeute) N,N-Diethyl-4-[3-methoxyphenyl(1-propylpiperidin-4-yl)amino]benzamid als ein Feststoff erhalten. Ein Fumarat-Salz wurde aus 2-PrOH präpariert: mp 168–169°C. MS m/z = 424 (M⁺ + H). 300 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7,3 (t, 1H); 7,2 (d, 2H); 6,8 (d, 1H); 6,6 (m, 4H); 6,5 (s, 2H); 4,0 (m, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,3 (q, 4H); 3,1 (d, 2H); 2,4 (m, 4H); 1,9 (d, 2H); 1,4 (m, 4H); 1,1 (t, 6H); 0,8 (t, 3H). Analyse berechnet für C₂₆H₃₇N₃O₂·C₄H₄O₄; C, 66,77; H, 7,65; N, 7,78. Gefunden: C, 66,69; H, 7,76; N, 7,68.

BEISPIEL 2

N,N-Diethyl-4-[3-hydroxyphenyl(1-propylpiperidin-4-yl)amino]benzamidoxalathydrat [1,0:0,5:0,25], C2.

[0027] Eine Lösung von 1,24 g (2,93 mmol) N,N-Diethyl-4-[3-methoxyphenyl(1-propylpiperidin-4-yl)amino]benzamid, C1, in 5 ml CH_2Cl_2 wurde auf -60°C unter Ar gekühlt und eine Lösung von 17,58 ml (17,58 mmol) 1,0 M BBR_2 in CH_2Cl_2 wurde tropfenweise addiert. Der Temperatur wurde erlaubt, auf 25°C anzusteigen, und die Mischung wurde für 18 Stunden gerührt. Sie wurde zwischen NaHCO_3 -Lösung und 25% EtOH in CH_2Cl_2 portioniert. Die organische Schicht wurde getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel verdampft. Der Rest wurde unter Rückfluss in 100 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung erhitzt, die Lösung wurde gekühlt und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die Lösung wurde getrocknet (Na_2SO_4) und konzentriert, um 1,1 g (92% Ausbeute) von N,N-Diethyl-4-[3-hydroxyphenyl(1-propylpiperidin-4-yl)amino]benzamid als ein Gummi zu ergeben. Ein Oxalat-Salz wurde in CH_3CN präpariert, mp 196–197°C. MS m/z = 410 ($\text{M}^+ + \text{H}$). 300 MHz ^1H NMR (DMSO-d₆) δ 7,2 (m, 3H); 6,6 (m, 3H); 6,5 (d, 1H); 6,4 (s, 1H); 4,1 (m, 1H); 3,3 (q, 4H); 3,2 (m, 2H); 2,6 (m, 4H); 2,1 (d, 2H); 1,5 (m, 4H); 1,1 (t, 6H); 0,8 (t, 3H). Analyse berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0,5 \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4 \cdot 0,25 \text{H}_2\text{O}$: C, 68,03; H, 8,01; N, 9,15; H_2O , 0,98. Gefunden: C, 67,73; H, 7,73; N, 9,11; H_2O , 0,46.

BEISPIEL 3

N,N-Diethyl-4-[phenyl(1-propylpiperidin-4-yl)Amino]benzamidfumarat [1:1], C3.

[0028] Dem Protokoll von Verfahren A wurde gefolgt und Anilin anstatt von m-Anisidin verwendet. Es wurde N-Phenyl-1-propyl-4-piperidinamin als ein Feststoff erhalten: mp 71–72°C. MS m/z = 217 ($\text{M}^+ + \text{H}$). 300 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,1 (t, 2H); 6,65–6,5 (m, 3H); 3,5 (s, 1H); 3,25 (m, 1H); 3,3 (m, 1H); 2,9 (m, 2H); 2,3 (m, 2H); 2,15 (m, 4H); 1,5 (m, 4H); 0,9 (t, 3H).

[0029] Dem Verfahren von Beispiel 1 wurde unter der Verwendung von N-Phenyl-1-propyl-4-piperidinamin anstelle von N-(3-Methoxyphenyl)-1-propyl-4-piperidinamin gefolgt. Es wurde N,N-Diethyl-4-[phenyl(1-propylpiperidin-4-yl)amino]benzamidfumarat als das Produkt erhalten: mp 152–154°C. MS m/z = 394 ($\text{M}^+ + \text{H}$). 300 MHz ^1H NMR (DMSO-d₆) δ 7,45 (t, 2H); 7,3 (t, 1H); 7,2 (d, 2H); 7,05 (d, 2H); 6,55 (d, 2H); 6,5 (s, 2H); 4,0 (m, 1H); 3,3 (q, 4H); 3,1 (d, 2H); 2,4 (m, 4H); 1,9 (d, 2H); 1,4 (m, 4H); 1,1 (t, 6H); 0,8 (t, 3H).

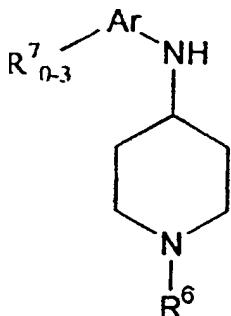
BEISPIEL 4

N-Methyl-N-phenyl-3-[phenyl(1-propylpiperidin-4-yl)amino]benzamidfumarat [1:1,4], C4.

[0030] Dem Verfahren von Beispiel 1 wurde gefolgt und N-Phenyl-1-propyl-4-piperidinamin anstelle von N-(3-Methoxyphenyl)-1-propyl-4-piperidinamin und 3-Brom-N-methylbenzanilid anstelle von N,N-Diethyl-4-prombenzamid verwendet. Es wurde N,N-Diethyl-4-[phenyl(1-propylpiperidin-4-yl)amino]benzamidfumarat [1:1,5] als Produkt erhalten: mp 190–191°C. MS m/z = 428 ($\text{M}^+ + \text{H}$). 300 MHz ^1H NMR (DMSO-d₆) δ 7,35 (t, 4H); 7,2–6,9 (m, 4H); 6,55 (t, 2H); 6,5 (s, 2H); 3,85 (m, 1H); 3,3 (s, 3H); 2,9 (d, 2H); 2,4 (t, 2H); 2,2 (d, 2H); 1,6 (d, 2H); 1,4 (m, 2H); 1,1 (m, 2H); 0,8 (t, 3H).

VERFAHREN B

[0031] Dem Protokoll von Verfahren A wurde gefolgt und das geeignete Arylamin anstelle von m-Anisidin und das erforderliche N-substituierte Piperidin anstelle von N-Propylpiperidin verwendet. Es wurden die folgenden N-Aryl-1-substituierten 4-Piperidinamine I2–I10 präpariert:

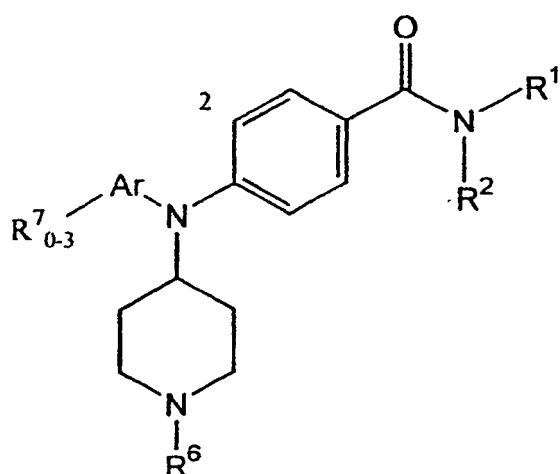


wobei R⁶ und R⁷ abhängig ausgewählt sind aus den Gruppen, bestehend aus:

Verb.-Nr.	R ⁷ -Ar	R ⁶	MS <i>m/z</i> (M ⁺ + H)
I1	3-CH ₃ O-Ph	1-Propyl	249
I2	3-Cl-Ph	1-Propyl	253
I3	2-CH ₃ O-Ph	1-Propyl	249
I4	1-Naphthyl	1-Propyl	269
I5	Ph	Methyl	191
I6	3-CH ₃ O-Ph	Methyl	221
I7	3-F-Ph	Methyl	209
I8	Ph	Ethyl	205
I9	3-F-Ph	Ethyl	223
I10	Ph	Benzyl	267

BEISPIEL 5

[0032] Gemäß dem Verfahren von Beispiel 1 und unter Verwendung des geeigneten N-Aryl-4-piperidinamin anstelle von N-(3-Methoxyphenyl)-1-propyl-4-piperidinamin und dem erforderlichen 4-Brombenzamid anstelle von N,N-Diethyl-4-brombenzamin wurden die folgenden Verbindungen C5–C45 erhalten:



wobei R¹, R², R⁶ und R⁷-Ar abhängig ausgewählt sind aus den Gruppen, bestehend aus:

Verb.- Nr.	R ⁷ -Ar	R ⁶	R ¹	R ²	MS	Isolierung
C5	3-Cl-Ph	1-Propyl	Ethyl	Ethyl	428	A
C6	3-Cl-Ph	1-Propyl		-(CH ₂) ₄ -	426	A
C7	2-CH ₃ O-Ph	1-Propyl	Ethyl	Ethyl	424	A
C8	1-Naphthyl	1-Propyl	Ethyl	Ethyl	416	A
C9	1-Naphthyl	1-Propyl		-(CH ₂) ₄ -	456	A
C10	Ph	Methyl	Ethyl	Ethyl	366	B
C11	Ph	Methyl	1-Propyl	1-Propyl	394	B
C12	Ph	Methyl	Methyl	Ethyl	352	B
C13	Ph	Methyl	2-Propyl	2-Propyl	394	B
C14	Ph	Methyl		-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -	380	B
C15	Ph	Methyl		-(CH ₂) ₅ -	378	B
C16	Ph	Methyl		-(CH ₂) ₄ -	364	B

C17	3-CH ₃ O-Ph	Methyl	Ethyl	Ethyl	396	B
C18	3-CH ₃ O-Ph	Methyl	1-Propyl	1-Propyl	424	B
C19	3-CH ₃ O-Ph	Methyl	Methyl	Ethyl	382	B
C20	3-CH ₃ O-Ph	Methyl	2-Propyl	2-Propyl	424	B
C21	3-CH ₃ O-Ph	Methyl	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -		410	B
C22	3-CH ₃ O-Ph	Methyl		-(CH ₂) ₅ -	408	B
C23	3-CH ₃ O-Ph	Methyl		-(CH ₂) ₄ -	394	B
C24	3-F-Ph	Methyl	Ethyl	Ethyl	384	B
C25	-3-F-Ph	Methyl	1-Propyl	1-Propyl	412	B
C26	3-F-Ph	Methyl	Methyl	Ethyl	370	B
C27	3-F-Ph	Methyl	2-Propyl	2-Propyl	412	B
C28	3-F-Ph	Methyl	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -		398	B
C29	3-F-Ph	Methyl		-(CH ₂) ₅ -	396	B
C30	3-F-Ph	Methyl		-(CH ₂) ₄ -	382	B
C31	Ph	Ethyl	Ethyl	Ethyl	380	B
C32	Ph	Ethyl	1-Propyl	1-Propyl	408	B
C33	Ph	Ethyl	Methyl	Ethyl	366	B
C34	Ph	Ethyl	2-Propyl	2-Propyl	408	B
C35	Ph	Ethyl	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -		394	B
C36	Ph	Ethyl		-(CH ₂) ₅ -	392	B
C37	Ph	Ethyl		-(CH ₂) ₄ -	378	B
C38	3-F-Ph	Ethyl	Ethyl	Ethyl	398	B
C39	3-F-Ph	Ethyl	1-Propyl	1-Propyl	426	B
C40	3-F-Ph	Ethyl	Methyl	Ethyl	384	B
C41	3-F-Ph	Ethyl	2-Propyl	2-Propyl	426	B
C42	3-F-Ph	Ethyl	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -		412	B
C43	3-F-Ph	Ethyl		-(CH ₂) ₅ -	410	B
C44	3-F-Ph	Ethyl		-(CH ₂) ₄ -	396	B
C45	Ph	Benzyl	Ethyl	Ethyl	442	A

[0033] Isolierung, Methode A: Chromatographie an SiO₂ mit CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH; 95/5/0,5. Methode B: Reverse Phase HPLC an YMC J' Sphere H80 (20/80 MeCN/0,1% wässrige TFA bis 90/10 MeCN/0,1% wässrige TFA)

BEISPIEL 6

N,N-Diethyl-4-[3-acetoxyphenyl(1-propylpiperidin-4-yl)amino]benzamidhydrochlorid [1:1], C46.

[0034] Eine Lösung von 0,96 g (2,3 mmol) N,N-Diethyl-4-[3-hydroxyphenyl(1-propylpiperidin-4-yl)amino]benzamid wurde in 20 ml CH_2Cl_2 gerührt und 0,17 ml Acetylchlorid wurden addiert. Die Mischung wurde für 2 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde verdampft und der Rest aus 2-PrOH umkristallisiert, um 0,7 g (62% Ausbeute) der Titelverbindung als einen weißen kristallinen Feststoff zu ergeben: mp 218–219°C. MS m/z = 452 ($\text{M}^+ + \text{H}$). 300 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,3 (d, 2H); 7,2 (m, 1H) 6,9 (d, 2H); 6,7 (m, 2H); 4,1 (t, 3H) 3,6 (d, 2H); 3,4 (m, 4H); 2,8 (m, 4H); 2,4 (m, 2H); 2,2 (s, 3H) 2,1 (d, 2H); 1,9 (m, 2H); 1,2 (t, 6H); 1,0 (t, 3H). Analyse berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$: C, 66,45; H, 7,45; N, 8,61. Gefunden: C, 66,07; H, 7,83; N, 8,32.

Biologische Testung

[0035] Die Bindung der oben genannten Verbindungen an den Delta- und den Mu-Opioid-Rezeptor wurde gemäß der folgenden Verfahren bestimmt und die folgenden Ergebnisse wurden erhalten.

1) Hochdurchsatz-Screening-Assay der Bindung an den Delta-Opioid-Rezeptor

Materialien:

[0036] Hierbei handelt es sich um einen auf dem Rezeptor basierenden Test zur Detektion der kompetitiven Bindung von Testverbindungen an den Opioid-Delta-Rezeptor gegenüber dem Radioliganden [^3H]Bremazocin (spezifische Aktivität S.A.= 25,5 Ci/mmol, Dupont/NEN, Cambridge, Massachusetts). Der Rezeptor ist eine klonierte humane cDNA, die in Säugetier CHO-Zellen exprimiert wird. Membranen, die von diesen Zellen präpariert werden, werden von Receptor Biology, Baltimore, MD gekauft. Der Reaktionspuffer setzt sich wie folgt zusammen: HEPES (50 mM final) $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (5 mM final), o-Phenanthrolin (20 mg/l), Aprotinin (10 mg/l), Pefabloc SC (250 mg/l), Leupeptin (0,5 mg/l), Pepstatin A (0,7 mg/l), Trypsininhibitor (25 mg/l), Chymostatin (10 mg/l), pH = 7,2. Naloxon, 10 μM wird verwendet, um nicht-spezifische Bindung zu definieren. Der Assay verwendet Filtration, um den Rezeptor und gebundene Liganden zu fangen.

Verfahren:

[0037] Der Rezeptor (Membran)-Präparation (28 μg Protein) wird erlaubt, mit dem Opioid-Rezeptor-Radioliganden ($[^3\text{H}]$ Bremazocin, 2,4 nM) in 96-Well-Platten zu inkubieren, bis Gleichgewicht erreicht wird (> 2 Stunden) Nach der Inkubation mit dem Radioliganden bei 23°C werden die Inhalte der Wells auf 96-Well Whatman GF/C-Filterplatten unter der Verwendung eines Packard Zellernters („cell harvester“) filtriert. Radioligand, der an den Rezeptor gebunden ist, verbleibt auch auf dem Filter. Die Filter werden dreimal mit 0,5 ml physiologischer Saline (0,9% NaCl) gespült, um jeglichen ungebundenen Radioliganden von den Filtern zu entfernen. Die Filter werden getrocknet und Szintillationsflüssigkeit wird danach zu den Filtern addiert, welche Licht im Verhältnis zu der Menge an Radioaktivität auf dem Filter emittiert, was unter der Verwendung eines Packard Topcount-Szintillationszähler bestimmt wird.

Prinzip:

[0038] Unbekannte Wirkstoffe, die in der Inkubation eingeschlossen sind und welche an denselben Rezeptor wie der Radioligand binden, werden um den Rezeptor konkurrieren und die Menge an Radioligand reduzieren, die an den Rezeptor bindet. Dies wird als ein abnehmendes Szintillationssignal dieser bestimmten Inkubation detektiert. Je besser eine unbekannte Verbindung um den Rezeptor konkurriert, desto größer wird die beobachtete Abnahme an Radioligand sein, die an den Rezeptor gebunden ist. Daher ist der Assay in dem Format einer Inhibitionsstudie. Daten werden als Prozent der Inhibition von der Kontrollbindung berichtet.

Ergebnisse:

[0039] Die folgenden Verbindungen wurden mit den folgenden Ergebnissen getestet.

Verb.-Nr.	% I bei 25 µM	Verb.-Nr.	% I bei 25 µM
C1	97	C11	101
C3	94	C12	95
C4	41	C13	100
C5	102	C14	93
C6	101	C15	68
C7	100	C16	81
C8	69	C17	98
C9	103	C18	100
C10	100	C19	95
C20	98	C34	100
C21	70	C35	64
C22	89	C36	92
C23	91	C37	88
C24	97	C38	98
C25	100	C39	101
C26	96	C40	97
C27	97	C41	88
C28	77	C42	64
C29	85	C43	89
C30	85	C44	87
C31	100	C45	99
C32	100	C46	100
C33	98		

2) Manueller Gewebe-Screening-Assay der Bindung an den Delta und den Mu-Opioid-Rezeptor

A) Assay der Bindung an den δ-Opioid-Rezeptor aus Rattenhirn

Verfahren:

[0040] Männliche Wistar-Ratten (150–250 g, VAF, Charles River, Kingston, NY) werden durch zervikale Dislokation getötet und ihre Gehirne entfernt und sofort in eiskalten Tris HCl-Puffer (50 mM, pH 7,4) gegeben. Die Vorderhirne wurden vom Rest des Gehirns durch koronale Transfektion separiert, beginnend dorsal an den Colliculi und ventral passierend durch die Mittelhirn-Pontin-Verbindung ("junction"). Nach der Dissektion wurden die Vorderhirne in Tris-Puffer in einem Teflon®-Glas-Homogenisator homogenisiert. Das Homogenat wird auf eine Konzentration von 1 g Vorderhirngewebe pro 100 ml Tris-Puffer verdünnt und bei $39.000 \times g$ für 10 min zentrifugiert. Das Pellet wird im selben Volumen Tris-Puffer mit mehreren kurzen Pulsen von einem Polytron-Homogenisator resuspendiert. Diese partikuläre Präparation wird für die δ-Opioid-Bindungs-Assays verwendet. Nach der Inkubation mit dem δ-selektiven Peptidliganden [³H]DPDPE bei 25°C werden die Röhrcheninhalte durch Whatman GF/B Filterblätter an einem Brandel Zellernter („cell harvester“) gefiltert. Die Röhrchen und Filter werden dreimal mit 4 ml 10 mM HEPES (pH 7,4) gespült und die Radioaktivität, die mit den Filterkreisen assoziiert, wird unter der Verwendung von Formular 989 Szintillationsflüssigkeit (New England Nucle-

ar, Boston, MA) in einem Szintillationszähler bestimmt.

Analyse:

[0041] Die Daten werden verwendet, um entweder die % an Inhibierung im Vergleich zur Kontrollbindung (wenn nur eine einzelne Konzentration der Testverbindung evaluiert wird) oder einen K_i -Wert (wenn ein Bereich an Konzentrationen getestet wird) zu berechnen.

% an Inhibierung wird berechnet als: $1 - (\text{Testverbindung dpm-nichtspezifisch dpm}) / (\text{gesamt dpm-nichtspezifisch dpm}) \times 100$.

K_i -Werte werden unter der Verwendung des LIGAND (Munson, P.J. and Rodbard, D., Anal. Biochem. 107: 220–239) Datenanalyse-Programms berechnet.

B) Assay der Bindung an den μ -Opioid Rezeptors aus Rattenhirn

Verfahren:

[0042] Männliche Wistar-Ratten (150–250 g, VAF, Charles River, Kingston, NY) werden durch zervikale Dislokation getötet und ihre Hirne entfernt und sofort in eiskalten Tris HCl-Puffer (50 mM, pH 7,4) gegeben. Die Vorderhirne werden vom Rest des Gehirnes durch eine koronale Transektion präpariert, beginnend dorsal an den Colliculus und passierend ventral durch die Mittelhirn-Pontin-Verbindung ("junction"). Nach der Dissektion werden die Vorderhirne in Tris-Puffer in einem Teflon®-Glas-Homogenisator homogenisiert. Das Homogenat wird auf eine Konzentration von 1 g Vorderhirngewebe pro 100 ml Tris-Puffer verdünnt und bei $39.000 \times g$ für 10 min zentrifugiert. Das Pellet wird in demselben Volumen an Tris-Puffer mit mehreren kurzen Pulsen von einem Polytron-Homogenisator resuspendiert. Diese partikuläre Präparation wird für die μ -Opioid-Bindungs-Assays verwendet. Nach der Inkubation mit dem m-selektiven Peptid-Liganden [3 H]DAMGO bei 25°C werden die Röhrcheninhalte durch Whatman GFB-Filterblätter an einem Brandel-Zellernter („cell harvester“) filtriert. Die Röhrchen und Filter werden dreimal mit 4 ml 10 mM HEPES (pH 7,4) gewaschen und die Radioaktivität, die mit den Filterkreisen assoziiert, unter der Verwendung von Formula 989 Szintillationsflüssigkeit (New England Nuclear, Boston, MA) in einem Szintillationszähler bestimmt.

Analyse:

[0043] Die Daten werden verwendet, um entweder die % an Inhibierung im Vergleich zur Kontrollbindung (wenn nur eine einzige Konzentration der Testverbindung evaluiert wird) oder eines K_i -Wertes (wenn ein Bereich an Konzentrationen getestet wird) zu berechnen.

% an Inhibierung wird berechnet als: $1 - (\text{Testverbindung dpm-nichtspezifisch dpm}) / (\text{gesamt dpm-nichtspezifisch dpm}) \times 100$.

K_i -Werte werden unter Verwendung des LIGAND (Munson, P. J. and Rodbard, D., Anal. Biochem. 107: 220–239, 1980) Datenanalyse-Programmes berechnet.

Ergebnisse:

[0044] N,N-Diethyl-4-[phenyl(1-propylpiperidin-4-yl)amino]benzamidfumarat, C4, zeigte einen K_i von 25 nM bei der Bindung an den δ -Opioid-Rezeptor und einen K_i von 153 nM bei der Bindung an den μ -Opioid-Rezeptor. N,N-Diethyl-4-[3-hydroxyphenyl(1-propylpiperidin-4-yl)amino]benzamidfumarat, C2, zeigte einen K_i von 0,83 nM bei der Bindung an den δ -Opioid-Rezeptor und einen K_i von 2.762 nM bei der Bindung an den μ -Opioid-Rezeptor.

[0045] Die Aktivität der Verbindungen der Erfindung als Analgetika kann durch den Maus-Acetylcholinbromid-induzierten Konstriktions-Assay, wie unten beschrieben, demonstriert werden:

C) Maus-Acetylcholinbromid-induzierter abdominaler Konstriktions-Assay

Verfahren:

[0046] Der Maus-Acetylcholin-induzierte abdominale Konstriktions-Assay, wie durch Collier et al. in Brit. J. Pharmacol. Chem. Ther., 32: 295–310, 1968 beschrieben, wurde mit geringfügigen Modifikationen verwendet, um die analgetische Potenz der Verbindungen der Formel (I) zu untersuchen. Die Testwirkstoffe oder geeignete Vehikel wurden oral (p.o.) verabreicht und 30 Minuten später erhielt das Tier eine intraperitoneale (i.p.) Injektion von 5,5 mg/kg Acetylcholin-Bromid (Matheson, Coleman and Bell, East Rutherford, NJ). Die Mäuse wur-

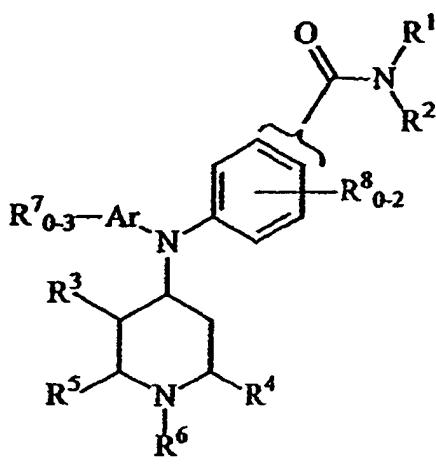
den dann in Dreiergruppen in Glasglocken („glass bell jars“) gegeben und für eine zehnminütige Beobachtungsperiode auf das Auftreten einer abdominalen Konstriktionsantwort beobachtet (definiert als eine Welle an Konstriktion und Verlängerung, die kausal entlang der Bauchdecke passiert, begleitet von einem Krümmen des Rumpfes und gefolgt durch Verlängerung der hinteren Gliedmaßen). Die % an Inhibierung auf diese Antwort auf einen nozizeptiven Stimulus (gleich % Analgesie) wurde wie folgt berechnet: Die % an Inhibierung der Antwort, d. h. % Analgesie ist gleich der Differenz zwischen der Zahl an Kontrolltier-Antworten und der Zahl an Wirkstoff-behandelten Tier-Antworten mal 100 geteilt durch die Zahl an Kontrolltier-Antworten.

Ergebnisse:

[0047] N,N-Diethyl-4-[phenyl(1-propylpiperidin-4-yl)amino]benzamidfumerat, C4, zeigte einen ED₅₀ von 4,2 µmol/kg in diesem Assay.

Patentansprüche

1. Verbindung, die an den Delta-Opioid-Rezeptor bindet, mit der allgemeinen Formel:



wobei

Ar Phenyl, 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl jedes optional mit 1 bis 3 R⁷ substituiert ist;

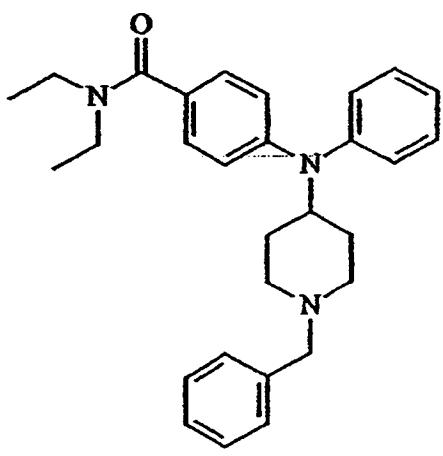
R¹ und R² unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, C₁₋₈Alkyl; Phenyl, optional mono-, di- oder tri-substituiert mit Halogen, C₁₋₆Alkyl, C₁₋₆Alkoxy oder Trifluormethyl; oder Benzyl, optional mono-, di- oder tri-substituiert mit Halogen, C₁₋₆Alkyl, C₁₋₆Alkoxy oder Trifluormethyl oder, alternativ, R¹ und R² mit ihrer N-Bindungsstelle zusammengenommen sind, um einen Ring zu bilden, welcher ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Piperidinyl und Hexamethyleniminy, worin jeder der Ringe optional mit 1 bis 4 Methylgruppen substituiert ist;

R³ ausgewählt ist aus Wasserstoff und C₁₋₄Alkyl;

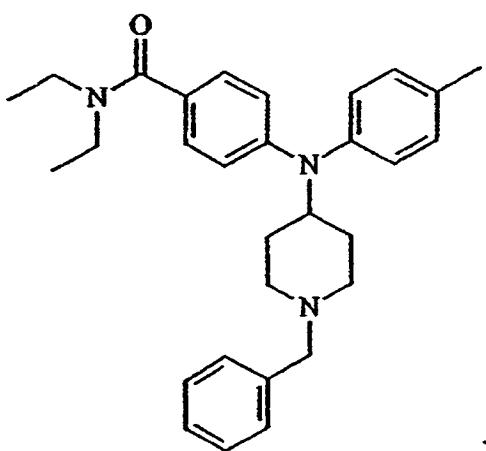
R⁴ und R⁵ Wasserstoff sind;

R⁶ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff; C₁₋₈Alkyl; C₁₋₆Cycloalkyl-C₁₋₃alkyl; C₃₋₆Alkenyl; C₁₋₆Alkoxy-C₁₋₃alkyl und Phenyl-C₁₋₄alkyl, worin das Phenyl optional mit R⁷ mono-, di- oder tri-substituiert ist; R⁷ unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Hydroxyl, Halogen, C₁₋₃Alkyl, C₁₋₃Alkoxy, C₁₋₃Acyl, C₁₋₃Acyloxy, Cyano, Amino, C₁₋₃Acylamino, C₁₋₃Alkylamino, di(C₁₋₃Alkyl)amino, C₁₋₃Alkylthio, C₁₋₃Alkylsulfonyl, Trifluormethyl und Trifluormethoxy, und zwei R⁷ eine einzige Gruppe bilden können, die ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus -(CH₂)₃₋₅- und -O(CH₂)₁₋₃O- gebunden an benachbarte Kohlenstoffatome von Ar; und

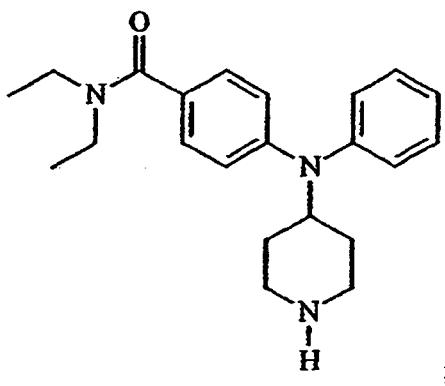
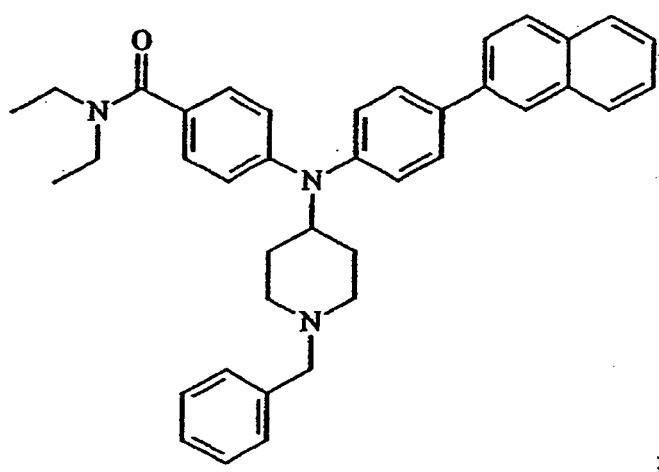
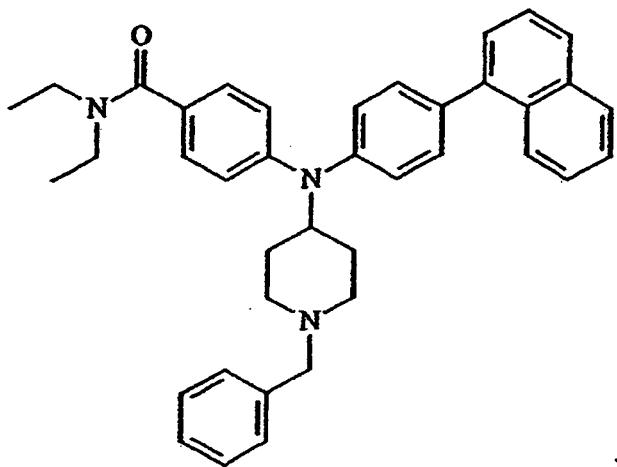
R⁸ unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Halogen, C₁₋₆Alkyl, C₁₋₆Alkoxy und Trifluormethyl; wobei die Verbindungen der Formeln:

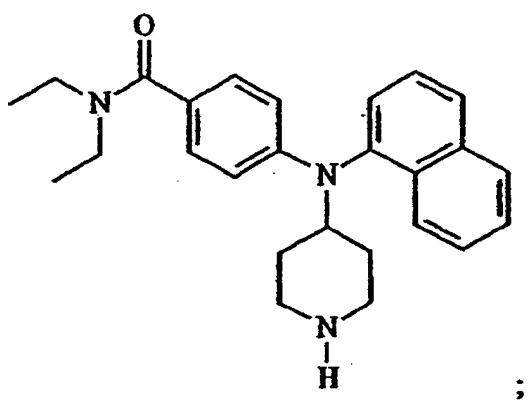


;

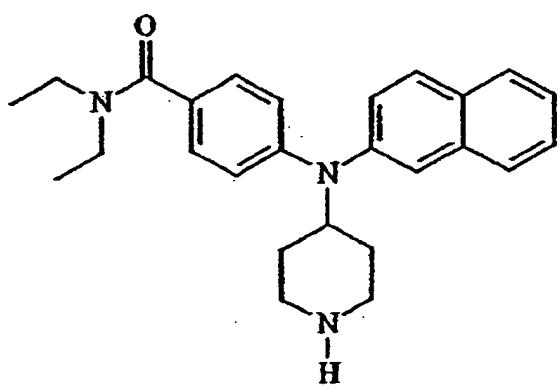


;

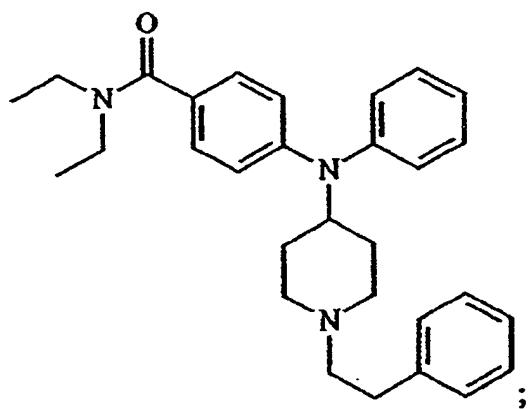




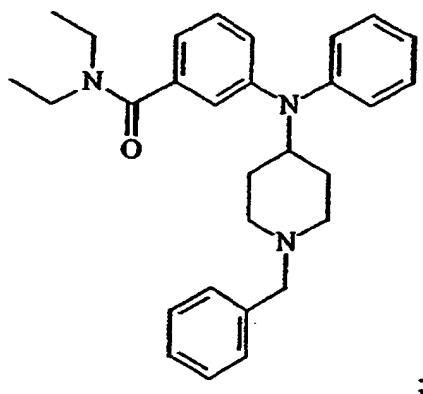
;



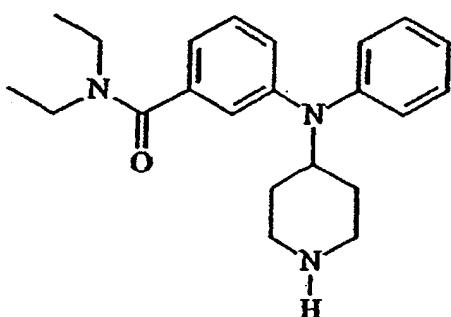
;



;



und



ausgenommen sind.

2. Verbindung nach Anspruch 1, worin Ar Phenyl ist.

3. Verbindung nach Anspruch 1, worin R¹ und R² unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, t-Butyl, i-Butyl, Phenyl, p-Chlorphenyl, p-Fluorphenyl, p-Methylphenyl, p-Trifluormethylphenyl, Benzyl, p-Chlorbenzyl, p-Fluorbenzyl, p-Methylbenzyl und p-Trifluormethylbenzyl oder alternativ R¹ und R² mit ihrer N-Bindungsstelle zusammengekommen sind, um einen Ring zu bilden, welcher ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Pyrrolidinyl und Piperidinyl.

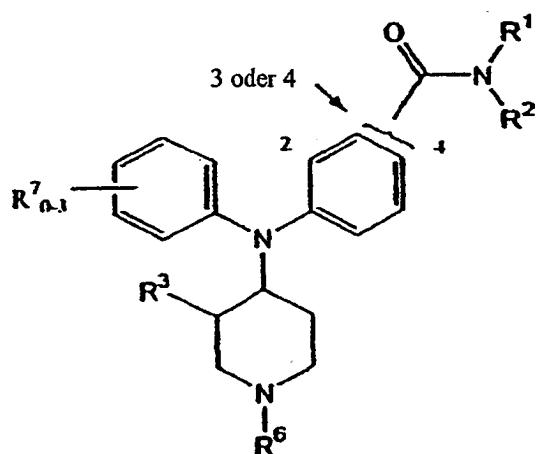
4. Verbindung nach Anspruch 1, worin R³ ausgewählt ist aus Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl und t-Butyl.

5. Verbindung nach Anspruch 1, worin R⁶ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Cyclopropylmethyl, Ethenyl, Allyl, Methoxymethyl, Benzyl, p-Chlorbenzyl, p-Fluorbenzyl, p-Methylbenzyl, p-Trifluormethylbenzyl, p-Aminobenzyl und Phenyl-CH₂CH₂-.

6. Verbindung nach Anspruch 1, worin R⁷ unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Hydroxyl, Chlor, Brom, Fluor, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Formyl, Acyl, Acetoxy, Cyano, Amino, Methylamido, Methylamino, N,N-Dimethylamino, Methylthio, Methylsulfonyl, Trifluormethoxy und Trifluormethyl und bevorzugte Gruppen, in denen zwei R⁷ zusammen eine einzelne Gruppe bilden, ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Propylen, Butylen und -OCH₂O-.

7. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R⁸ unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Chlor, Brom, Fluor, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy und Trifluormethyl.

8. Verbindung nach Anspruch 1, die die allgemeine Struktur:



aufweist, worin R¹, R², R³, R⁶ und R⁷ abhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus:

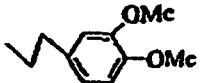
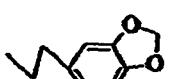
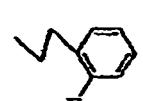
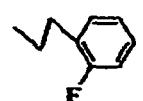
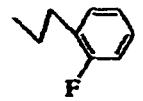
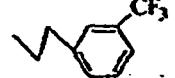
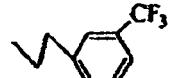
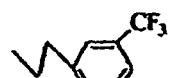
Verb. Nr.	R ⁷	R ⁶	R ¹	R ²	Amid- Subst.	R ³
--------------	----------------	----------------	----------------	----------------	-----------------	----------------

P1	Kein	-CH ₂ CH=CH ₂	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P2	Kein	-CH ₂ —<—>—	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P3	3-OH	-CH ₂ CH=CH ₂	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P4	3-OH	-CH ₂ —<—>—	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H

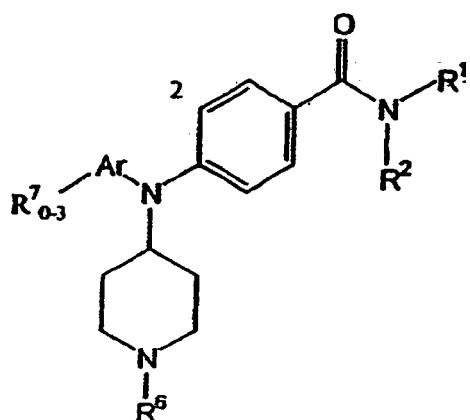
P5	3-OH	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P6	3-OH	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P7	3-OH	-CH ₂ CH ₂ Ph	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P8	3-OH	-CH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H
P9	3-OH	-CH ₂ CH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H
P10	3-OH	-CH ₂ CH ₂ Ph	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H
P11	3-OH	-CH ₃	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P12	3-OH	-CH ₂ CH ₃	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P13	3-OH	-CH ₂ CH ₂ Ph	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P14	Kein	-CH ₃	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P15	Kein	-CH ₂ CH ₃	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P16	Kein	-CH ₂ CH ₂ Ph	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P17	3-F	-CH ₃	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P18	3-F	-CH ₂ CH ₃	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P19	3-F	-CH ₂ CH ₂ Ph	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P20	3-OCH ₃	-CH ₃	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P21	3-OCH ₃	-CH ₂ CH ₃	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P22	3-OCH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P23	3,4-OCH ₂ O-	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P24	3,4-OCH ₂ O-	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H
P25	3,4-OCH ₂ O-	-nC ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	4	H
P26	3,4-OCH ₂ O-	-nC ₃ H ₇	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P27	3-N(CH ₃) ₂	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P28	3-N(CH ₃) ₂	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H
P29	3-N(CH ₃) ₂	-nC ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	4	H
P30	3-N(CH ₃) ₂	-nC ₃ H ₇	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P31	4-F	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P32	4-F	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H
P33	4-F	-nC ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	4	H
P34	4-F	-nC ₃ H ₇	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P35	2-F	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P36	2-F	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H

P37	2-F	-nC ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	4	H
P38	2-F	-nC ₃ H ₇	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P39	3-Cl, 4-OCH ₃	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P40	3-Cl, 4-OCH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H
P41	3-Cl, 4-OCH ₃	-nC ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	4	H
P42	3-Cl, 4-OCH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P43	3-CF ₃	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P44	3-CF ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H
P45	3-CF ₃	-nC ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	4	H
P46	3-CF ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P47	3-OCH ₃ , 5-OCH ₃	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P48	3-OCH ₃ , 5-OCH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H
P49	3-OCH ₃ , 5-OCH ₃	-nC ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	4	H
P50	3-OCH ₃ , 5-OCH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P51	3-CH ₃	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P52	3-CH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H
P53	3-CH ₃	-nC ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	4	H
P54	3-CH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P55	4-CH ₃	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P56	4-CH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H
P57	4-CH ₃	-nC ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	4	H
P58	4-CH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P59	2-CH ₃ , 3-CH ₃	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P60	2-CH ₃ , 3-CH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H
P61	2-CH ₃ , 3-CH ₃	-nC ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	4	H
P62	2-CH ₃ , 3-CH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P63	3-OCF ₃	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P64	3-OCF ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H
P65	3-OCF ₃	-nC ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	4	H
P66	3-OCF ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P67	3-SCH ₃	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P68	3-SCH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H

P69	3-SCH ₃	-nC ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	4	H
P70	3-SCH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P71	Kein	-CH ₂ Ph	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	ci-Me
P72	Kein	-H	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	ci-Me
P73	Kein	-CH ₂ CH=CH ₂	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	ci-Me
P74	Kein	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	ci-Me
P75	3-OCH ₃	-CH ₂ Ph	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	ci-Me
P76	3-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	ci-Me
P77	3-OCH ₃	-CH ₂ CH=CH ₂	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	ci-Me
P78	3-OCH ₃	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	ci-Me
P79	Kein	-CH ₂ Ph	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	tr-Me
P80	Kein	-H	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	tr-Me
P81	Kein	-CH ₂ CH=CH ₂	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	tr-Me
P82	Kein	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	tr-Me
P83	Kein	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P84	Kein	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	3	H
P85	Kein	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ Ph	-CH ₂ CH ₃	3	H
P86	Kein	-nC ₃ H ₇	-(CH ₂) ₅	-(CH ₂) ₅	3	H
P87	* 2,3-	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	3	H
	CH=CHCH=CH-					
P88	* 2,3-	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H
	CH=CHCH=CH-					
P89	3,4-(CH ₂) ₄ -	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P90	3,4-(CH ₂) ₄ -	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H
P91	3,4-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P92	3,4-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H
P93	Kein		-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P94	m-F		-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H

P95	m-sCH ₃		-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	ci-Me
P96	Kein		-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P97	m-oCH ₃		-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H
P98	m-OH		-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	tr-Me
P102	Kein		-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P103	p-OH		-CH ₂ CH ₃	-nC ₃ H ₇	4	H
P104	p-F		-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	tr-Me
P108	Kein		-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P109	m-CH ₃		-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P110	2, 3-oCH ₃		-CH ₃	-nC ₃ H ₇	4	H

9. Verbindung nach Anspruch 1, die die allgemeine Struktur:



aufweist, worin *R*¹, *R*², *R*⁶ und *R*⁷-Ar abhängig voneinander ausgewählt sind aus den Gruppen bestehend aus:

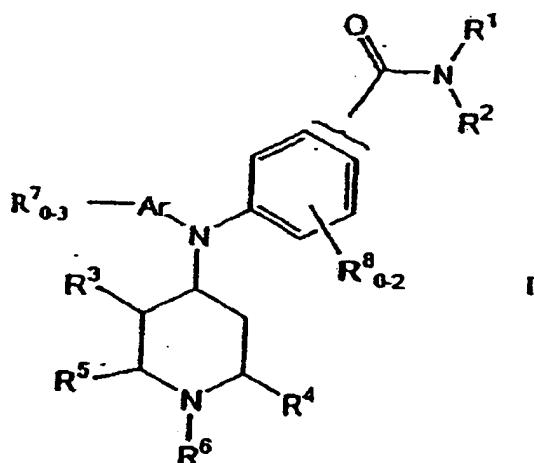
Verb. Nr.	R ⁷ -Ar	R ⁶	R ⁵	R ²
C1	3-CH ₃ O-Ph	1-Propyl	Ethyl	Ethyl
C2	3-HO-Ph	1-Propyl	Ethyl	Ethyl
C3	Ph	1-Propyl	Ethyl	Ethyl
C4	Ph	1-Propyl	Methyl	Ph
C5	3-Cl-Ph	1-Propyl	Ethyl	Ethyl
C6	3-Cl-Ph	1-Propyl		-(CH ₂) ₄ -
C7	2-CH ₃ O-Ph	1-Propyl	Ethyl	Ethyl
C8	1-Naphthyl	1-Propyl	Ethyl	Ethyl
C9	1-Naphthyl	1-Propyl		-(CH ₂) ₄ -
C10	Ph	Methyl	Ethyl	Ethyl
C11	Ph	Methyl	1-Propyl	1-Propyl
C12	Ph	Methyl	Methyl	Ethyl
C13	Ph	Methyl	2-Propyl	2-Propyl
C14	Ph	Methyl		-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -
C15	Ph	Methyl		-(CH ₂) ₅ -
C16	Ph	Methyl		-(CH ₂) ₄ -
C17	3-CH ₃ O-Ph	Methyl	Ethyl	Ethyl
C18	3-CH ₃ O-Ph	Methyl	1-Propyl	1-Propyl
C19	3-CH ₃ O-Ph	Methyl	Methyl	Ethyl
C20	3-CH ₃ O-Ph	Methyl	2-Propyl	2-Propyl
C21	3-CH ₃ O-Ph	Methyl		-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -
C22	3-CH ₃ O-Ph	Methyl		-(CH ₂) ₅ -
C23	3-CH ₃ O-Ph	Methyl		-(CH ₂) ₄ -
C24	3-F-Ph	Methyl	Ethyl	Ethyl
C25	3-F-Ph	Methyl	1-Propyl	1-Propyl
C26	3-F-Ph	Methyl	Methyl	Ethyl
C27	3-F-Ph	Methyl	2-Propyl	2-Propyl

C28	3-F-Ph	Methyl	-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-	
C29	3-F-Ph	Methyl	-(CH₂)₃-	
C30	3-F-Ph	Methyl	-(CH₂)₄-	
C31	Ph	Ethyl	Ethyl	Ethyl
C32	Ph	Ethyl	1-Propyl	1-Propyl
C33	Ph	Ethyl	Methyl	Ethyl
C34	Ph	Ethyl	2-Propyl	2-Propyl
C35	Ph	Ethyl	-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-	
C36	Ph	Ethyl	-(CH₂)₃-	
C37	Ph	Ethyl	-(CH₂)₄-	
C38	3-F-Ph	Ethyl	Ethyl	Ethyl
C39	3-F-Ph	Ethyl	1-Propyl	1-Propyl
C40	3-F-Ph	Ethyl	Methyl	Ethyl
C41	3-F-Ph	Ethyl	2-Propyl	2-Propyl
C42	3-F-Ph	Ethyl	-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-	
C43	3-F-Ph	Ethyl	-(CH₂)₃-	
C44	3-F-Ph	Ethyl	-(CH₂)₄-	
C45	Ph	Benzyl	Ethyl	Ethyl
C46	3-CH₃C(O)O-	n-Propyl	Ethyl	Ethyl

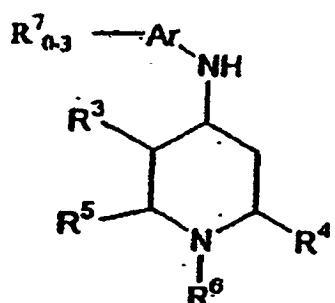
10. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Verwendung als ein Immunsuppressivum, antiinflammatorisches Mittel, Mittel für die Behandlung von mentaler Erkrankung, Medikament für Drogen- und Alkoholmißbrauch, Mittel für die Behandlung von Gastritis und Diarrhöe, kardiovaskuläres Mittel, Mittel für die Behandlung von respiratorischen Krankheiten oder Analgetikum.

11. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Verwendung als ein Immunosuppressivum, antiinflammatorisches Mittel, Mittel für die Behandlung von mentaler Erkrankung, Medikament für Drogen- und Alkoholmißbrauch, Mittel für die Behandlung von Gastritis und Diarrhöe, kardiovaskuläres Mittel, Mittel für die Behandlung von respiratorischen Krankheiten oder Analgetikum.

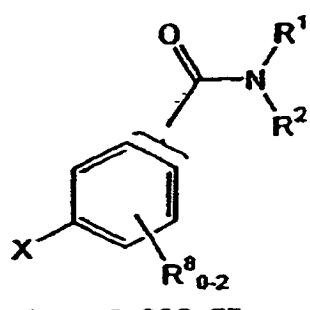
12. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel:



umfassend den Schritt der Arylierung einer Verbindung der Formel:



in Anwesenheit eines Palladium-Katalysators, eines Phosphin-Liganden und einer Base mit einer Verbindung der Formel:



X = Br, I, OSO2CF3

worin Ar, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ wie in Anspruch 1 definiert sind.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen